

ARCHIVOS CHILENOS DE OFTALMOLOGÍA

DIRECTOR

Dr. René Pedro Muga M.

SUBDIRECTOR

Dr. Cristián Luco Franzoy

COMITÉ DE REDACCIÓN

Dr. René Barreau
Dr. Carlos Eggers
Dr. José Espíldora
Dr. Alberto Gormaz
Dr. José González B.
Dr. Ronald Höehmann
Dr. Manuel Pérez C.

Dr. Hernán Valenzuela
Dr. Carlos Kuster
Dr. Francisco Villarroel
Dr. Mario Vaisman
Dr. Eugenio Maul
Dr. Raimundo Charlín

SECRETARIA

ADMINISTRATIVA

Sra. María de Cortés

SECRETARIA

PROPAGANDA

Sra. Mónica Muñoz

SOCIEDAD CHILENA DE OFTALMOLOGÍA

Casilla 16197 - Santiago 9

Santiago de Chile

SOCIEDAD CHILENA DE OFTALMOLOGÍA

Fundada el 21 de Octubre de 1931

DIRECTORIO

1985-1986

Presidente	Dr. Raimundo Charlín E.
Vicepresidente	Dra. Ximena Vicuña C.
Secretario	Dr. Santiago Ibáñez L.
Prosecretario	Dr. Ricardo Colvin T.
Tesorero	Dr. Luis Bravo A.
Departamento Gremial	Dr. Sergio Morales E.
Departamento Prevención de la Ceguera	Dr. Eugenio Maul de la P.

ISSN: 0716 - 0186

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

- 1.— Los autores entregarán su trabajo, con las ilustraciones respectivas, al Secretario de la Sociedad Chilena de Oftalmología, al finalizar la presentación respectiva.
- 2.— Los trabajos deberán estar mecanografiados a doble espacio.
- 3.— Las referencias bibliográficas se marcarán con un número en el texto y se ubicarán al final del trabajo por orden alfabético, de acuerdo a las normas internacionales.
- 4.— Las ilustraciones deben tener su número y leyenda respectiva, y su referencia figurar en el texto. Se deben enviar fotografías, no dibujos, de tamaño 9 x 12 cms. El nombre del autor y el número de la figura deben ser marcados con lápiz en el reverso.
- 5.— Al final del trabajo se agregará un breve resumen en español e inglés.
- 6.— El 50% del valor de impresión del material fotográfico será aportado por los autores.
- 7.— El costo total de los apartados será abonado por los autores, quienes deberán solicitarlos con la debida anticipación.
- 8.— La Dirección del autor principal debe figurar al final del texto.

CORRESPONDENCIA Y SUSCRIPCIONES

Todo tipo de correspondencia debe ser dirigida a Casilla 16197, Santiago 9, Chile. La cancelación de las suscripciones debe realizarse enviando cheque a la orden de Sociedad Chilena de Oftalmología. Valor anual de las suscripciones:
Exterior: US\$ 20.— Chile: equivalente en moneda nacional.

Indexada en el INDEX MEDICUS LATINOAMERICANO (IMLA)

Impreso en los talleres gráficos de
EDITORIAL UNIVERSITARIA
San Francisco 454 - Santiago de Chile

ARCHIVOS CHILENOS DE OFTALMOLOGÍA

CONTENIDO

Editorial	9
TRABAJOS	
Arentsen, J.J.: Correlación Clínico-Patológica de las úlceras corneales periféricas	9
Avenidaño, V.J.: Complicaciones del Carcinoma escamoso celular de conjuntiva	15
Croxatto, J.O.: Uveítis Simpática. Complicación de la Cirugía del segmento posterior	19
Garrido, C.M.: Consideraciones sobre el injerto opaco de córnea	25
Juárez, C.: Inflamaciones de la retina	33
Arentsen, J.J.: Trasplantes corneales	37
Katz, C.: Degeneración en enrejado de la retina. Aspectos histopatológicos	41
Loayza, V.F.: Consideraciones sobre 100 casos de Retinoblastoma	45
Martínez, H.E.: Algunas consideraciones sobre las micosis oculares	55
Villarroel, C.F.: Mucormicosis orbitaria (Ficomycosis, Zigomicosis)	61
Meerhoff, W.: Invasión epitelial en Cirugía ocular	67
Naves, A.E.: Papilomas Conjuntivales y su relación con papillomavirus	71
Valenzuela, H.H.: Seudotumor inflamatorio orbitario e intraocular	77
Verdaguer, T.J.: Degeneración macular senil	83
Villarroel, C.F.; Santidrian, R.P.; Estay, R.: Codificación, Casuística e Insidencia de la Patología orbitaria	91
Wilson Cursino, J.: Lesoes Pigmentadas da Conjuntiva. Origem e Migracao do Melanocito	105
Zimmerman, L.E.: Retinocitoma, variante benigna del Retinoblastoma	109
Zimmerman, L.E.: Genética del Retinoblastoma	113
De Azevedo, M.L.: Persistencia vítreo primario hiperplástico	121
Font, R.: Queratitis por Acantoameba	125
Burnier, M.: Tumores da pálpebra: Neoplasias benignas e lesoes pseudoneoplásicas	129
Burnier, M.: Neoplasias malignas da pálpebra	145
Burnier, M.: Tumores da conjuntiva: Neoplasias benignas e lesoes pseudoneoplásicas	155
Burnier, M.: Neoplasias malignas da conjuntiva	163

EDITORIAL

El propósito fundamental que anima estas breves líneas que preceden a esta primera publicación de un Curso Panamericano de Patología Ocular es testimoniar nuestra gratitud y reconocimiento al Dr. Lorenz Zimmerman, cuya constante preocupación por la docencia y difusión del conocimiento de la Patología Ocular en Latinoamérica ya se evidenciaron claramente en la sesión del Comité de Patología de la Asociación Panamericana de Oftalmología, efectuada en Montreal, Canadá, en octubre de 1964. En dicha oportunidad se acordó unánimemente estimular el interés por el estudio de la anatomía del ojo normal y patológico, incrementar el número de instituciones en Latinoamérica que se dediquen al estudio de la histopatología de los ojos enucleados y biopsias, favorecer el entrenamiento de los jóvenes oftalmólogos y técnicos interesados por el estudio de la patología ocular y fomentar dentro de la especialidad la utilidad de la patología en la enseñanza e investigación.

Consecuencia directa de esta planificación fue la creación de Laboratorios de Patología Ocular en diversos países de Latinoamérica y la reunión de la Southern Ophthalmic Pathology Club de USA en Lima, Perú, en enero de 1969, en cuya organización le cupo una trascendente participación al Dr. Francisco Contreras, quien ha trabajado incansablemente impulsando el progreso y desarrollo de esta disciplina en esta parte de nuestro continente. En este significativo encuentro se discutieron y elaboraron las bases de la Sociedad Panamericana de Patología Ocular, cuya creación fue consolidada en 1970 en Ciudad de México, con motivo de la celebración del XXI Congreso Internacional de Oftalmología.

La flamante Sociedad así creada decidió reunirse periódicamente, antecediendo los Congresos Panamericanos de Oftalmología, exigiendo a todos sus miembros la presentación de casos clínico-patológicos de interés y la distribución del material respectivo para fines docentes.

La primera reunión de la Sociedad Panamericana de Patología Ocular se llevó a efecto en Bogotá, Colombia, en 1971. Posteriormente, otro paso trascendental fruto de la planificación de la reunión de Montreal, fue la creación de Cursos y Seminarios de Patología Ocular. Los primeros pretenden revisar los avances clínicos más significativos en patología ocular a través de conferencias dedicadas a los oftalmólogos generales, mientras que los Seminarios están destinados al perfeccionamiento de quienes tienen experiencia en la disciplina. Estas actividades comenzaron a desarrollarse en Lima, Perú, en 1978 y en ellas ha cumplido una extraordinaria y destacada labor el Dr. Ramón Font, ejerciendo funciones de coordinador junto al Dr. Lorenz Zimmerman.

Con el transcurso de los años la Sociedad Panamericana de Patología Ocular se ha convertido en una verdadera familia por el común interés científico y por una hermosa amistad. Representa, por tanto, un ejemplo para otras sociedades y el feliz resultado de la iniciativa y clara visión de su Presidente, el Dr. Lorenz Zimmerman, quien ha sabido guiar los pasos de todos quienes nos dedicamos al estudio de esta apasionante disciplina. Reconocemos en él a un Maestro, cuya extraordinaria capacidad y sabiduría unidas a su espíritu afable, sencillo y gentil, le han convertido en una figura querida y venerada por todos sus discípulos.

DR. HERNÁN VALENZUELA HAAG

“CONTALENT” (M. R.)

LENTE DE CONTACTO

SISTEMAS PATENTADOS
TORICAS
ASFERICAS
MULTIFOCAL (BIFOCAL)
DE USO PROLONGADO
DE ALTA HUMECTANCIA Y
PERMEABLES AL OXIGENO
BOSTON - CONTASIL II
BOSTON - CONTASIL IV
y ahora BOSTON - EQUALENS - CONTASIL V

EN TODOS SUS TIPOS Y CON LOS ULTIMOS ADELANTOS LOGRADOS
PARA UNA MEJOR COLABORACION CON LOS
SEÑORES MEDICOS OFTALMOLOGOS

PROTESIS OCULARES A MEDIDA

DE

VICTORIO IORINO

Centro de contactología dedicado exclusivamente a:

LENTE DE CONTACTO Y PROTESIS

AGUSTINAS 715 — DEPARTAMENTO 204 HORARIO :

2º Piso — Teléfonos 393317 y 393238 De 10,30 a 20 hrs.

TRABAJOS

CORRELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA DE LAS ÚLCERAS CORNEALES PERIFÉRICAS*

JUAN J. ARENTSEN, M.D.**

Múltiples condiciones patológicas pueden originarse en la región limbar. Aunque algunas lesiones pueden aparecer en otras áreas del segmento anterior, otras típicamente aparecen en el limbo en sus estados iniciales. Factores que pueden contribuir a esta localización periférica, son la transición de epitelio conjuntival a corneal en el caso de tumores como el epiteloma intraepitelial y el carcinoma de células escamosas; posiblemente también el hecho de que los vasos conjuntivales y episclerales siendo terminales (y teóricamente pueden transportar y fijar antígenos, otras sustancias tóxicas, así como células inflamatorias en esa área) puedan iniciar procesos inflamatorios o inmunológicos. Finalmente, las venas acuosas también pueden transportar sustancias tóxicas desde la cámara anterior y depositarlas en el área subconjuntival limbar.

Clasificación. Aunque estas lesiones han sido clasificadas en diferentes formas en la literatura, básicamente pueden ser divididas en: I. Degenerativas, II. Ulcerativas, III. Inflamatorias y IV. Tumores.

Las condiciones incluidas en el grupo de las inflamatorias, comprenden la reacción de hipersensibilidad a estafilococo, flictenulosis y queratitis rosácea. La queratitis herpética puede, en ciertas ocasiones, afectar la región limbar, induciendo una lesión altamente inflamatoria, difícil de tratar.

Los tumores y lesiones similares están fuera del propósito de este trabajo. Me concentraré exclusivamente en aquellas lesiones de los grupos de degeneraciones y ulceraciones.

I. Degeneraciones corneales periféricas

a) Degeneración marginal de Terrien: Esta es una lesión generalmente bilateral, aunque a veces asimétrica, que predominantemente afecta a hombres jóvenes. Se caracteriza por un área de adelgazamiento con vascularización, localizada en el limbo superior (Fig. 1). Característica es la presencia de lípidos en el borde central. Generalmente son asintomáticas, excepto por la inducción de un alto astigmatismo, debido al aplanamiento del meridiano vertical. No hay terapia médica conocida, y ya que hasta el 30% puede perforarse, deben de ser observadas cuidadosamente, a veces requiriendo un refuerzo del área con un injerto corneal libre. Histológicamente se observa adelgazamiento del área, con atrofia epitelial, vascularización y algunas células inflamatorias.

b) Degeneración pelúcida: Esta es una lesión bilateral, muchas veces diagnosticada en forma errónea como queratocono, consistente en un área de adelgazamiento, de uno o dos milímetros de ancho, que se extiende desde las 4,00 hasta las 8,00 en la parte inferior y está separada del limbo por una banda de córnea de grosor normal (Figs. 2 y 3). También induce un alto grado de astigmatismo con aplanamiento del meridiano vertical. La terapia inicial incluye el uso de lentes de contactos duros. La termoqueratoplastia puede ser empleada para reducir el astigmatismo. El tratamiento final lo constituye un injerto corneal penetrante, de gran tamaño y excéntrico hacia la parte inferior.

Histológicamente sólo se observa adelgazamiento del estroma y cicatrización.

c) "Adelgazamientos" marginales ("Furrows"): Esta categoría incluye una variedad de lesiones que se caracterizan por el adelgazamiento y vascularización del limbo. Se observan en pacientes con o sin artritis reumatoidea u otras enfermedades del colágeno, pueden ser estacionarias o progresivas, y

*Presentado en el IV Curso Panamericano de Patología Ocular. Departamento de Córnea Wills Eye Hospital, 9th and Walnut Streets, Philadelphia, PA. 19107, USA.

**Profesor de Oftalmología, Thomas Jefferson University. Codirector, Departamento de Córnea, Wills Eye Hospital.

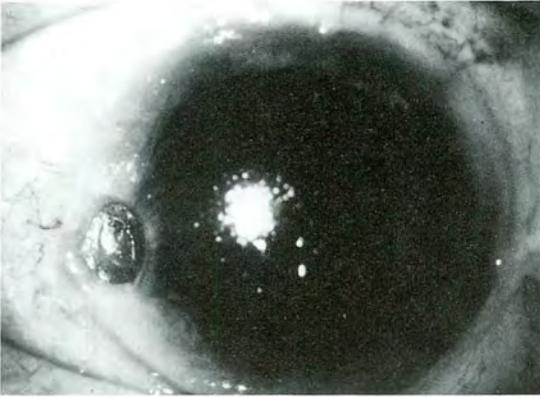


Fig. 1.



Fig. 4.

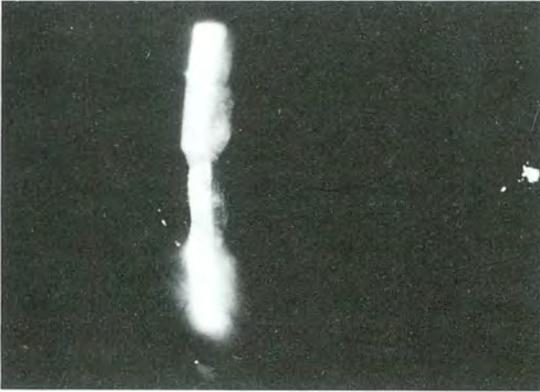


Fig. 2.

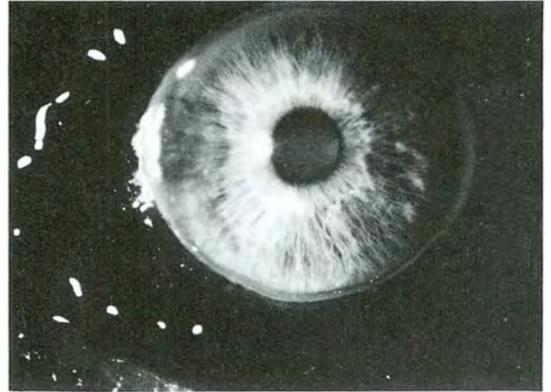


Fig. 5.

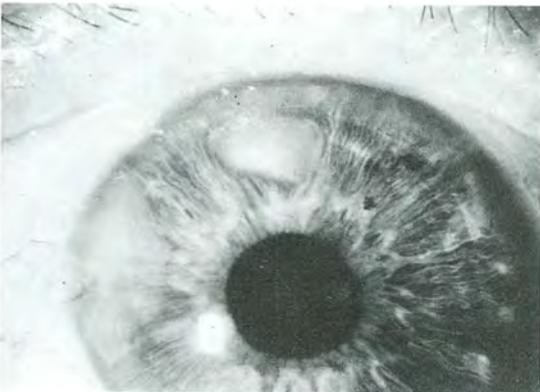


Fig. 3.

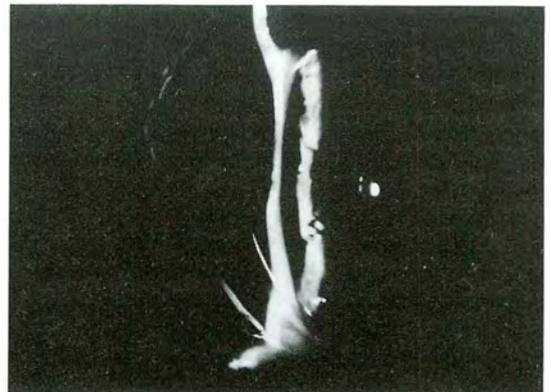


Fig. 6.



Fig. 7.



Fig. 9.



Fig. 8.

generalmente sin ulceración del epitelio. En general, en esta categoría se incluyen aquellas que no pueden clasificarse en los otros subgrupos (Fig. 4).

d) Delle: Por definición, un "delle" es un área de adelgazamiento corneal adyacente a una lesión limbar conjuntival elevada. Es de comienzo agudo y a veces doloroso. No hay ulceración del epitelio, y la tinción con fluoresceína es negativa. Frecuentemente se asocia a pterigion, tumores limbares, hemorragias subconjuntivales (Figs. 5 y 6), o luego de operaciones con edema o engrosamiento de la conjuntiva (desprendimiento de retina o estrabismo). El tratamiento consiste en el uso de lubricantes y vendaje, para prevenir la deshidratación del área. Si hay recurrencias, se recomienda la escisión de la lesión limbar.

Un "delle" debe ser diferenciado de la típica lesión en sacabocados que se observa en pacientes con artritis reumatoidea y ojo seco, cuando son tratados en forma indiscriminada con esteroides tópicos (Figs. 7 y 8), lesión que puede conducir a la perforación.

e) Degeneración nodular de Salzmann: Esta entidad degenerativa se caracteriza por la presencia de nódulos grisáceos o azulados, frecuentemente ubicados en la periferia (Fig. 9). Representan áreas de engrosamiento de la membrana de Bowman, con fibrosis y atrofia epitelial (Fig. 10). Frecuentemente se encuentran asociadas a inflamaciones corneales crónicas, como queratitis intersticial y flictenulosis, pero también en ojos aparentemente normales.

II. Úlceras corneales periféricas

Estas entidades, aunque poco frecuentes, tienen generalmente un mal pronóstico, y son extremadamente difíciles de tratar. El común denominador es la presencia de una vasculitis periférica con células inflamatorias agudas y crónicas, oclusión vascular y necrosis que puede conducir a la perforación (Fig. 11). Pueden clasificarse en tres subgrupos:

a) Úlcera de Mooren, o úlcera serpigginosa crónica: Es una ulceración del limbo que progresa en forma circunferencial, hacia el centro de la córnea, y a veces hacia la esclera (Fig. 12). Aproximadamente el 30% de los casos evolucionan hacia la perforación. Los pacientes con úlcera de Mooren no tienen enfermedades sistémicas. Esta úlcera puede ser unilateral (generalmente en pacientes viejos, y con buena respuesta a la mayoría de los tratamien-

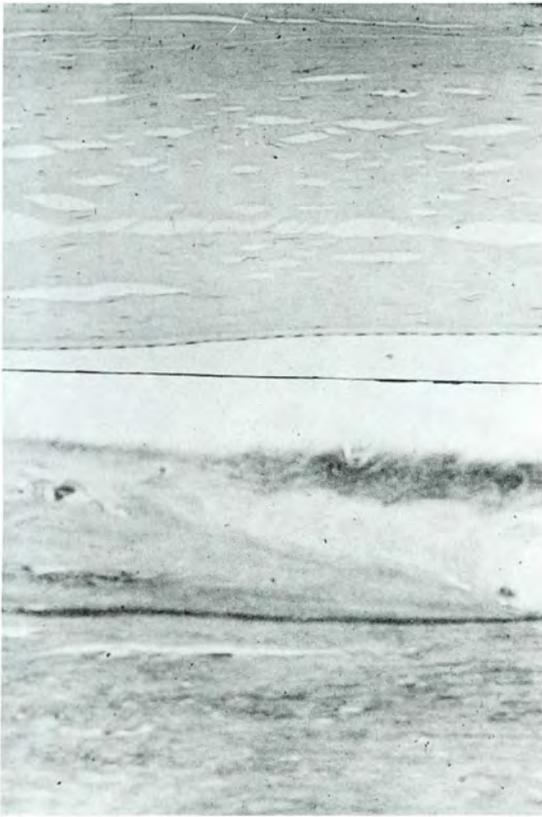


Fig. 10.

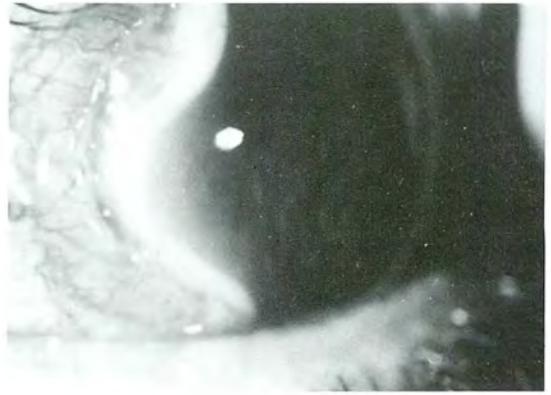


Fig. 12.

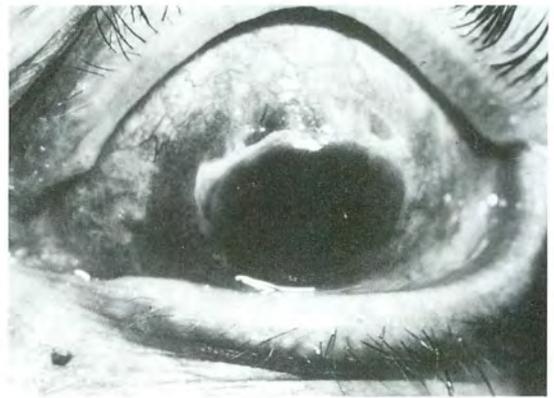


Fig. 13.



Fig. 11.

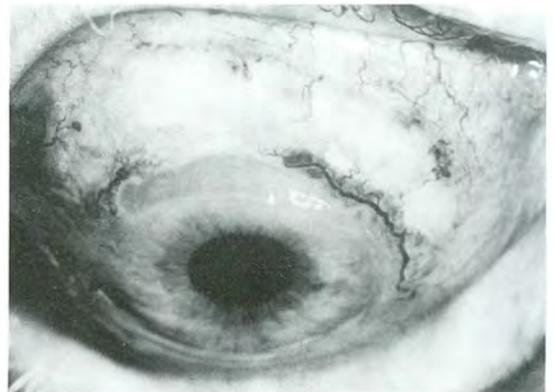


Fig. 14.

tos) o bilateral (más común en pacientes jóvenes y de pronóstico extremadamente pobre).

b) Úlcera marginal postcatarata: Esta úlcera se presenta en forma casi exacta a la úlcera de Mooren, pero aparece siempre luego de extracción intracapsular de la catarata, en la parte corneal de incisión (Fig. 13). Los pacientes tampoco padecen de enfermedades sistémicas, y la posible causa sería una reacción alérgica o inmunológica a suturas como catgut o seda virgen, aunque esto no se ha demostrado. No la he observado con el uso de sutura de nylon.

c) Úlceras marginales en enfermedades sistémicas: Clínicamente semejantes a las dos anteriores, estas úlceras son una manifestación ocular de un cuadro sistémico como artritis reumatoidea, poliarteritis nodosa (Fig. 14) y granulomatosis de Wegener. En este tipo de ulceración, la presencia de escleritis o escleromalacia es frecuente. La histopatología es similar a la de la úlcera de Mooren, con células inflamatorias agudas y crónicas.

Aunque la terapia de estas ulceraciones no es el propósito de esta presentación, es conveniente mencionar que ésta es múltiple y variada, incluyendo el uso de lubricantes, esteroides, lentes blandos, antimetabolitos, anticoagulantes y adhesivos tisulares. Desde el punto de vista quirúrgico, recubrimientos conjuntivales, trasplantes corneales lamelares o penetrantes, así como resección o peritomía conjuntival con o sin aplicación de crioterapia, son sólo algunas de las terapias que han sido usadas.

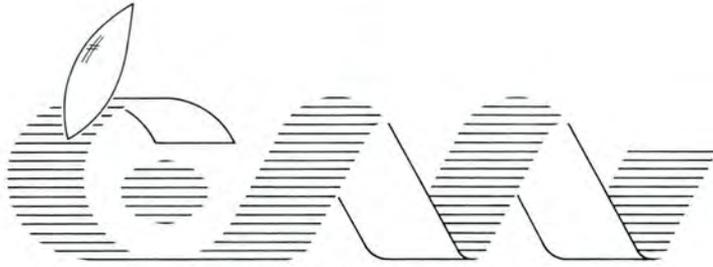
En resumen, las lesiones limbares son a veces difíciles de diagnosticar y clasificar. La búsqueda de otras enfermedades oculares o sistémicas es im-

portante, antes de iniciar la terapia, la cual puede ser poco exitosa y frustrante.

REFERENCIAS

1. Awan, K.L.: Shrinkage of conjunctiva, Terrien's marginal degeneration and perforation of cornea in rheumatoid arthritis. *Ann. Ophthalmol.* 9:1291-1297, 1977.
2. Krachmer, J.H.: Pellucid marginal corneal degeneration. *Arch. Ophthalmol.* 96:1217-1221, 1978.
3. Brown, S.L.; Grayson, M.: Marginal furrows, a characteristic corneal lesion of rheumatoid arthritis. *Arch. Ophthalmol.* 79:563-568, 1968.
4. Baum, J.L.; Mishima, S.; Boruchoff, S.A.: On the nature of dellen. *Arch. Ophthalmol.* 79:657-662, 1968.
5. Gudas, P.O.; Altman, B.; Nicholson, D.H.; Green, W.R.: Corneal perforation in Sjogren's syndrome. *Arch. Ophthalmol.* 90:470-472, 1973.
6. Vannas, A.; Hogan, M.J.; Wood, I.: Salzmann's nodular degeneration of the cornea. *Amer. J. Ophthalmol.* 79:211-221, 1975.
7. Wood, T.O.; Kaufman, H.E.: Mooren's ulcer. *Amer. J. Ophthalmol.* 71:417-422, 1971.
8. Arentsen, J.J.; Christiansen, J.M.; Maumenee, A.E.: Marginal ulceration after intracapsular cataract extraction. *Amer. J. Ophthalmol.* 81:194-197, 1976.
9. Ferry, A.P.; Leopold, I.P.: Marginal (Ring) corneal ulcer as a presenting manifestation of Wegener's granulomatosis. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 74:1276-1282, 1970.
10. Christiansen, J.M.; Arentsen, J.J.: Surgical therapy of Mooren's ulcer: Report of two cases successfully treated. *Ann. Ophthalmol.* 7(11):1507-1511, 1975.

Juan J. Arentsen M.D.
 Profesor de Oftalmología
 Thomas Jefferson University
 Codirector, Departamento de Córnea
 Wills Eye Hospital
 USA



CLAUDIO MAIER
OPTICO-CONTACTOLOGO

LENTES DE CONTACTO



**A SUS OJOS TAMBIEN PODEMOS ADAPTARLES
LENTES DE CONTACTO**

**LENTES PMMA - POLIACRILATOS DE SILICONA
(Gas Permeables) - BLANDOS
ESFERICOS - TORICOS - BIFOCALES**



**AHUMADA 131 Oficinas 608-609
Fonos 6961908-6963563 STGO.
SAN MARTIN 728 Oficina 2
Fono 226341-CONCEPCION.**

COMPLICACIONES DEL CARCINOMA ESCAMOSO CELULAR DE CONJUNTIVA

Dr. JOSÉ AVENDAÑO V.*, Dr. FRANCISCO CONTRERAS C.**

INTRODUCCIÓN

El carcinoma escamoso celular de conjuntiva muy raramente invade la órbita, los tejidos intraoculares o produce metástasis (1). Muy ocasionalmente se presenta algún caso de xeroderma pigmentosum, enfermedad que muchas veces se asocia a carcinoma escamoso celular de conjuntiva.

Presentamos a continuación cuatro casos clínico-patológicos de carcinoma escamoso celular de conjuntiva, que tuvieron las complicaciones mencionadas líneas arriba, pues consideramos que un trabajo semejante todavía no ha sido reportado en nuestro medio. Se hacen también comentarios de la literatura.

CASOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS

Caso Nº 1: Carcinoma escamoso celular de conjuntiva con invasión a la órbita

Paciente de 52 años de edad, de sexo femenino, que acudió al Hospital "Santo Toribio de Mogrovejo" el 20 de enero de 1982, quejándose de progresiva disminución de la visión del ojo derecho y del desarrollo de un tumor delante del mismo ojo.

En el examen oftalmológico se encontró que el ojo derecho estaba ciego y que tenía una masa rosada, paliliforme, irregular, sangrante, de 35 × 30 mm en la parte anterior del globo ocular derecho, impidiendo la visualización de sus estructuras (Fig. 1).

Se practicó la exenteración orbitaria derecha.

En el examen patológico se encontró un carcinoma escamoso celular de conjuntiva, que invadía la



Fig. 1. Carcinoma escamoso celular de conjuntiva, muy grande, que impide la visualización del ojo derecho (Publicado por Selle, F.; Avendaño, J. y Contreras, F.: Rev. Oftalm. 4:49, 1983).



Fig. 2. Espécimen de exenteración que muestra el carcinoma escamoso celular invadiendo la órbita (la flecha indica el nervio óptico). Asimismo la neoplasia rodea al globo ocular colapsado (Publicado por Selle, F.; Avendaño, J. y Contreras, F.: Rev. Oftalm. 4:49, 1983).

*Profesor de Patología Ocular, Hospital Santo Toribio de Mogrovejo, Lima, Perú.

**Profesor de Oftalmología, Hospital Santo Toribio de Mogrovejo, Lima, Perú.

órbita hasta llegar a una zona vecina al nervio óptico. El globo ocular derecho estaba colapsado, phtísico y rodeado totalmente por el tumor (Fig. 2).

Caso N° 2: Carcinoma escamoso celular de conjuntiva con invasión intraocular

Paciente de 40 años de edad, de sexo masculino, que fue operado de pterigium del ojo izquierdo en Talca, Chile, en febrero de 1982. No se hizo estudio histopatológico del espécimen. Tres meses después de la operación, el paciente desarrolló una masa en la zona conjuntivo escleral temporal del ojo izquierdo. En el examen clínico también se encontró un tumor amarillento vascularizado en el iris del mismo ojo. Se practicó la enucleación.

En el examen histopatológico se halló un carcinoma escamoso celular queratinizado y pleomórfico a nivel del limbo, cámara anterior, iris y cuerpo ciliar del ojo izquierdo (Fig. 3).

Caso N° 3: Carcinoma escamoso celular de conjuntiva y xeroderma pigmentosum

Paciente de 37 años de edad, sexo femenino, que desarrolló múltiples manchas hiperpigmentadas en la piel expuesta al sol desde la edad de dos años. En los años subsiguientes, la paciente desarrolló 208 neoplasias malignas en la piel y mucosas expuestas, que incluyeron carcinoma baso celular, carcinoma escamoso celular y melanomas, entre otros.

No hubo metástasis de ningún melanoma.

Sus síntomas oculares iniciales fueron fotofobia y congestión ocular bilateral. Posteriormente desarrolló lesiones hiper o hipopigmentadas en la piel de los párpados, engrosamiento de los mismos y madarosis (Fig. 4).

Se removió carcinomas escamoso celulares del limbo del ojo izquierdo a los 12 y 36 años, y la misma neoplasia del limbo del ojo derecho a los 32. La tumoración de este último ojo tuvo una recurrencia. Recibió radioterapia que fue insuficiente. Poco después se practicó la exenteración derecha. El carcinoma del ojo izquierdo recidivó por segunda vez, por lo cual también se practicó la exenteración izquierda.

En el estudio histopatológico se comprobó infiltración del carcinoma escamoso celular bien diferenciado en la córnea del ojo izquierdo.

Caso N° 4: Carcinoma escamoso celular de conjuntiva con metástasis ganglionar

Paciente de 62 años de edad, sexo femenino, que acude a la consulta el 5 de septiembre de 1983 por haberle crecido un tumor en la parte anterior del ojo derecho durante los últimos 18 meses, que progresi-

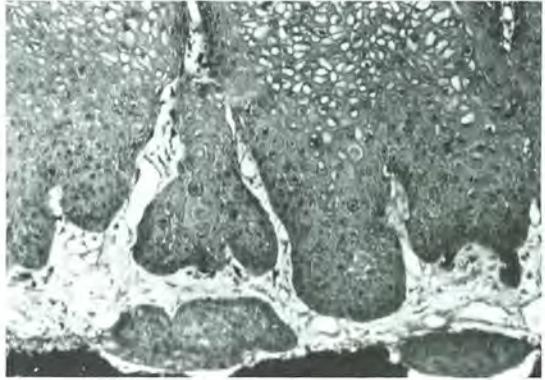


Fig. 3. A nivel del estroma del iris se observa la invasión intraocular del carcinoma escamoso celular de conjuntiva. Inferiormente se ve el epitelio pigmentario. H.E. $\times 100$ (Presentado por Valenzuela, H.: VII Reunión de la Sociedad Panamericana de Patología Ocular, Lima, 1983).



Fig. 4. Paciente con xeroderma pigmentosum con múltiples lesiones hiper y depigmentadas en la cara y cuello (Publicado por Gaasterland, D. and Rodríguez, M.: Ophthalmology 89:979, 1982).



Fig. 5. Paciente con carcinoma escamoso celular de conjuntiva que ha hecho una metástasis ganglionar regional.

vamente ha ido desarrollándose, ocasionándole severa pérdida de la visión.

En el examen oftalmológico se comprobó que la visión del ojo derecho era percepción de luz y una masa conjuntival de $25 \times 20 \times 20$ mm, hemorrágica y que deformaba los párpados. Próximo a la lesión, se palpó un ganglio doloroso de 20×20 mm (Fig. 5).

Al día siguiente del examen clínico se tomó una biopsia de la tumoración, y en el estudio histopatológico se diagnosticó un carcinoma escamoso celular.

Se envió a la paciente al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas para su evaluación y tratamiento.

COMENTARIO

La mayoría de carcinomas escamoso celulares se desarrolla a nivel de la porción interpalpebral de la

conjuntiva bulbar (2); con mayor frecuencia se presenta en gente adulta o anciana y en todas las razas.

Clínicamente la lesión puede ser localizada o infiltrativa, de color rosado o blanquecino (leucoplaquia), vascularizada. La inflamación adyacente es indicio de actividad (3). Suele tener aspecto papiliforme.

Patológicamente hay aumento de celularidad, polimorfismo y policromatismo nuclear, pérdida de polaridad, figuras mitóticas y queratinización a nivel del epitelio. La membrana basal se rompe y las células neoplásicas pueden hacer una invasión superficial o profunda (4).

Se han usado varios métodos de tratamiento para el carcinoma escamoso celular de conjuntiva que incluye cauterización, diatermia, enucleación o resección del tumor, seguido de un trasplante escleral o córneo escleral (5). En la actualidad, lo que se usa es la resección simple de la lesión seguida de beta terapia o rayos X si se sospecha que la esclerótica ha sido invadida. Algunos aplican crioterapia sobre la esclerótica una vez resecada la lesión.

Se utilizará la enucleación o exenteración si el globo ocular o la órbita han sido invadidas, y el oncólogo decidirá el tratamiento adecuado si hay metástasis.

Sobre 27 casos de carcinoma escamoso celular conjuntival invasivo, hubo 4 que invadieron la órbita (6). En el caso que presentamos con esta complicación, la neoplasia fue tan grande, que impidió el examen del segmento anterior, y practicada la exenteración se encontró que el tumor rodeaba totalmente al globo ocular colapsado y pthísico, y se extendía hasta las proximidades del nervio óptico. Consideramos que hay extensas zonas del país donde no existe oculista, y por lo tanto muchos pacientes son examinados cuando su lesión está muy avanzada.

Illiff y colaboradores (6) reportan dos casos de carcinoma escamoso celular de conjuntiva con invasión intraocular. Diversos investigadores de Norte y Sudamérica han presentado casos similares en las reuniones de la Sociedad Panamericana de Patología Ocular. En el caso que nosotros publicamos, llama la atención que al paciente se le resecó lo que clínicamente se diagnosticó como pterigium. No se hizo estudio histopatológico. Tres meses después se le encontró un carcinoma escamoso celular que había hecho invasión intraocular.

Sospechamos que si se hubiera hecho el estudio histopatológico de la lesión inicialmente resecada, se hubiese diagnosticado el carcinoma. El cirujano habría podido aplicar radioterapia o hacer un trasplante escleral de sospechar una invasión de la

misma. De esta forma se habría evitado la invasión intraocular y la enucleación subsiguiente.

El xeroderma pigmentosum es una enfermedad hereditaria recesiva autosómica. En la primera década de la vida los niños enfermos desarrollan sequedad a nivel de zonas expuestas de la piel, con áreas eritematosas irregulares interpuestas con partes hiperpigmentadas. Los enfermos pueden desarrollar una gran cantidad de neoplasias de piel y mucosas. Los párpados, conjuntiva y córnea generalmente se comprometen exhibiendo una gran variedad de alteraciones (2). Los pacientes con xeroderma pigmentosum tienen disminuida su capacidad de sintetizar al ácido desoxirribonucleico de la piel y la conjuntiva, luego que los rayos ultravioleta los han afectado (7). El caso que nosotros presentamos tiene las características sistémicas y oculares descritas en la literatura. También la paciente hizo cuadros de sequedad ocular, madarosis y carcinoma escamoso celular en ambos ojos, que motivaron la exenteración bilateral.

Illiff, Marback y Green (6) reportan un caso de carcinoma escamoso celular de conjuntiva que falleció de metástasis generalizadas 18 meses después que se hizo el diagnóstico. Zimmerman y Sabin (8) escriben que el carcinoma escamoso celular de conjuntiva, rara vez produce metástasis. En el caso que nosotros reportamos, el largo tiempo que probablemente la paciente tuvo el tumor, que incluso la llevó a perder la visión, aunado a una excesiva agresividad de las células neoplásicas y a un sistema inmunológico inadecuado, son hipótesis que se pueden esgrimir para explicar la metástasis ganglionar.

Para terminar, queremos insistir que si bien el carcinoma escamoso celular de la conjuntiva es una lesión rara, cuyo tratamiento suele ser la escisión

simple, en ciertos casos, puede llevar a la pérdida del órgano visual e incluso comprometer la vida.

AGRADECIMIENTOS

A los doctores Hernán Valenzuela, por habernos autorizado a publicar el caso N° 2 y a Merlyn Rodríguez, por permitirnos publicar el caso N° 3.

Nuestro reconocimiento, igualmente, a la señora Luz Casanova, a la señorita Rosa Vargas por el trabajo de Laboratorio, y a la señorita Cecilia Alvarado, por su labor mecanográfica.

REFERENCIAS

1. Hogan, M. and Zimmerman, L.: Ophthalmic Pathology, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1962.
2. Spencer, W.: Ophthalmic Pathology, W.B. Saunders Co., 1985, p. 187.
3. Reese, A.: Tumor of the Eye, Harper and Row, Hagerstown, Maryland, 1976, p. 53.
4. Yanoff, M. and Fine, B.: Ocular Pathology, Harper and Row, Hagerstown, Maryland 1975, p. 352.
5. Duke Elder, S.: Diseases of the outer part of the eye. System of Ophthalmology, Vol. VII, Part 2, Henry Kimpton, London, 1965, p. 1165.
6. Illiff, J.; Marback, R. and Green, R.: Invasive squamous cell carcinoma of the conjunctiva, Arch. Ophthalmol. 93:119, 1975.
7. Gaasterland, D.; Rodríguez, M. and Moshell, A.: Ocular involvement in xeroderma pigmentosum, Ophthalm. 89:980, 1982.
8. Zimmerman, L. y Sabin, L.: Tipos histológicos de tumores del ojo y de sus anexos, O.M.S., Ginebra, 1980, p. 30.

Dr. José Avendaño V.
 Profesor de Patología Ocular
 Hospital Santo Toribio de Magrovejo
 Lima-Perú

UVEÍTIS SIMPÁTICA. COMPLICACIÓN DE LA CIRUGÍA DEL SEGMENTO POSTERIOR*

Dr. JUAN OSCAR CROXATTO**

INTRODUCCIÓN

La oftalmía simpática es una uveítis bilateral granulomatosa no necrotizante, difusa, que se desarrolla después de un traumatismo penetrante, accidental o quirúrgico de uno de los globos oculares.

La historia de esta enfermedad, desde su reconocimiento por Hipócrates, está marcada por largos intervalos de tiempo entre contribuciones fundamentales. Así, desde que Elschnig en 1910 postulara la teoría de mecanismo autoinmune para esta enfermedad, a pesar de numerosas investigaciones, poco se ha logrado para esclarecer la patogenia de la misma.

Aspectos inmunológicos

Actualmente se la considera una reacción de inmunidad celular a uno o varios antígenos intraoculares de origen neuroectodérmico común a varios tejidos oculares. Jakobiec y col., usando anticuerpos monoclonales, mostraron que el infiltrado coroideo está compuesto predominantemente por linfocitos T citotóxicos/supresores (OXT8+) (1). Respuestas inflamatorias similares, pero no idénticas, han sido obtenidas experimentalmente con antígeno soluble extraído de fotorreceptores (antígeno S) (2). De acuerdo a trabajos experimentales, sería importante para que se desarrolle esta enfermedad que el antígeno intraocular implicado se exponga en la conjuntiva, y de allí, por vía linfática, estimule células inmunocompetentes en los ganglios linfáticos regionales; el pasaje de antígenos a la circu-

lación sistémica, por otra parte, desencadenaría un mecanismo de tolerancia (3).

Los estudios inmunológicos en estos pacientes no han dado resultados reproducibles como para ser utilizados en la evaluación de riesgo o evolución. Rahi y colaboradores han demostrado mecanismos de inmunidad celular activados frente a antígenos uveoretinales (transformación linfocitaria y test de inhibición de la migración leucocitaria) en pacientes con uveítis simpática típica y atípica, sin embargo, también son positivos en pacientes con traumatismo que no desarrollaron signos o síntomas de uveítis (4). Los estudios de tipificación linfocitaria en sangre periférica no han demostrado anormalidades en la población circulante de linfocitos T-supresores y T-efectores (1). Es posible que otros mecanismos inmunes intervengan durante el desarrollo de O.S., por ejemplo: reacciones por inmunocomplejos, demostrada en uveítis experimentales con dosis altas de antígeno S (2), reacción de citotoxicidad celular mediada por anticuerpos que expliquen la presencia de células plasmáticas en la mayoría de los casos.

Otra observación aún no definida es, por qué ante traumatismos similares (aunque "in vivo" dos situaciones nunca son totalmente idénticas), algunos pacientes desarrollan una uveítis simpática y otros no. Cierta relación con el sexo masculino y una mayor incidencia en los grupos extremos de edad, son explicables por una mayor frecuencia de traumatismos en estos grupos. La tendencia de ciertos individuos a desarrollar O.S. podría estar en relación con la constitución genotípica del sujeto; se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre O.S. y HLA-A11 (5, 6).

El período de latencia entre el traumatismo y el comienzo de los síntomas y signos inflamatorios en el ojo contralateral (simpatizado), aunque muy variable es de dos semanas a tres meses en aproxima-

*Presentado en el IV Curso Panamericano de Patología Ocular.

**Depto. Patología Ocular y Ultraestructura, Fundación Oftalmológica Jorge Malbrán, Argentina.

damente el 80% de los casos (7, 8). Este dato podría ser utilizado, como veremos luego, para relacionar especulativamente un estímulo determinado con el desarrollo de O.S. cuando coexisten varios traumatismos. De todos los casos de O.S., 55% tienen el antecedente de un traumatismo accidental y 45% de un procedimiento quirúrgico previo; de estos últimos el más frecuente es cirugía de catarata, seguido por operaciones filtrantes (7-9). Actualmente se ha visto que la O.S. postcirugía del segmento posterior ha desplazado del segundo lugar a las operaciones por glaucoma (10). La incidencia de O.S. es de 0,19% después de traumatismos accidentales y 0,007% en cirugía ocular (11).

Formas clínicas

El diagnóstico precoz de O.S. es probablemente uno de los más importantes en oftalmología. A pesar de la descripción clínica clásica aproximadamente 15% de los casos son diagnosticados por el estudio histopatológico del globo ocular enucleado (12). Las dificultades aumentan en pacientes tratados con corticoides y en la forma de comienzo denominada uveítis posterior (12).

En pacientes con traumatismos y tratados con corticoides, la respuesta inflamatoria puede ser mínima y aun no granulomatosa (13), la sospecha clínica debe hacerse a base del curso crónico de la uveítis con brotes evolutivos cuando se bajan o discontinúan los esteroides (14).

La forma de presentación posterior es rara (5%). Estos pacientes presentan, al examen oftalmoscópico, papilitis y placas amarillentas en la retina periférica, probablemente en relación con nódulos de Dalen-Fuchs confluentes y exudación a nivel del epitelio pigmentario, pudiendo simular el cuadro de epitelopatía pigmentaria placode multifocal aguda (15). En otros casos se presenta con desprendimiento de retina, similar a la enfermedad de Harada. Con angiografía fluoresceínica, los nódulos de Dalen-Fuchs son visualizables como focos múltiples de hipofluorescencia, con hiperfluorescencia tardía, debido a la acumulación progresiva de fluoresceína en áreas de desprendimiento del epitelio pigmentario (16). Se ha mencionado que la papilitis puede servir para seguir la evolución clínica de esta enfermedad (12); asimismo, en ojos con opacidad de medios, el estudio ultrasonográfico puede revelar el grado de compromiso coroideo. El compromiso de melanocitos en otras localizaciones se manifiesta por vitiligo y poliosis.

Histopatología

La descripción clásica incluye: a) infiltrado uveal difuso, b) persistencia de la coriocapilar, c) celularidad compuesta por linfocitos y nidos de células epitelioides, d) ausencia de necrosis y, e) extensión de la reacción inflamatoria a través de los canales esclerales y en las vainas del nervio óptico.

Estudios de un gran número de casos han revelado una mayor gama de respuestas histológicas que la asumida por la enumeración previamente mencionada (9). Así, dependiendo de la gravedad puede haber un número elevado de eosinófilos; también se observan células plasmáticas en aproximadamente el 60% de los casos (8, 9). El compromiso retinal es variable, y puede manifestarse por periflebitis, extensión de la reacción inflamatoria en el espacio subretinal y adherencias coriorretinales (8, 9, 12, 15).

Evolución y tratamiento

La evolución de la uveítis simpática es tórpida con recurrencias cuando se disminuye la dosis de corticoides. Con el uso de esteroides se obtienen agudezas visuales mejores de 20/60 en más del 60% de los casos (17, 18).

El tratamiento se realiza con corticoides a dosis inmunosupresoras (100-200 mg/día), con reducción progresiva de acuerdo a la respuesta (12, 19, 20). A los corticoides se le pueden asociar otras drogas inmunosupresoras como azatioprina (21). Recientemente se ha demostrado la utilidad de la ciclosporina A, que actúa como agente supresor antilinfocitos T (22). La enucleación del ojo traumatizado puede estar indicada en las primeras dos semanas después del traumatismo, antes de que aparezcan los signos de O.S. (20). Los posibles beneficios de la enucleación, después del comienzo de los síntomas, con respecto al pronóstico visual, son controvertidos (7, 8, 23), y en algunos casos la agudeza visual final es mejor en el ojo simpatizante que en el simpatizado.

Las complicaciones son frecuentes, y ocurren en aproximadamente el 60% de los pacientes, siendo las más frecuentes, catarata y glaucoma (17). En períodos de quiescencia pueden realizarse las cirugías adecuadas para tratar las complicaciones (12, 17).

Caso clínico-patológico

Mujer de 47 años de edad, que fue vista en consulta en enero, 1981, por recurrencia desprendimiento de

retina en el ojo derecho. La agudeza visual era de OD: bultos y OI: 0,5. La presión intraocular por aplanación era de OD: 4 mmHg, y OI: 14 mmHg. Al examen se observó en OD, desprendimiento de retina buloso con desgarro superotemporal asociado a degeneración miópica periférica con tracción vítrea leve y escasa reacción uveal. El OI presentaba un coloboma miópico. Un mes después se le realizó una vitrectomía con resección de bridas e implante en OD; se punzó el espacio subretinal con drenaje de líquido serosanguinolento, aplicándose diatermia transescleral en el área macular por la presencia de un agujero en esa localización. Como complicación intraoperatoria se observó desprendimiento corioideo, y en el postoperatorio desarrolló una hemorragia vítrea grado II. A pesar de la cirugía, hubo progresión de la vitreoretinopatía proliferativa con recidiva del desprendimiento de retina que fue considerado inoperable.

En agosto, 1982, la paciente consulta por molestias en ambos ojos. El examen del OD mostró pannus corneal, tyndall ++ en cámara anterior, rubeosis iridis y catarata. El OI presentaba precipitados queráticos y tyndall ++. Ante la sospecha clínica de uveítis simpática, se instituyó tratamiento con corticoides, atropina y ACTH por vía parenteral. El proceso inflamatorio no cedió al tratamiento médico, y se decidió realizar la enucleación del OD ciego con fines diagnósticos en octubre, 1982. La evolución posterior estuvo marcada por recurrencias de la reacción inflamatoria, evidenciada al examen oftalmoscópico y con ultrasonografía (Fig. 1).

El examen histopatológico reveló una uveítis

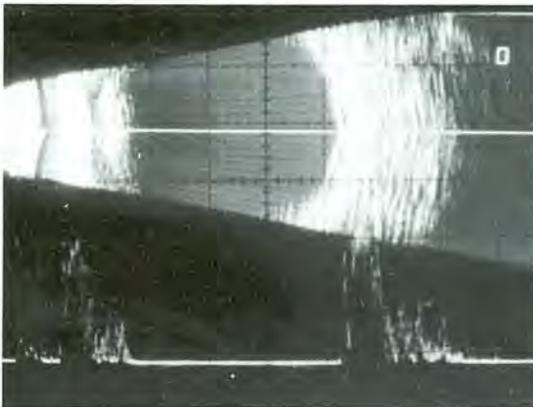


Fig. 1. Ecograma B y A, demostrando engrosamiento coriorretinal en el polo posterior.

anterior y posterior difusa granulomatosa no necrotizante (Fig. 2). En varias zonas del polo posterior, la membrana de Bruch y el epitelio pigmentario presentaban discontinuidad con extensión del proceso inflamatorio en el espacio subretinal y adherencias coriorretinales a tejido glial. La retina estaba desprendida con una membrana fusocelular epiretinal (PVR). En el tejido episcleral se observaba un espacio correspondiente a la zona donde se encontraba un implante. Los cortes semiseriados realizados, no demostraron cicatrices de heridas perforantes ni pigmento uveal a nivel episcleral.

Oftalmía simpática y cirugía del desprendimiento de retina

La primera observación fue realizada por Kornbluth en 1953, en un niño con traumatismo contuso y desprendimiento de retina regmatógeno, en el que se realizó un implante con punción evacuadora del líquido subretinal (23). En la literatura hay otros 7 casos en los cuales se utilizó punción e implante sin otros procedimientos intraoculares, en ausencia de traumatismos penetrantes o perforantes (24, 25).

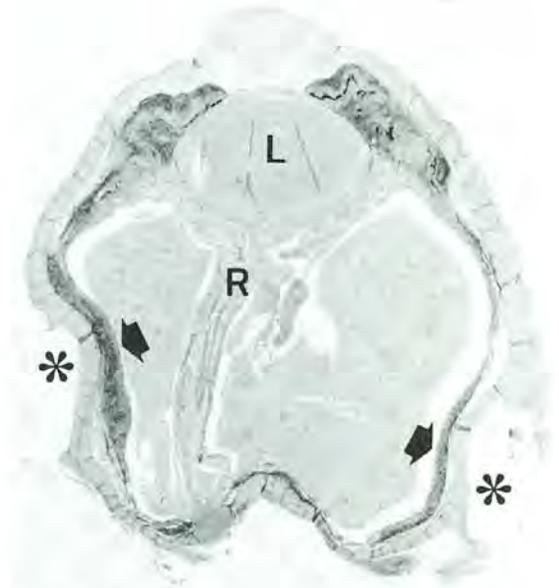


Fig. 2. Corte histológico del globo ocular derecho mostrando infiltrado inflamatorio uveal difuso (flechas), desprendimiento total de la retina (R) por detrás del cristalino (L). Los asteriscos muestran el lugar del implante episcleral. Hematoxilina y eosina X 4.

En todos, excepto un caso con ruptura a accidental del globo ocular durante el procedimiento quirúrgico, el único traumatismo penetrante fue la punción evacuadora. El período de latencia entre la cirugía y la O.S. fue relativamente largo, en la mayoría de más de 6 meses.

Uveítis simpática y vitrectomía

Excluyendo dos casos con antecedentes de cirugía de catarata asociada a vitrectomía anterior, hay aproximadamente 17 casos publicados de vitrectomía y uveítis simpática. La mitad de los casos tenían el antecedente de un traumatismo perforante previo y/u otras cirugías. En los restantes, los procedimientos utilizados fueron una o más vitrectomías a través de la pars-plana y lensectomía vía pars-plana en el mismo acto quirúrgico con o sin implante intra o extraescleral.

En los casos con procedimientos quirúrgicos múltiples o antecedentes de traumatismos perforantes, es difícil determinar el papel que desempeñó la vitrectomía con desencadenante de O.S., siendo los otros estímulos suficientes para desencadenar la respuesta inmunológica. Sin embargo, teniendo en cuenta que la mayoría de los casos postraumáticos tienen un período de latencia de menos de 3 meses, Tamai y colaboradores realizaron un estudio comparativo de los casos publicados (26). En siete pacientes, el promedio de tiempo transcurrido entre la vitrectomía y O.S. fue de 3,1 meses, sugiriendo que este último procedimiento podría estar causalmente relacionado con el desarrollo de uveítis simpática. La incidencia de O.S. postvitrectomía fue calculada por Gass (10). A partir de 1970, 15% de los casos de O.S. tienen el antecedente de vitrectomía asociada a un traumatismo previo u otro procedimiento quirúrgico. La incidencia de O.S. postvitrectomía es de 0,06%; si este porcentaje se calcula solamente a base de casos en los que la vitrectomía se utilizó por patologías no traumáticas, la incidencia es de aproximadamente 0,010%, muy similar al observado en otras cirugías oculares (0,007%).

RESUMEN

La oftalmía simpática es una uveítis difusa bilateral granulomatosa, secundaria a un traumatismo ocular penetrante accidental o quirúrgico. Se considera de origen inmunológico. La forma de presentación clínica posterior es rara. Evoluciona con recurrencias. Requiere del tratamiento corticoesteroidal y/o inmunosupresor. Su histopatología muestra infiltra-

ción linfocitaria y de células epiteloides uveal difusa con diversas otras respuestas histológicas agregadas.

Se presenta un caso clínico en una mujer miope de 47 años, portadora de desprendimiento de retina, intervenida con cirugía vitreo-retinal que, un año y medio más tarde, hace una oftalmía simpática, cuyo estudio histopatológico confirmó la sospecha clínica.

SUMMARY

The case is reported of a woman, 47, who underwent vitreo-retinal surgery for a complicated retinal detachment. One and a half years later she suffered from a bilateral diffuse uveitis with blindness in the operated eye, which came to enucleation. Its histopathological examination showed a diffuse choroidal infiltration with abundance of lymphocytes and epitheloid cells which confirmed the diagnosis of sympathetic ophthalmia.

Dr. Juan Oscar Croxatto
Fundación Oftalmológica Argentina
Jorge Malbrán
Parera 162. Buenos Aires 1014
Argentina

AGRADECIMIENTOS

El doctor Enrique S. Malbrán vio al paciente desde el punto de vista clínico; el doctor Atilio Lombardi realizó el estudio ecográfico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jakobiec, F.A.; Marbre, C.C.; Knowles, D.M.; Iwamoto, T.; Harrison, W.; Chang, S.; Coleman, D.J.: Human sympathetic ophthalmia. An analysis of the inflammatory infiltrate by hybridoma-monoclonal antibodies, immunohistochemistry, and correlative electron microscopy. *Ophthalmology* 90:76-95, 1983.
2. Rao, N.A.; Wacker, W.B.; Marak, G.E.: Experimental allergic uveitis. Clinicopathologic features associated with varying doses of S antigen. *Arch. Ophthalmol.* 97:1954-1958, 1979.
3. Rao, N.A.; Robin, J.; Hartmann, B.; Sweeney, J.A.; Marak, G.E.: The role of the penetrating wound in the development of sympathetic ophthalmia. *Arch. Ophthalmol.* 101:102-105, 1983.
4. Rahi, A.; Morgan, G.; Levy, F.; Dinning, W.: Immunological investigations in posttraumatic granulomatous and non-granulomatous uveitis. *Br. J. Ophthalmol.* 62:722-728, 1978.
5. Azen, S.P.; Marak, G.E.; Minckler, D.S.; Reynard, M.; Shulman, I.: Histocompatibility antigen in sympathetic ophthalmia. *Amer. J. Ophthalmol.* 98:117-119, 1984.

6. Reynard, M.; Shulma, I.A.; Azen, S.P.; Minckler, D.S.: Histo compatibility antigens in sympathetic ophthalmia. *Amer. J. Ophthalmol.* 95:216-221, 1983.
7. Winter, F.C.: Sympathetic uveitis. A clinical and pathologic study of the visual results. *Amer. J. Ophthalmol.* 29:340-347, 1955.
8. Lubin, J.R.; Albert, D.M.; Weinstein, M.: Sixty-five years of sympathetic ophthalmia. A clinicopathologic review of 105 cases (1913-1978). *Ophthalmology* 87:109-121, 1980.
9. Croxatto, J.O.; Rao, N.A.; McLean, I.W.; Marak, G.E.: Atypical histopathologic features in sympathetic ophthalmia. A study of a hundred cases. *Int. Ophthalmol.* 4:129-135, 1981.
10. Gass, J.D.M.: Sympathetic ophthalmia following vitrectomy. *Amer. J. Ophthalmol.* 93:552-558, 1982.
11. Liddy, L.; Stuart, J.: Sympathetic ophthalmia in Canada. *Canad. J. Ophthalmol.* 7:157-159, 1972.
12. Marak, G.E.: Recent advances in sympathetic ophthalmia. *Surv. Ophthalmol.* 24:141-156, 1979.
13. Kay, M.L.; Yanoff, M.; Katowitz, J.A.: Development of sympathetic uveitis in spite of corticosteroid therapy. *Amer. J. Ophthalmol.* 78:90-94, 1974.
14. Croxatto, J.O.; Galentine, P.; Cupples, H.P.; Reader, A.; Zimmerman, L.E.: Sympathetic ophthalmia after pars plana vitrectomy-lensectomy for endogenous bacterial endophthalmitis. *Amer. J. Ophthalmol.* 4:129-135, 1981.
15. Lewis, M.L.; Gass, D.M.; Spencer, W.H.: Sympathetic uveitis after trauma and vitrectomy. *Arch. Ophthalmol.* 96:263-267, 1978.
16. Sharp, D.C.; Raymond, A.B.; Patterson, E.; Pinkerton, R.M.H.: Sympathetic ophthalmia. Histopathologic and fluorescein angiographic correlation. *Arch. Ophthalmol.* 102:232-235, 1984.
17. Mackley, T.A.; Azar, A.: Sympathetic ophthalmia. A long-term follow-up. *Arch. Ophthalmol.* 96:257-262, 1978.
18. Reynard, M.; Riffenburgh, R.S.; Maes, E.F.: Effect of corticosteroid treatment and enucleation on the visual prognosis of sympathetic ophthalmia. *Amer. J. Ophthalmol.* 96:290-294, 1983.
19. Duke-Elder, S.; Perkins, E.S.: Diseases of the uveal tract. *En System of Ophthalmology*, S. Duke-Elder ed., H. Kympton, Londres, 1966, pp. 558-593.
20. Blodi, F.C.: Sympathetic uveitis. *En Ocular Trauma*, H.M. Freeman ed., Appleton-Century-Crofts, 1979, pp. 417-428.
21. Moore, C.E.: Sympathetic ophthalmitis treated with azathioprine. *Br. J. Ophthalmol.* 52:688, 1968.
22. Nusseblatt, R.B.; Palestine, A.G.; Chan, C.: Cyclosporin A therapy in the treatment of intraocular inflammatory disease resistant to systemic corticosteroids and cytotoxic agents. *Amer. J. Ophthalmol.* 96:275-282, 1983.
23. Kornblueth, W.; Stein, R.: Sympathetic ophthalmia following an operation for retinal detachment. *Br. J. Ophthalmol.* 37:755-757, 1953.
24. Wang, W.J.: Clinical and histological report of sympathetic ophthalmia after retinal detachment surgery. *Br. J. Ophthalmol.* 67:150-152, 1983.
25. Jain, I.S.; Gangwar, D.N.; Kaul, R.L.; Jain, G.C.: Sympathetic ophthalmitis simulating Vogt-Koyanagi-Harada's disease after retinal detachment surgery. *Ann. Ophthalmol.* :1121-1123, 1979.
26. Tamai, M.; Obara, J.; Mizuno, K.; Koisumi, A.: Sympathetic ophthalmia: induced by vitrectomy not by trauma. *Jpn. J. Ophthalmol.* 28:75-79, 1984.

CONSIDERACIONES SOBRE EL INJERTO OPACO DE CÓRNEA*

Dr. CARLOS MANUEL GARRIDO E.**

Cuando entramos a considerar la problemática de los injertos de córnea debemos poner atención sobre los siguientes elementos, por considerarlos los más importantes en este evento:

1. Aspectos legales.
2. Calidad de la córnea donante.
3. Condiciones del receptor.
4. Habilidad quirúrgica del Oftalmólogo.
5. Examen histopatológico idóneo en caso de fracasar el injerto.

ASPECTOS LEGALES

Recientemente, en el año 1977 fue promulgada en mi país la Ley N° 21.541 (1) que fija las normas sobre la ablación e implante de órganos. Hasta esa fecha y durante un período de 30 años los trasplantes de córneas que realizaban sin existir legislación alguna y por lo tanto dicho acto no estaba permitido ni prohibido, por supuesto, de acuerdo a esto último no constituía delito.

Una serie de confusiones y malas interpretaciones determinó que un grupo de profesionales, entre los cuales estaba el suscripto y de técnicos, permaneciera detenido en el Departamento Central de Policía de Buenos Aires, por espacio de 33 horas y luego de ser interrogados por un Juez en lo penal se nos siguiera una causa de la cual fuimos absueltos al cabo de un año.

Este hecho, que trajo aparejado el consiguiente sufrimiento moral, contribuyó modestamente, al determinar su necesidad, al nacimiento de la Ley N° 21.541.

*Presentado en el IV Curso Panamericano de Patología Ocular (30-31-VII-84).

**Jefe Depto. Patología Ocular. Fundación Oftalmológica Argentina Jorge Malbrán, Buenos Aires, Argentina.

Desde entonces y como Patólogo del Banco de Ojos, el suscripto estuvo vinculado a los que funcionan en el Hospital Municipal "Carlos G. Durand" y en la Fundación Oftalmológica Argentina "Jorge Malbrán", ambas situadas en la ciudad de Buenos Aires.

En nuestro país no hay Ley de Autopsias, no obstante los diferentes organismos, como ser la Municipalidad de la ciudad de Buenos Aires imprimen formularios de solicitud de Autopsias y ante tal solicitud, los Patólogos de los diferentes establecimientos proceden a practicar la misma. La falta de Ley de Autopsias que debiera haber precedido cronológicamente a la Ley de Trasplantes de Órganos, ocasiona innumerables inconvenientes.

Es necesario establecer comparaciones con la legislación francesa existente sobre Trasplantes de Órganos, por ser actualmente a nuestro criterio, la más avanzada del mundo.

En efecto, ya en el año 1949 se promulga en Francia una Ley de Trasplantes de Córneas pero va acompañada por dos circulares para la constatación de la muerte del donante.

Las mismas innecesarias previsiones, son establecidas en nuestra Ley sobre ablación e implantes de órganos, Artículo 21. Estas previsiones son válidas para el trasplante de otros órganos, como corazón o riñón, que deben ser utilizados inmediatamente después del fallecimiento. No son válidas, en cambio, para la córnea, que puede extraerse varias horas después de producirse el mismo.

En la Ley Francesa del 8 de julio de 1949, se establecía que solamente podían ser usadas para trasplantes, aquellas córneas que hubieran sido en vida donadas por el paciente, hecho que se repite en nuestra Ley N° 21.541.

Este sistema presenta el inconveniente de limitar considerablemente el número de trasplantes,

pues a pesar de la amplia difusión empleada, es escaso el número de donantes espontáneos.

Es necesario señalar también, que para la Iglesia Católica Apostólica Romana, la intangibilidad de un cadáver no es más un dogma. El propio Papa Pío XII declaró en el año 1956 a propósito de los injertos de córnea que el hecho de explicar inteligentemente al público de que el sacrificio de donar un órgano es acompañado de una aureola de caridad misericordiosa en beneficio de un hermano que sufre. El Supremo Pontífice usa intencionalmente la palabra "tácitamente" en un intento de abolir la voluntad expresa del difunto para poder utilizar sus órganos.

Es por otra parte necesario enmarcar el carácter gratuito de la donación de Órganos. Sería inconcebible e inhumano que sobre ellos se instaurara alguna suerte de negocio o tráfico.

Esto está bien establecido en nuestra Ley en su Artículo 17 —Inciso 4.

En resumen podemos decir que esto no es un conflicto entre el individuo y el Estado sino el problema de la integridad física de un cadáver contra la posibilidad de salvar o curar a otros seres humanos mediante la realización de un trasplante.

Una encuesta realizada en Francia en enero de 1968 demostró que el 71% de los encuestados estaban de acuerdo en autorizar a los médicos a utilizar los órganos del cadáver para trasplantes sin autorización previa del paciente o de sus familiares.

Como consecuencia de todas las consideraciones anteriores la actual Ley Francesa (2) votada por unanimidad en 1976 a pesar de las divisiones políticas existentes establece en sus Artículos 1º y 2º que todo órgano de un cadáver puede usarse para trasplantes sin autorización previa del paciente o de sus familiares, y que este acto debe ser gratuito salvo el reembolso del gasto que el mismo puede ocasionar.

En cuanto a nuestra Ley debemos tener en cuenta muy especialmente el Artículo 19 por ser prácticamente el único viable en nuestro medio. El mismo se refiere a fallecidos sin familiares que constituyen la mayor provisión de donantes dada la señalada escasez de donantes espontáneos.

CALIDAD DE LA CÓRNEA DONANTE

Este fundamental aspecto de los trasplantes ha sido motivo de estudio y preocupación para numerosos investigadores. En efecto desde el clásico trabajo de Chi Teng y Katzin (3), quienes establecieron el relevante papel del endotelio corneano en la nutrición de la córnea, numerosos autores se ocuparon

del tema (5, 6, 7, 8, 9 y 10) dando origen a un nuevo capítulo de la Oftalmología y de la Inmunología conocido con el nombre de Viabilidad.

Numerosos han sido los intentos realizados para asegurar las mejores condiciones de la córnea donante y a través de esto último el éxito de un trasplante.

Sería numerosa la lista de autores pero no podemos dejar de mencionar el trabajo de Capella, Kaufman y Robins (11) que conservaron córneas en nitrógeno líquido y fueron trasplantadas con éxito inclusive después de 422 días de conservación.

Otro método de conservación que preserva las córneas hasta una semana después de extraídas es el medio de cultivo de Mc Carey y Kaufman (12).

En nuestro país la mayoría de los casos se utilizan conservando el ojo entero en una heladera graduada en 2 ó 3 grados sobre 0 método que permite conservar córneas en buen estado 24 o más horas.

Todos los métodos señalados anteriormente adolecen de defectos. La criopreservación puede inducir a fracasos de injertos por cristalización del protoplasma celular. A su vez el medio de Mc Carey Kaufman debe importarse del exterior, resulta caro y es rápidamente perecedero en alrededor de un mes. La conservación en el refrigerador permite almacenarlo en un período relativamente corto dado que los injertos utilizando córneas de más de 24 horas de almacenamiento en el refrigerador brindan resultados muy variables.

Lo anteriormente mencionado determinó inquietud por determinar la viabilidad del endotelio corneano destacándose el trabajo realizado por Fernández Meijide, Victoria Troncoso y Malbrán (13) utilizando el azul tripan como había sido descrito previamente por Stocker (14) y complementariamente el azul de tolouidina.

Más recientemente se ha preconizado el estudio del endotelio de la córnea donante con el microscopio especular, pudiéndose observar que la disminución de las células endoteliales va acompañada por el aumento de tamaño de células endoteliales vecinas.

Finalmente debemos señalar que hasta hace pocos años decíamos que la córnea por ser un tejido avascular no transmitía enfermedad alguna. Así eran usadas córneas provenientes de enfermos portadores de enfermedades infecciosas como tuberculosis e inclusive enfermedades tumorales como Melanoma de coroides.

Gradualmente se fueron describiendo contagios de enfermedades de tipo virósicos como las hepatitis, hecho determinante de que se descarten como

donantes ojos amarillos y posteriormente contagios de pacientes receptores por encefalitis por virus fijo y rabia.

CONDICIONES DE LA CórNEA RECEPTORA

Este elemento comenzó a evaluarse en épocas recientes. A partir del momento que se comprobó el reemplazo de los tejidos de la córnea donante por tejidos de la córnea receptora. Este hecho pudo comprobarse en casos de donantes masculinos y receptores femeninos en los cuales con el tiempo se observó la presencia de corpúsculos de Barr adosados a la membrana de las células endoteliales. Estos corpúsculos se deben a la presencia de dos cromosomas X femeninos (15).

Otro elemento de prueba en tal sentido es que se ha observado recidivas de distrofias del estroma de la córnea en la córnea donante después de realizado el injerto (16).

Estos hechos señalados anteriormente explican la favorable evolución de injertos realizados por queratocono en pacientes jóvenes y el menor éxito obtenido en pacientes adultos con distrofias endoteliales.

Otra situación en la cual juega un rol importante el receptor es el señalado por Tragakis y Brown (17) sobre la importancia de la sinequia anterior en la edematización y posterior opacificación de la córnea donante. En efecto, estos autores encuentran 20 opacificaciones sobre 60 injertos penetrantes transparentes y en los pacientes con sinequia anterior se registra edema de córnea 7 veces más frecuentemente que en aquéllos que no la tienen.

Finalmente es generalmente aceptado que el éxito de los trasplantes de córnea comparado con otros injertos se debe a que ésta no posee en condiciones normales vasos sanguíneos. Esta situación se modifica en los injertos realizados "en caliente" para evitar una perforación en casos de abscesos, herpes, etc., también en casos de quemaduras por álcalis y en algunos reinjertos. En todas estas circunstancias están casi siempre presentes los neovasos y se observan linfocitos T que están vinculados al rechazo inmunológico. De ahí el mal pronóstico que tiene este grupo de trasplantes.

HABILIDAD QUIRÚRGICA DEL OFTALMÓLOGO

La formación de membranas retrocorneales se observa en orden decreciente en las siguientes condi-

ciones (18): 1) Postinjerto en las queratoplastias perforantes, 2) Postraumáticas después de injurias mecánicas ya sea quirúrgicas o accidentales, 3) En diferentes enfermedades después de alteraciones degenerativas. Esta entidad ha sido dividida por su celularidad en: 1) juveniles, 2) maduras, 3) antiguas.

Mucho se ha discutido sobre el papel de la membrana de Descemet y el endotelio en la producción de esta membrana aunque en el momento actual la mayor parte de los autores están de acuerdo en que una solución de continuidad en la membrana de Descemet favorece la proliferación de los queratocitos de estroma por detrás de la misma. La ausencia del endotelio favorece esta condición aunque las células endoteliales no producirían la membrana.

Para la producción de una membrana retrocorneal son necesarias las siguientes condiciones (19): 1) El estroma corneal debe estar en buenas condiciones y con capacidad para regenerar material colagénico en exceso, 2) La perforación de la membrana de Descemet debe ser lo suficientemente grande para permitir el pasaje de material en exceso a la cámara anterior, 3) Que el endotelio corneal esté dañado o con su vitalidad disminuida o incompleto en la zona correspondiente a la herida.

Como puede apreciarse se le resta valor al endotelio en la producción de la membrana retrocorneal aunque Sherrard (20) insiste en que la integridad del endotelio es importante en la prevención de la fibrosis retrocorneal de origen estromal.

En un trabajo posterior Kurz y D'Amico (21) establecen que las membranas retrocorneales en casos de injertos penetrantes se deben a afrontamiento defectuoso de los bordes de la herida quirúrgica entre la córnea donante y la receptora. Este hecho está de acuerdo con nuestra experiencia personal en casos en que la córnea donante es más delgada que la receptora. Es ineludible la responsabilidad del cirujano en estos afrontamientos defectuosos aunque en algunos casos la escasez del material donante justifica una inadecuada elección de córnea donante que determine esta complicación.

IDONEIDAD DEL PATÓLOGO QUE EXAMINA LOS CASOS DE INJERTOS OPACOS

La patología ocular ha sido ejercida durante años por Oftalmólogos que poseen una gran formación oftalmológica y en general una deficiente formación anatomopatológica, y por patólogos que a la inversa pueden tener una muy buena formación

anatomopatológica y una deficiente formación oftalmológica.

La forma ideal de solucionar este problema es conseguir que en el mismo centro trabajen en equipo Oftalmólogos y Patólogos persiguiendo un mismo fin, que es la salud del paciente.

La Patología Ocular en general y la de la Córnea en particular, extrayendo de esta última el especial capítulo de los injertos opacos es patrimonio de profesionales altamente especializados. Obtener un entrenamiento adecuado en este campo no es fácil y solamente se obtiene en Centros especializados en Patología Ocular que no son numerosos en América Latina, no obstante el progreso observado en los últimos años en nuestra especialidad de Patología Ocular nos permite ser optimistas y mirar el futuro promisorio que nos espera en el mayor conocimiento e interpretación de las enfermedades oculares.

Para concluir debo comunicarles que el disertante obtuvo junto con el Dr. R. Fernández Mejjide (22) el premio bienal Pedro I. Elizalde de la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires corres-

pondiente al período 1981-1983 por el estudio Anatómico-clínico de 40 córneas opacas obtenidas de un grupo de 400 injertos penetrantes de córneas.

TABLA II
40 QUERATOPLASTÍAS PERFORANTES
ALTERACIONES HISTOLÓGICAS GENERALES

	Nº de Casos
A nivel epitelial	39
A nivel subepitelial	3
A nivel membrana de Bowman	21
A nivel del estroma	40
A nivel membrana Descemet	23
A nivel endotelial	37
Defectos de la unión donante-receptor	11
Sinequias anteriores	11
Membrana retrocorneal	21

TABLA III
40 QUERATOPLASTÍAS PERFORANTES
ALTERACIONES DE LA LIMITANTE ANTERIOR

	Nº de Casos
A) NIVEL EPITELIAL	
Edema intracelular	22
Ampollas (bullas)	17
Úlceras	20
Total de casos afectados	39
B) NIVEL SUBEPITELIAL	
Formación de membrana precorneal	3
C) NIVEL MEMBRANA DE BOWMAN	
Ruptura	7
Ausencia	14
Total de casos afectados	21

TABLA I
CASUÍSTICA
40 QUERATOPLASTÍAS PERFORANTES
QUERATOPATÍA PREVIA DEL OJO RECEPTOR

	Nº de Casos
A) INFLAMACIONES	
1. AGUDAS	
Herpes simple	7
Abcesos	2
Infección de trasplantes previos	2
Recidiva de herpes en trasplantes previos	5
2. CRÓNICAS	
Queratitis intersticial	2
	18
B) DEGENERACIONES Y DISTROFIAS	
Distrofia endoepitelial	1
Distrofia edematosa congénita	1
Queratopatía bullosa	6
Queratopatía bullosa en trasplantes previos	13
	21
C) CONGÉNITAS	
Anomalía de Peters	1
Total	40

TABLA IV
40 QUERATOPLASTÍAS PERFORANTES
ALTERACIONES DEL ESTROMA

	Nº de Casos
Úlceras y/o abscesos	13
Necrosis y/o fibrosis	11
Infiltrado linfoplasmocitario	13
Edema	24
Neovascularización	22
Total de casos afectados	40

TABLA V
40 QUERATOPLASTÍAS PERFORANTES
ALTERACIONES DE LA LIMITANTE POSTERIOR

	Nº de Casos
A) NIVEL MEMBRANA DESCEMET	
Ruptura	18
Engrosamiento y/o formación de "Warts"	14
Duplicación y engrosamiento	6
Total casos afectados	23
B) NIVEL ENDOTELIAL	
Disminución de células	20
Ausencia	17
Total de casos afectados	37

TABLA VI
40 QUERATOPLASTÍAS PERFORANTES
ALTERACIONES NO PROPIAS DE LA CÓRNEA

	Nº de Casos
A) Formación de sinequias anteriores	11
B) Defectos de la unión donante-receptor	11
Formación de membrana retrocorneal (M.R.C.)	
1) Grado I (M.R.C.) I	2
2) Grado II (M.R.C.) II	4
3) Grado III (M.R.C.) III	4
4) Grado IV (M.R.C.) IV	11
Total	21



Fig. 1. Distrofia endoepitelial secundaria. Se observa engrosamiento de la membrana de Descemet y vegetaciones de Henle.



Fig. 3. Absceso bacteriano en un injerto opaco.



Fig. 2. Distrofia endoepitelial secundaria. Se observan brotes epiteliales.



Fig. 4. Absceso micótico por fusarium en un injerto opaco.



Fig. 5. Marcado engrosamiento de la Descemet con disminución de núcleos. Distrofia endoepitelial secundaria por mal donante.

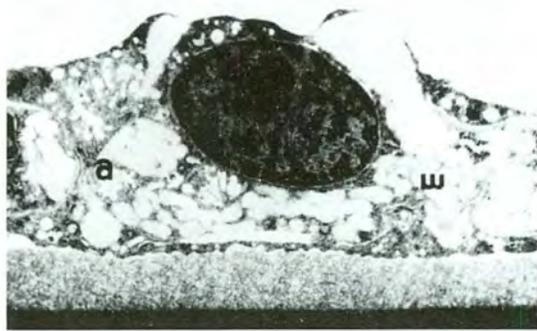


Fig. 8. Estudio con microscopía electrónica de endotelio por mal donante.

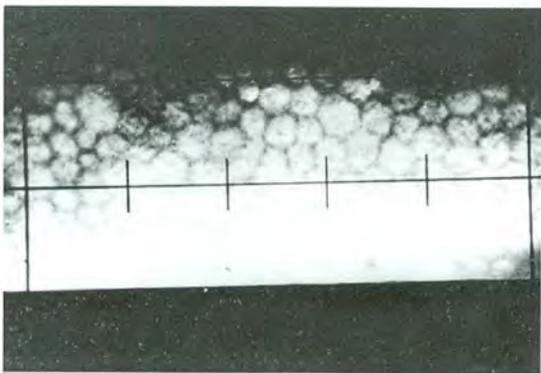


Fig. 6. Depósito de pigmento melánico en endotelio de injerto opaco.



Fig. 9. Examen con microscopio especular del endotelio de córnea donante.



Fig. 7. Coloración supravital con azul Tripán del endotelio de córnea donante.

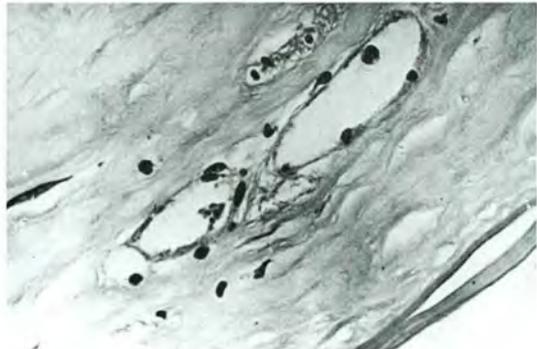


Fig. 10. Neovascularización del estroma de la córnea en un caso de injerto opaco.

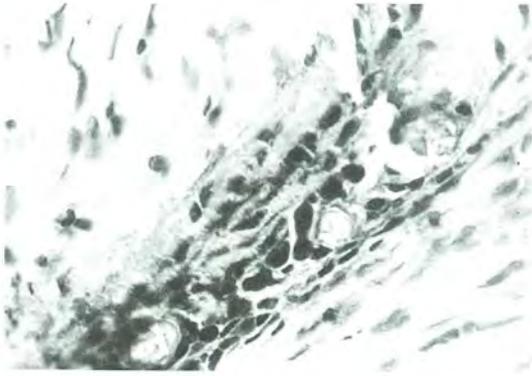


Fig. 11. Neovascularización y acúmulos linfocitarios en un caso de injerto opaco por rechazo inmunológico.

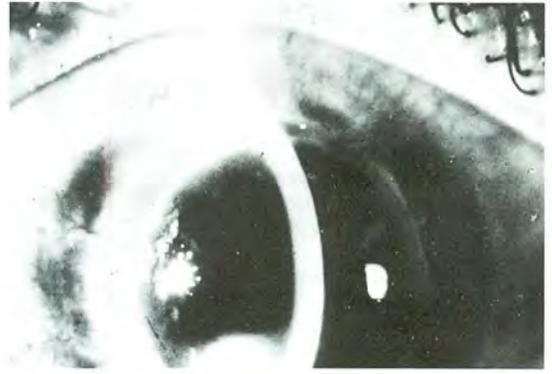


Fig. 14. Clínica de un caso de distrofia endoepitelial secundaria por injerto opaco de córnea.

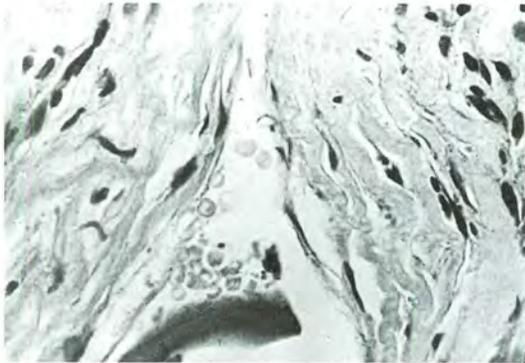


Fig. 12. Interrupción de la membrana de Descemet y membrana retrocorneal reciente en un caso de injerto opaco.



Fig. 15. Clínica de un absceso de córnea en injerto opaco.



Fig. 13. Interrupción de la membrana de Descemet y proliferación de membrana retrocorneal antigua en un caso de injerto opaco de córnea.

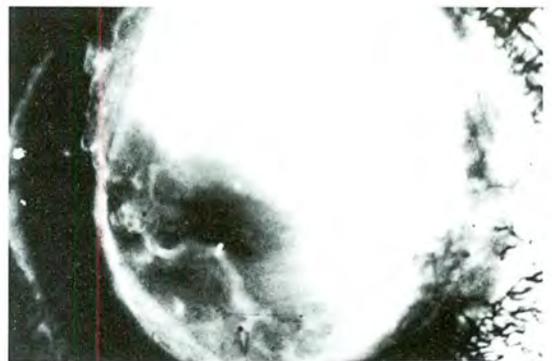


Fig. 16. Clínica de membrana retrocorneal en injerto opaco de córnea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Normas sobre ablación e implantación de órganos y material anatómico. Ley N° 21.541, Decreto N° 3.011, Buenos Aires, 1977.
2. Proposition de loi tendant á permettre les prélèvements d'organes de puis de la constatation de décès. N° 436, Sénat. 1976.
3. **Chi, H.; Teng, C. y Katzin, H.** Histopathology of Corneal Endothelium. *American J. Ophth.* 53, 215, 1962.
4. **Capelle, J.A. et al.** Preservation of viable corneal tissue. *Arch. Ophth.* 74. 669, 1965.
5. **De Ocampo, J. and Salcedo, S.** A biological viability test for corneal endothelium *Amer. J. Ophth.* 61. 151, 1966.
6. **Kaufman, H.E. and Capella, J.A.** Preserved corneal tissue for transplantation *S. Crey osurg.* 1:125, 1968.
7. **Kaufman, H.E. et al.** Living preserved corneal tissue penetrating Keratoplastyc. *Arch. Ophth.* 76. 471, 1976.
8. **Robbins, S.E. et al.** A study of endothelium in Keratoplasty and corneal preservation. *Arch. Ophth.* 73:242, 1968.
9. **Stocker, F.W. et al.** Long term. preservation of donor tissue for corneal grafting. *Trans. Amer. Ophthal. Soc.* 57:133, 1959.
10. **Fernández Mejjife, R.E.; Troncoso, Victoria y Malbrán, E.J.** Determinación de la viabilidad endotelial en las queratopatías perforantes. *Oftal. Bs. As.* 45:143, 1970.
11. **Capella, J.A.; Kaufman, H.E. and Robbins, S.E.** Preservation of viable Corneal tissue. *Cryobiology* 2:116, 1965.
12. **Mc Carey and Kaufman, H.** Improved Corneal storage. *Investigative Ophthalmogy* 3:165, 1974.
13. **Fernández Mejjide, R.E., Troncoso V., Victoria y Malbrán, Enrique J.** Determinación de la viabilidad endotelial en las queratoplastias perforantes. *Arch. Oftalmol. Bs. As.* 45, 11, 1970.
14. **Stocker, F.W. et al.** A comparison of two different staining methods for evaluating endothelium viability. *Arch. Ophthalmol.* 76, 832, 1966.
15. **Brown S. and Kitano, S.** Pathogenesis of the retrocorneal membrane. *Arch. Ophthal.* 518:75, 1976.
16. **Croxatto, J.O.; Malbrán, E.J. y Garrido, Carlos Manuel.** Recurrence of corneal dystrophies in lamellar and penetrating grafts. *Ophthalm.* 89: Suppl. 179, 1982.
17. **Tragakis, M. and Brown, S.** The significance of anterior synechiae after corneal transplantation 74, 532, 1980.
18. **Sherrad, E. and Bycroft, P.** Retrocorneal membranes II Factors influencing their growth. *Brit. J. Ophthalm.* 387:51, 1967.
19. **Sherrad, E. and Bycroft, P.** Retrocorneal membranes their origin and structure. *Brit. J. Ophthalm.* 379, 51, 1967.
20. **Sherrad, E. Further.** Studies on the retrocorneal membrane endothelium relationship. *Brit. J. Ophthalm.* 808, 53, 1969.
21. **Kurz, G. and D'amico, R.** Histopathology of corneal graft failures. *Am. J. Ophthalm.* 184:66, 1968.
22. **Fernández Mejjide, R.E. y Garrido, Carlos Manuel.** Trasplante de córnea perforante. Consideraciones anatómo-fisiológicas y profilácticas de las complicaciones. *An. Inst. Barraguer* 17:145-162, 1984.

Dr. Carlos Manuel Garrido E.
 Depto. Patología Ocular
 Fundación Jorge Malbrán
 Buenos Aires-Argentina

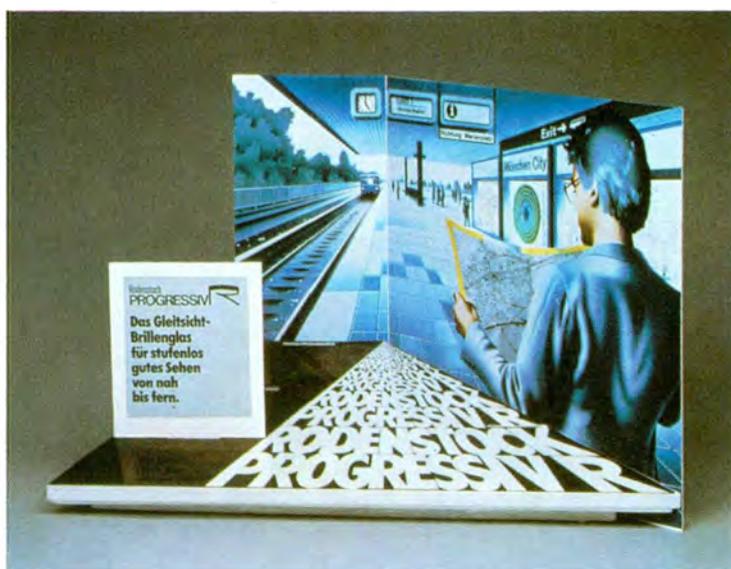
**“NUESTRA EXPERIENCIA
 Y PRESTIGIO NO
 SON MERA CASUALIDAD...”**

P I N C U S

**OPTICA — LABORATORIO — AUDIFONOS — INGENIERIA
 INSTRUMENTAL OFTALMICO
 MONEDA 1037 FON0 6988244 - SANTIAGO**

Rodenstock PROGRESSIV

LOS MULTIFOCALES ALEMANES
QUE MARAVILLAN A TODOS QUIENES
SE DECIDEN POR ELLOS



- RO GAL 12%
- FOTOCROMATICOS
- CR 39 - PERFALIT

en todas las Opticas de prestigio del país

Rodenstock
calidad ante sus ojos

Industria Optica Rodenstock-Chile s.a.

INFLAMACIONES DE LA RETINA

Dr. CLAUDIO JUÁREZ

Me referiré a aquellos procesos en que se envuelve la retina como tal, es decir, desde la membrana limitante interna hasta la membrana de Bruch, excluyendo la coroides. Las enfermedades específicas del cuerpo epitelial pigmentario no serán consideradas en esta presentación. Igualmente me referiré a aquellas inflamaciones de la retina causadas por factores infecciosos y no a otras causas en las cuales la retina se ve afectada, como, por ejemplo, un proceso reparativo secundario a insultos tóxicos, como en el caso de la intoxicación por monóxido de carbono, o causas degenerativas vasculares.

Las inflamaciones de la retina pueden tener un origen primario en el cual el elemento patógeno es transmitido a través de los vasos sanguíneos, o un origen secundario por extensión indirecta de los órganos intraoculares adyacentes. Como es de suponer, la retina puede ser afectada indirectamente, a través del cuerpo ciliar, a través del cuerpo vítreo o directamente a través del nervio óptico.

Las retinitis infecciosas pueden ser de origen:

- bacteriano,
- micóticas,
- virósicas,
- parasitarias,
- y he categorizado como misceláneas otras condiciones de etiología más oscura.

Las retinitis de origen bacteriano pueden ser:

- agudas,
- subagudas,
- crónicas.

En el caso de las retinitis bacterianas agudas, esto está tipificado por una endoftalmitis endógena o exógena en la cual la retina se ve infiltrada o destruida por un absceso vítreo que infiltra y se extiende a través de la retina.

Roth describió originalmente una retinitis focal secundaria subaguda en pacientes con endocarditis,

que clínicamente está representada por hemorragias retineanas, con un punto blanquecino en el centro. Estos puntos de Roth son asociados también con otras enfermedades linfoproliferativas, como es el caso de la leucemia y en otras enfermedades del colágeno, y muchas otras más que aquí no están numeradas. Histológicamente o histopatológicamente están representados por un proceso necrotizante central, que es llamado también Cuerpo Cistoideo, y rodeado por una hemorragia en la parte sensorial de la retina que rodea esta necrosis.

Es interesante saber que estos procesos subagudos focales no se extienden mayormente más que en un proceso localizado, y no progresan o continúan en una extensión más grande que una endoftalmitis. Una retinitis de tipo crónica y de origen bacteriano ocurre como un proceso de inflamación perivascular de células mononucleares con extensión al vítreo, como ocurre en este caso de origen sifilítico.

De la retinitis micótica o por hongos, la más común de todas, por lejos, es la debida a *Candida Albicans* o *Candidiasis*. En todos estos casos los factores predisponentes tienen un punto en común, que es la disminución de la inmunidad celular y humoral. Esto ocurre, en general, en pacientes hospitalizados y gravemente enfermos.

La ocurrencia ocular es bastante típica, empezando con lesiones localizadas blanquecinas o amarillentas, con bordes indistintos y elevados. Generalmente las lesiones son múltiples, del tamaño del nervio óptico y a veces más grandes. Característicamente las lesiones se extienden al vítreo; lentamente y en pocos días, o después de una o dos semanas, el cuadro se puede extender a una endoftalmitis completa del globo ocular. El proceso necrotizante que se ha extendido a la coroides, destruye la retina, y con esa facilidad de destrucción, se puede extender fácilmente al cuerpo vítreo, como sucede clínicamente.

El organismo es fácilmente identificable con colorantes especiales, como el ácido periódico de Schiff (?), la Silver Mecanament (?).

El tratamiento es con Anfotericina; puede ser un tratamiento médico sistémico endovenoso o un tratamiento quirúrgico por inyección intravítrea con o sin vitrectomía.

De las inflamaciones retineanas ocasionadas por virus, la más común es la causada por enfermedad de inclusión citomegálica. Las otras causas, como el Herpes Simple, son muy raras y acompañadas de un cuadro clínico muy típico y que todo el mundo conoce.

La enfermedad de inclusión citomegálica es una infección viral sistémica, que puede ocurrir en el período neonatal, a través de la placenta, o en la vida adulta en pacientes con una deficiencia inmunológica, generalmente diabéticos muy enfermos o pacientes después de un trasplante renal. La forma neonatal o congénita, que es trasplacentaria, está acompañada, generalmente, de procesos generalizados como los siguientes:

- anemia,
- trombocitopenia,
- neumonitis.

Produce una endoftalmitis con atrofia óptica y formación de cataratas en niños recién nacidos. En adultos, la retinitis es, en general, bilateral, en un paciente diabético o en pacientes con algún tipo de tratamiento inmunosupresivo.

Las lesiones clínicas se muestran característicamente como gránulos blancos o amarillentos en la retina, que en el transcurso de pocas horas o días se empiezan a juntar y comienzan a formar placas un poquito elevadas, únicamente ubicadas en la retina, más grandes, que se van juntando con los días. Muy comúnmente hay presencia de hemorragias retineanas.

Esto es debido a que la inflamación fundamentalmente está localizada en la retina y es altamente necrotizante. Esta necrosis, sin duda produce coagulación de los tejidos vecinos, incluyendo los vasos sanguíneos, y produce las hemorragias tan características de esta lesión.

Histopatológicamente las inclusiones nucleares son características, con un halo blanco que rodea particularmente los núcleos, y necrotizante, destruyendo todos los elementos neuronales de la retina.

El diagnóstico está establecido en el recién nacido por la presencia de estas inclusiones en las células de la orina. En los adultos, el diagnóstico se hace

a base de la presentación clínica únicamente, porque es muy difícil cultivar el virus en los diferentes órganos y porque el ochenta a noventa por ciento de la población adulta sana tiene la presencia de anticuerpos en contra de este virus.

La forma de tratamiento en esta enfermedad es, simplemente, disminuir la terapia inmunosupresiva. Esta disminución de la terapia inmunosupresiva, hace que el sistema inmunológico se recupere en las reacciones retineanas, se reaccione rápidamente en cosa de unos pocos días. En dichos pacientes, en dos o tres días las lesiones debieran desaparecer. En casos más avanzados del que he mostrado aquí, el paciente cura rápidamente, y el sistema inmunológico se recupera de una manera francamente llamativa.

En el caso de las retinitis por herpes simple, diré que hay dos formas:

- a) Sistémica: en la que muchos órganos están envueltos, sobre todo en el recién nacido.
- b) Dermatológica ocular: que es más rara que se manifieste como retinitis.

Las lesiones clínicas se muestran como una retinitis necrotizante, difusa con hemorragias intrarretineales. El virus puede ser demostrado en la retina con microscopía de luz, pero más claramente son reconocidos por microscopía electrónica, ya que de esta forma se aprecian las inclusiones nucleares características del virus herpético.

Pasamos ahora a estudiar las retinitis que son de origen parasitario.

La toxoplasmosis ocular es la más común de todas las inflamaciones retineanas, ocupa entre treinta a un cincuenta por ciento de todas las uveítis posteriores. Como es bien sabido, la infección es adquirida por la ingestión de carne poco cocida.

El *Toxoplasma gondii* es un parásito intestinal del gato. Los quistes de los parásitos son transmitidos a los humanos por comer carne cruda de animales infectados.

Aparte de una forma adquirida, como sería la que recién mencionamos, hay una forma congénita que se adquiere a través de la placenta, y afecta a muchos órganos, incluyendo, en forma especial, los ojos y el sistema nervioso central.

Generalmente las lesiones se localizan en el polo posterior, el paciente es una persona sana que no está inmunológicamente comprometida, que se presenta en la consulta por una visión borrosa de pocos días de duración, el ojo en general parece tranquilo con una mínima inflamación en el segmento anterior. La razón de la visión borrosa es una

lesión blanquecina elevada de bordes indistintos, que crecen lentamente en cosa de horas o días. Generalmente las lesiones si no se tratan, pueden curar espontáneamente entre un período que dura de tres semanas a seis meses.

Cuando curan las lesiones se empieza a desarrollar el pigmento que es la forma en que esta inflamación desaparece gradualmente, y el epitelio pigmentario retinal se empieza a producir rápidamente a medida que la lesión se va curando.

El toxoplasma ha sido demostrado histológicamente, muchas veces dentro de este proceso retinal necrotizante focal, por microscopía óptica, electrónica y también por inmunofluorescencia. El doctor Font ha publicado unos trabajos muy elegantes al respecto.

El diagnóstico se hace por la presentación clínica, fundamentalmente la presencia de anticuerpos y diferenciando serológicamente las otras enfermedades infecciosas como:

- sífilis,
- inclusión citomegálica,
- candidiasis, etcétera.

Cuando estas lesiones se encuentran ocupando una región importante del globo ocular, como en el caso del nervio óptico, el tratamiento debe ser rápido, y generalmente debe ser un tratamiento triple o cuádruple, usando:

- Daraprim,
- Trindamicina,
- Sulfonamidas,
- y en algunos casos, Prednisona.

Esta combinación ha mostrado resultados bastante satisfactorios.

La toxocariasis ocular es debido al toxocara canis, un parásito que habita preferentemente en el intestino de los perros y gatos, y que es consumido por los humanos a través de vegetales contaminados, o en los niños por contaminación directa de los perros o los gatos.

El parásito, una vez ingerido penetra a los vasos sanguíneos y se localiza en diferentes órganos, incluyendo los ojos.

Hay clínicamente tres formas típicas de toxocariasis ocular, que son:

- La endoftalmitis crónica: el paciente se presenta ya con una endoftalmitis avanzada.
- Forma de granuloma localizado: puede ser en forma de granuloma localizado de polo posterior, o puede ser un granuloma periférico.

En un caso de granuloma de polo posterior, que es elevado y está localizado fundamentalmente en la retina, el elemento patógeno está rodeado por un proceso necrótico que, a su vez, está rodeado por eosinófilos y también por células multinucleares.

El diagnóstico en la toxocariasis ocular es difícil, y se hace por medios inmunológicos para lograr demostrar la presencia de anticuerpos.

La citología del humor acuoso puede mostrar muchos eosinófilos que es muy característico y muchas veces soporta el diagnóstico de la sospecha clínica.

El tratamiento con corticoesteroides y Tiabendazol, es generalmente sólo paliativo, y estos ojos se pierden en muchas instancias.

Por último, en la categoría de misceláneas he incluido inflamaciones retineanas de etiología más oscura.

La sarcoidosis, cuando es sistémica puede abarcar muchos órganos, incluyendo el ojo. La lesión patológica básica de la sarcoidosis es el tubérculo de sarcoidosis, que está caracterizado por no presentar una caseosis central, y estar fundamentalmente formado por células epiteliales y rodeado, a su vez, por un manto de linfocitos maduros, que rodean en forma muy típica a este nódulo.

A veces en la parte central se pueden encontrar inclusiones bastante características, pero no diagnósticas de esta enfermedad, que son calcificas, que contienen hierro y que se llaman inclusiones de Schauffmans.

La sarcoidosis ocular ocurre con una incidencia de treinta por ciento de los casos sistémicos; muchas veces suele ser la forma de presentación inicial del proceso sistémico. En Estados Unidos de América es muy común, porque ocurre en una relación de diez a uno, en las razas negras, comparándolas con las razas blancas.

Clásicamente la presentación clínica es característica, con granulomas blanquecinos e infiltraciones retineanas localizadas en diferentes partes del globo ocular. En el polo posterior pueden estar localizadas en el nervio óptico, en la retina como tal, o puede ubicarse característicamente al lado de los vasos sanguíneos, produciendo una infiltración granulomatosa perivascular. Muchas veces en el fondo del cuerpo vítreo se pueden observar unas acumulaciones de estos granulomas que se observan flotando en el cuerpo vítreo, en la forma como lo llamamos nosotros, en Estados Unidos, Cotton Bodies, lo que quiere decir cuerpos algodanosos.

La inflamación perivascular, como ya dijimos anteriormente, es muy típica: se ve la infiltración no caseótica, granulomatosa que rodea los vasos san-

guíneos y se extiende, incluso, un poco al vítreo con una membrana prerretineana.

Dr. Claudio Juárez
USA.

TRASPLANTES CORNEALES*

Dr. JUAN JORGE ARENTSEN**

Hace más o menos diez años, cuando empecé a realizar mis primeros trasplantes, una de mis grandes alegrías era que los trasplantes de córnea nunca fracasaban, y los que tenían problemas eran los retinólogos, dado que ellos devolvían la retina a su lugar, pero los enfermos seguían ciegos. Pero resulta que a medida que más trasplantes se hacen, más problemas se ven.

Aquí tenemos el resultado final de un trasplante, en el cual se ve que la córnea está totalmente opacificada. Generalmente, cuando un oftalmólogo ve una córnea opacificada, inmediatamente piensa que se trata de una reacción de homoinjerto, que es una reacción inmunológica; pero hay muchas otras etiologías que pueden opacificar el trasplante y con las cuales debiéramos estar familiarizados, no sólo los cirujanos de córnea, sino que los cirujanos generales o aquellos que van a tener que seguir enfermos que han sido operados de trasplantes de córnea.

Este trabajo se basa en nuestra experiencia, del doctor Laibson, que es jefe de mi departamento, y yo. Son mil trasplantes de córnea efectuados en el plazo de tres años en el Instituto Wills. De estos mil trasplantes de córnea, seguimos personalmente ochocientos sesenta y nueve de ellos, y ésta es una relación prospectiva de este grupo de pacientes, solamente de los enfermos que nosotros seguimos. Probablemente entre los que desaparecieron hubo otras complicaciones, de las cuales no estamos conscientes. La edad de estos pacientes se distribuyó entre los 4 y los 88 años de edad, con un promedio de edad de 57, y nuestro seguimiento fue de 18 a 75 meses, con un promedio de 46 meses.

Aquí vemos las distintas causas que opacifican el trasplante de córnea, y vemos que la primera es la reacción de homoinjerto que es una reacción, como

todos sabemos, inmunológica. Se basa en el reconocimiento por parte de nuestro sistema inmunitario de que el trasplante no pertenece al individuo receptor, y, eventualmente, se produce una reacción inflamatoria que puede llevar al rechazo total. Cuando hablamos de reacción de homoinjerto, estamos hablando solamente de esa reacción inmunitaria, no importa el destino final que ella tenga (que el injerto se aclare o que se opacifique), estamos hablando nada más que de esa reacción inicial. Un rechazo, por otro lado, es el fracaso del trasplante por una reacción de homoinjerto.

En esta serie, en el 42% de los ojos en los cuales la córnea se opacificó, ello se debió a reacción de homoinjerto. Pero también hay otras causas que debemos reconocer y que pueden opacificar el trasplante, y así, en el 19,5% de los enfermos, en los cuales la córnea se opacificó, ello se debió a un glaucoma que no se pudo controlar.

Otra categoría, el nombre lo inventamos nosotros, es el edema crónico progresivo. Lo que probablemente ocurre en esos enfermos es que el endotelio corneal poco a poco se va destruyendo, sea por un proceso inflamatorio o por glaucoma, o a veces sin ninguna razón aparente, y la córnea se va edematizando con el transcurso del tiempo. Probablemente estos donantes inicialmente tenían un número de células menor en el endotelio, y gradualmente las células se van muriendo y el trasplante se va edematizando. Esto ocurre especialmente en los ojos afáquicos. Otras causas de opacificación del injerto son la inflamación, por ejemplo en pacientes en que se ha hecho vitrectomía, las queratouveítis, especialmente en enfermos con herpes, las deshidraciones del trasplante, originalmente removíamos la sutura de nilón 10/0 antes de un año, y se produjeron algunas deshidraciones y luego de la resutura el trasplante se opacificó.

Fracaso primario, por definición, es un trasplante que se opacifica inmediatamente y las dos causas principales son:

*Presentado en el IV Curso Panamericano de Patología Ocular.

**Wills Eye Hospital, Philadelphia, USA.

1) Un donante de mala calidad. Hay que tener mucho cuidado con los donantes de otros bancos. Hay que inspeccionar todas las córneas, porque la incidencia de fracaso primario es muy alta en estos casos. Nosotros siempre inspeccionamos todas las córneas, o hacemos microscopía especular antes de usar la córnea.

2) Una técnica operatoria deficiente. Otras causas de fracaso son la invasión epitelial, los trasplantes en ojos que tenían un lente intraocular, y finalmente tuvimos una incidencia de hemorragias expulsivas mucho más alta que la que vemos en cataratas, especialmente en ojos afáquicos.

La reacción de homoinjerto se puede definir clínicamente como la aparición sorpresiva de hiperemia limbar, tal como se ve en una uveítis de cualquier tipo. Es realmente una uveítis anterior en que hay células y proteínas en la cámara anterior, la presencia o aparición de precipitados queráticos en un trasplante que antes estaba claro y, finalmente, edema estromal. Todas estas cosas ocurren en un ojo que tiene presión normal. Si la presión está alta y el trasplante está opacificándose o edematoso, eso no es una reacción de homoinjerto.

Estamos acostumbrados al rechazo del endotelio, que desgraciadamente es el que tiene peor pronóstico, pero hay otras formas de rechazo con las cuales deberíamos familiarizarnos porque estas formas, a pesar de ser más tenues y de tener menos malas consecuencias, pueden a veces provocar la reacción de tipo endotelial, que va a terminar con la destrucción del trasplante. Estas formas son: la forma epitelial, en la cual se ven infiltrados subepiteliales que son exactamente iguales a los que se ven en las queratitis por adenovirus o en esa queratitis que a veces se observa en enfermos con lentes de contacto blandos; la otra, es la forma estromal, que se ve muy raramente en enfermos con problemas de alergias o problemas inmunológicos.

El problema inmunológico en un trasplante corneal es el mismo que se ve en cualquier reacción de homoinjerto, sea de riñón, corazón o piel, y básicamente a nivel del ojo tenemos dos tipos de inmunidad:

a) La reacción a nivel local, en la cual los linfocitos y linfoblastos que están cerca de la córnea se inmunizan, se hacen sensibles al trasplante y, finalmente, vuelven al trasplante y lo destruyen. Estos linfocitos pueden estar en la conjuntiva del limbo, en aquellas córneas que han tenido mucha inflamación, en la córnea y también en el iris. Existen diversas posibles vías por las cuales se puede producir una reacción de homoinjerto contra los antígenos

del donante a nivel estrictamente local y que pueden ser tratadas localmente.

b) En enfermos en los cuales el nivel de antígenos es más alto. Esta reacción puede ser mucho más generalizada, y los linfocitos sensibilizados se van hacia el sistema periférico y forman nuevos linfocitos sensibilizados en los ganglios linfáticos de la cabeza, el cuello, el bazo, la médula, etc. Y estos linfocitos, una vez que han sido producidos, van hacia el trasplante y lo destruyen. O sea, que, básicamente, tenemos una reacción linfocitaria. También existe el concepto de que se pueden producir anticuerpos contra las células del trasplante, pero eso todavía no está probado totalmente.

Déjeme mostrarles algunos casos de estos distintos tipos:

Aquí tenemos un paciente con una degeneración pelúcida; como les dije anteriormente en estos casos hay que hacer un trasplante muy grande y excéntrico. El trasplante era tan grande en este caso, que el botón tiene un poco de esclera y vemos una reacción de tipo epitelial. La reacción de tipo epitelial generalmente produce pocos síntomas, un poco de fotofobia e irritación, pero en general no afecta la visión. Se produce un mínimo de edema del epitelio, y se ve una línea que comienza en un extremo del trasplante, recorriéndolo en su totalidad. El epitelio, al final del proceso ha sido reemplazado por epitelio del receptor sin ninguna consecuencia. A pesar de ello, es mejor tratar al paciente para que los linfocitos no se sensibilicen, pudiendo producir una reacción inmunitaria de tipo endotelial.

Aquí tenemos otra reacción epitelial: esta línea se puede teñir con rosa de Bengala o azul de metileno o fluoresceína, pero lo importante en este tipo de reacción es que ella desaparece rápidamente. La otra forma es la reacción endotelial, en la cual los leucocitos atacan al endotelio, también en la forma de una línea, y si uno deja que esto progrese, se va a producir la destrucción del endotelio, el cual no se puede reemplazar y se va a opacificar el trasplante.

En esta fotografía, similar a la anterior, vemos por retroiluminación una línea de linfocitos, y aquí se ve que algunas de las suturas están sueltas, y eso atrae vasos, células inflamatorias y después una reacción de homoinjerto. Esta línea se llama línea de Khodadoust, un conocido oftalmólogo iraní que reside en Estados Unidos, quien ha provocado esta reacción en conejos *in vivo*, mostrando cómo los linfocitos van devorando el endotelio.

Hay otro tipo de reacción endotelial, sin la línea de Khoadoust, que es difusa y se produce generalmente por una gran afluencia de linfocitos. Esta

reacción compromete al trasplante en forma total, con edema difuso.

Hay dos cosas de las cuales debiéramos estar bastante conscientes: primero, que la presencia de precipitados queráticos, como dije anteriormente, debe hacernos pensar en una reacción inmunológica hasta que podamos comprobar otra causa, y debe ser tratada como una reacción de trasplante; la otra, es la presencia de infiltrados subepiteliales, como los que se ven con los adenovirus, y ello también es una reacción incipiente de tipo inmunológico. En esta fotografía tenemos algunos infiltrados subepiteliales, que a veces pueden dejar una pequeña cicatriz, y aquí hay unos precipitados queráticos que generalmente coinciden con una reacción celular en la cámara anterior.

El tipo de rechazo estromal es mucho más raro; yo he visto dos o tres casos nada más. Esta es una enferma que fue operada porque tenía una úlcera de tipo trófico, sin bacterias en el cultivo, la cual tenía un trasplante perfectamente claro. Había gran cantidad de vasos en la córnea receptora, y vasos en el iris (rubeosis). De pronto tuvo una reacción de trasplante sencillamente masiva, en la cual todas las capas de la córnea (epitelio, estroma y endotelio) fueron afectadas a tal nivel, que incluso se produjo un hipopion. El respaldo del epitelio mostró la ausencia de bacterias, y la enferma, sólo con tratamiento corticoidal sistémico y local, se recuperó hasta este nivel, pero, desgraciadamente, como pueden esperarlo, este trasplante eventualmente fracasó.

Ahora, un par de ejemplos, que son muy típicos de la reacción de homoinjerto, que es una reacción muy específica a ciertos antígenos que están en los queratocitos, en el endotelio, etcétera.

Este enfermo tenía un queratocono, y se le hizo un trasplante de 8,5 milímetros. Se vascularizó la córnea, se adelgazó y después se perforó, y por ello se le hizo un trasplante más pequeño en la parte perforada. Y vemos cómo este enfermo se presenta a la consulta tiempo después, con un ojo doloroso y fotofobia, y se puede apreciar que hay un rechazo solamente del trasplante grande, mientras que el pequeño está todavía claro porque los antígenos son distintos. Este paciente estaba sensibilizado sólo a los antígenos del trasplante más grande, y después del tratamiento los dos trasplantes están claros. Y éste es el caso opuesto. Esta es una enferma que tenía una infección y se le hizo un trasplante grande, aquí se ve en esta parte, que después se perforó, por lo que fue necesario hacerle otro trasplante más pequeño. Y en esta fotografía siguiente se ve como

solamente el trasplante pequeño fue rechazado, y después también se recuperó. Lo más importante en el trasplante, más que la reacción de rechazo, es la eventual pérdida del endotelio.

El propósito de esta serie fue tratar de encontrar cuáles son los factores, fuera de la vascularización preoperatoria, que pueden desencadenar una reacción de homoinjerto.

Esta serie la terminé hace tres años, y la indicación de la queratoplastia se puede ver en esta tabla. Hoy esto ha cambiado muchísimo. La causa principal era antes el edema afáquico sin lentes intraoculares, sólo el 4% de estos trasplantes afáquicos tenían un lente intraocular. Hoy día, la mayoría de los enfermos en los cuales hacemos trasplantes tienen un lente intraocular, generalmente de fijación iridiana o de cámara anterior, pero también estamos viendo edema por lentes intraoculares de cámara posterior; así que esa es una complicación que los que ponen lentes intraoculares deben estar dispuestos a afrontar. Otras causas importantes son el queratocono, la distrofia de Fuchs, los leucomas de tipo herpético (muy abundantes en Estados Unidos), los rechazos, la queratitis intersticial, los leucomas traumáticos y otras distrofias corneales. Hubo algunos casos de quemaduras químicas. Hoy día las quemaduras se tratan eventualmente con una queratoprótesis, y el resultado, como todos saben, es muy pobre.

El tipo de cirugía que hicimos en estos ochocientos y tantos casos es la queratoplastia penetrante pura en el 58% de los enfermos. Operación combinada de cataratas y queratoplastia sin vitrectomía en el 14,8%, con vitrectomía en el 7,9% y, finalmente, queratoplastias con vitrectomías en trasplantes afáquicos, en el 18,5% del total.

Diversos factores clínicos preoperatorios fueron investigados para ver si tenían alguna relación con la reacción de homoinjerto. Todos sabemos que la vascularización preoperatoria severa tiene gran importancia porque pone en contacto inmediatamente nuestro sistema inmunitario con el trasplante. Vemos que los ojos con este tipo de vascularización constituyeron el 2,4% de todo el grupo, el 42% de esos enfermos tuvieron una reacción de homoinjerto y el 19% se rechazó definitivamente. Si se producía vascularización postoperatoria, el 33,6% tuvo una reacción de homoinjerto y el 15% se rechazó. Las sinequias anteriores, en las cuales también hay proximidad del trasplante con el sistema uveal, provocaron la reacción en el 27% y el 16% produjo rechazo. Vimos también que la inflamación y la

vascularización preoperatoria moderada, también tenían importancia.

Pero en aquellos trasplantes en los cuales no hay ninguno de estos cambios clínicos, solamente el 6,7% tuvo una reacción de homoinjerto, y de todos esos, en los quinientos casos, sólo el 2,2% se rechazó y se opacificó.

Hay otros factores fuera de la vascularización preoperatoria. Si buscamos los diagnósticos clínicos, vemos lo siguiente: quemaduras químicas presentaron una primera reacción de homoinjerto en el 33,3%; en casos con inflamación y sinequias, el 21,6%; en trasplantes repetidos, en estos casos puede haber sensibilidad hacia el nuevo trasplante, vimos que la incidencia también era alta.

Lo otro que es importante, no importa qué incidencia tengan estas distintas causas la primera vez, todos los trasplantes en general, una vez que han tenido una reacción de homoinjerto, tienen una oportunidad en cuatro de tener una segunda reacción. En otras palabras, un enfermo que ha tenido una reacción de homoinjerto no significa que porque se haya recuperado la primera vez con tratamiento no vaya a tener una segunda reacción. Por ejemplo, en el queratocono el 15% tuvo una primera reacción, y de éstos casi el treinta por ciento tuvo una segunda reacción.

Se especula muchas veces de que si un enfermo ha tenido un trasplante en un ojo y se le hace un trasplante en el otro, se puede rechazar el primer ojo, o se pueden rechazar los dos. No pudimos comprobar eso, y éste ha sido el resultado de la mayor parte de los trabajos. Esto, probablemente se deba a que los antígenos que se introducen la segunda vez, son distintos a los del primer ojo. Rara vez, una o dos veces, hemos visto que cuando se hace el segundo trasplante, el otro o los dos pueden sufrir una reacción inmunitaria; pero eso es rarísimo.

¿Cuándo se producen los rechazos? Generalmente se cree que sólo en los primeros seis meses o el primer año.

Cuando hay inflamación o vascularización preoperatoria, la mayor parte de las veces estas reacciones se producen en el primer año, y después hay un pequeño número que se presentan en el segundo y en el tercer año. Si no hay problemas preoperatorios, se ve que la reacción se produce en el primer año sólo en el 60%, y después éstas se pueden producir hasta el quinto año. En otras palabras, alguien que se dedique a los trasplantes de córnea se casa con el enfermo operado y lo tiene que seguir para siempre.

Cuando estudiamos qué importancia tiene la edad, hay gente que ha dicho que los rechazos de trasplantes son mucho más frecuentes en los enfermos más jóvenes; si no hay ningún factor predisponente se ve que hay un *pick* en la quinta década. Si hay cualquier factor predisponente, se ve que la incidencia de rechazo es mucho más alta que si no hay, y que también hay un *pick* alrededor de los cuarenta años. Probablemente ahí está la mayor incidencia de queratitis herpéticas, de leucomas traumáticos, de lesiones inflamatorias, úlceras y otras.

Con o sin factores predisponentes, en pacientes de mayor edad la incidencia de rechazos disminuye. Por un lado, en ellos hay menos factores predisponentes, hay muchos afáquicos y distrofias de Fuchs, etc., y, por otro lado, probablemente el sistema inmunológico de estos enfermos es menos agresivo que en los pacientes más jóvenes. Lo importante es que hay una gran diferencia cuando los enfermos tienen factores predisponentes, comparada con el grupo en los cuales dichos factores no existen.

Juan J. Arentsen M.D.
Profesor de Oftalmología
Thomas Jefferson University
Codirector, Departamento de Córnea
Wills Eye Hospital
USA

DEGENERACIÓN EN ENREJADO DE LA RETINA: ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS

Prof. Dra. CELIA KATZ*, Prof. Dra. GLADYS MARTELOTTO** y Sra. GLADYS GIBODO***

INTRODUCCIÓN

Desde que Schepens impulsó el uso del oftalmoscopio indirecto para el examen del fondo de ojo, hace ya más de treinta años, la periferia retinal se hizo de fácil acceso a la exploración clínica. Ello trajo aparejado el reconocimiento de entidades mórbidas localizadas en la parte anterior del fondo de ojo (la mayoría de las cuales fueron muy bien descritas en el pasado), y permitió seguir de cerca su evolución. Por otra parte, el advenimiento de nuevos recursos terapéuticos ha facilitado la puesta en práctica de una medicina preventiva, lo que ha incrementado la curiosidad por conocer profundamente los cuadros clínicos localizados en esta zona, presentes con frecuencia en el desprendimiento de retina. Una de estas entidades la constituye la degeneración en enrejado o degeneración ecuatorial, sobre la que Gonin llamó la atención en las primeras décadas de este siglo y que ha sido tema de importantes trabajos, entre los que se destacan los de Boniuk y Butler (1), Okun (3), Straatsma y Allen (4), y Straatsma, Zeegen, Foos, Feeman y Shabo (5), realizados muchos de ellos en piezas de autopsias.

La degeneración en empalizada tiene las características epidemiológicas siguientes:

- puede ser observada en personas cuyas edades oscilan entre 3 y 80 años, como lo demuestran los estudios efectuados pre y postmortem (4);
- se distribuye en ambos sexos por igual;
- no está vinculada a una alteración definida de la refracción;

*Profesora Adjunta de la Cátedra de Clínica Oftalmológica.

**Profesora Adjunta de la Cátedra de Anatomía Patológica y Fisiopatología.

***Técnica en preparaciones histológicas.

Hospital Nacional de Clínicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina, julio de 1984.

- está presente en el 10% de los ojos de autopsia, y el 48% es bilateral (5);
- se la observa en el 7,1% de los pacientes, con mayor incidencia en jóvenes;
- no tiene rasgos hereditarios definidos.

Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por mostrar:

- red de líneas blanquecinas entrecruzadas, relacionadas con los vasos sanguíneos, que encierra tejido retinal adelgazado, con múltiples focos de excavación en sacabocado y en el 25% de los casos, verdaderos agujeros;
- acúmulos de pigmento irregularmente dispuesto en dichas áreas;
- tendencia en su conjunto a adoptar la forma de bandeletas estrechas, únicas o múltiples, ubicadas entre el ecuador y la ora, dispuestas en sentido frontal, de una longitud de uno o varios diámetros papilares;
- adherencias firmes del vítreo a los bordes de la lesión y licuefacción del mismo nivel de la zona retinal adelgazada;
- predilección para localizarse a ambos lados de los meridianos verticales (5) o cuadrante temporal superior (2);
- con la angiografía fluoresceínica hay falta parcial o total de perfusión en la zona de las bandeletas, al igual que en las áreas más periféricas, donde la retina no muestra alteraciones significativas; no hay fuga de colorante; la coroides parece normal y hay hiperfluorescencia en la faz corioidea precoz por defecto en el epitelio pigmentario (6);
- evolución muy lenta y progresiva del cuadro, con intensificación del adelgazamiento y aparición de nuevos agujeros, y cuando se acompaña de desprendimiento posterior del vítreo, aparecerán desgarros en la parte posterior del área

afectada (2,4% de los casos) que con frecuencia llevan al desprendimiento de retina;

- se da con una incidencia del 20-30% en los casos de desprendimiento de retina.

Desde el punto de vista histológico se caracteriza por los hallazgos siguientes (1, 3, 4, 5):

- áreas retinales de adelgazamiento circunscrito, a expensas de las capas internas en la etapa precoz y de todas las capas en la etapa tardía;
- mayor severidad en el área central de las lesiones, en donde puede llegar a la pérdida total de las células;
- reemplazo paulatino de neuronas por células gliales;
- relación de las células gliales con material amorfo PAS positivo;
- alteraciones severas en la membrana limitante interna, con brechas que dejan pasar células gliales hacia la cavidad vítrea;
- pérdida focal del epitelio pigmentario y detección de gránulos de pigmento en los espacios perivasculares y en el interior de macrófagos;
- engrosamiento segmentario de la membrana de Bruch;
- engrosamiento de las paredes vasculares que llegan hasta la obliteración de la luz, con franca disminución del número de células endoteliales y pericitos;
- ocasionalmente se encuentra engrosamiento de la pared de la coriocapilaris;
- vítreo en estado de licuefacción y pérdida de sus adherencias a la retina en el área central de las lesiones, y reforzamiento de su unión a la misma en la periferia a expensas de células gliales;
- en las retinas previamente digeridas con tripsina, los vasos sanguíneos muestran la severidad de su compromiso (5).

Desde el punto de vista de la etiopatogenia se piensa en una alteración primitiva del vítreo, o bien de los vasos retinales.

RELATO DE UN CASO

Autopsia N° 4072, correspondiente a un hombre de 28 años, etilista crónico, cuyo deceso se produjo como consecuencia de una neumopatía por aspiración. El estudio de sus órganos reveló una miocardiopatía alcohólica, hepatitis alcohólica crónica y colestasis; no se observaron vasculopatías generalizadas. No existía antecedente de enfermedad ocular.



Fig. 1. Macrofotografía que muestra múltiples lesiones circunscritas en sacabocado, dispuestas paralelamente a la ora serrata.



Fig. 2. Macrofotografía en la que se aprecian similares cambios a la anterior, con vasos sanguíneos que cruzan las lesiones.

Examen macroscópico

Ambos globos oculares medían 24 mm de diámetro horizontal, 25 mm en el vertical y 25 mm en el anteroposterior. Se practicó una sección anteroposterior, la que puso en evidencia numerosas bandeletas ubicadas entre el ecuador y la ora serrata, midiendo entre 0,5 a varios milímetros de longitud, en su mayoría de trayecto paralelo a la ora, distribución uniforme en los cuatro cuadrantes y casi todos alejados de la zona de degeneración cistoidea. Múltiples vasos sanguíneos cruzaban estas áreas. Los límites de las mismas eran netos, y el examen con el biomicroscopio mostraba superficie irregular y acúmulos de pigmento, frecuentes imágenes redondeadas en sacabocado, que impresionaban como agujeros verdaderos. No había desgarros detrás de estas áreas y el vítreo adhería firmemente a los bordes de las mismas. En total, contamos 52 de

estas lesiones en sacabocado, sumando la de ambos ojos. No había desprendimiento de retina (Figs. 1 y 2).

Examen microscópico

Se observó la coexistencia de lesiones en distintos grados de evolución. En donde el proceso era *menos avanzado*, las capas internas de la retina estaban reducidas en su espesor por disminución del número de células ganglionares, y la limitante interna se veía evidentemente alterada sobre todo en el centro del área; sus límites eran netos. En algunos sectores la lesión en sacabocado se mostraba muy profunda, y en ellas la desaparición de neuronas llegaban hasta la granulosa externa. Rara vez había alteración franca del epitelio pigmentario. Los vasos mostraban su pared engrosada con reducción en el número de los elementos celulares. El vítreo siempre estaba alterado sobre la lesión y tenía adherencias reforzadas en los bordes de la misma (Figs. 3 y 4).

En las lesiones *más avanzadas*, el adelgazamiento era pronunciado, llegando hasta la pérdida

de todas las capas retinales con formación de agujeros. Con frecuencia se observó que el adelgazamiento retinal era extenso y bien delimitado, y la fina banda de retina estaba formada exclusivamente por tejido glial, en cuyo seno se detectaron gránulos de pigmento en acúmulos aislados y alrededor de los vasos. Estos últimos, siempre presentes en la lesión, mostraban distintos grados de engrosamiento de aspecto hialino en sus paredes y marcada reducción de las luces. El epitelio pigmentario se veía pocas veces alterado. La coroides adelgazada no mostraba otros cambios significativos. El vítreo, en cambio, siempre estaba modificado en su estructura y su adherencia a retina; había verdaderos bolsones de vítreo muy fluido sobre la lesión, delimitados por un engrosamiento de la trama que, a su vez, se reforzaba con células gliales que abandonaban la retina en los bordes de la lesión. Las soluciones de continuidad en la retina o agujeros verdaderos, aunque presentes, fueron menos frecuentes de lo que hacía suponer el examen macroscópico. Las lesiones estaban alejadas del área de degeneración cistoidea (Figs. 5, 6, 7 y 8).



Fig. 3. Microfotografía (100 X-H.E.), en la que se aprecia la retina reducida en su espesor por disminución del número de células ganglionares (de límites netos).



Fig. 4. Microfotografía (400 X-H.E.), muestra retina adelgazada, con vasos sanguíneos de paredes engrosadas y luz reducida.



Fig. 5. Microfotografía (100 X-H.E.). Retina con cambios avanzados: pérdida de todas las capas celulares que la componen y reducida a una banda de tejido glial.



Fig. 6. Microfotografía (400 X-H.E.). Detalle del campo anterior para mostrar la lesión retinal adyacente a un vaso sanguíneo de paredes engrosadas.



Fig. 7. Microfotografía (100 X-H.E.). Otra lesión moderadamente avanzada, con límites netos y similares cambios a los mencionados anteriormente.



Fig. 8. Microfotografía (100 X-H.E.). Una de las pocas lesiones con solución de continuidad verdadera que encontramos. Se advierte fluidificación del vítreo sobre la misma, con adherencias reforzadas en los bordes (hallazgos constantes en la mayoría).

CONCLUSIONES

En el caso motivo de esta presentación se advierten algunos hechos particularmente interesantes:

1. Muchas lesiones que clínicamente parecían agujeros verdaderos, histológicamente no lo fueron (en realidad se trataban de adelgazamientos extremos).
2. Por lo general, las lesiones estaban alejadas de las zonas de degeneración cistoidea, lo que estaría a favor de una fisiopatogenia diferente para cada alteración.
3. Encontramos lesiones en distintos estadios evolutivos en un mismo ojo.
4. La existencia de lesiones numerosas no iría necesariamente acompañada de desprendimiento de retina.
5. La profusión de lesiones no se acompañaría obligadamente de alteraciones vasculares en otros órganos.

picamente muchos de ellos fueron adelgazamientos extremos de la retina. No existía desprendimiento de retina.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Boniuk, M. and Butler, F.C.:** *An autopsy study of lattice degeneration retinal breaks and retinal pits*, Mc Pherson (ed.): New and controversial aspects of retinal detachment. New York, Harper and Row, 1968, p. 59.
2. **Duke-Elder, S. and Dobree, J.H.:** *Diseases of retina*. Duke-Elder, S. (ed.), System of Ophthalmology, Vol. 10, St. Louis, C.V. Mosby, 1967, p. 555.
3. **Okun, E.:** *Gross and microscopic pathology autopsy eyes*. 2. *Retinal breaks without detachment*. Am. J. Ophthalmol. 51:369, 1961.
4. **Straatsma, B.R. and Allen, R.A.:** *Lattice degeneration of the retina*. Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol. 66:600, 1962.
5. **Straatsma, B.R.; Zeegen, P.D.; Foos, R.; Feeman, S.S. and Shabo, A.L.:** *Lattice degeneration of the retina*, XXX Edward Jackson Memorial Lecture. Am. J. Ophthalmol. 77:619, 1974.
6. **Tolentino, F.I.; Schepens, Ch.L. and Freeman, H.M.:** *Vitreoretinal disorders, diagnosis and management*, W.B. Saunders Company, 1976, p. 340.

RESUMEN

Se presenta un caso de necropsia de un hombre de 28 años, etílico crónico, que falleció a raíz de una neumopatía aspirativa. En ambos ojos presentaba una degeneración en enrejado en la que se contaron 52 lesiones en sacabocado, la mayoría de las cuales parecían corresponder macroscópicamente a agujeros verdaderos, transfixiantes, pero que microscó-

Dra. Celia Katz
Profesora Adjunta de la Cátedra
de Clínica Oftalmológica
Argentina

CONSIDERACIONES SOBRE 100 CASOS DE RETINOBLASTOMA*

Dr. FRANCISCO LOAYZA V., Dr. JOSÉ AVENDAÑO V. y Dr. FRANCISCO CONTRERAS C.**

Según Devesa, el retinoblastoma es un tumor raro; sin embargo, es el tumor maligno intraocular más común que ocurre en los niños (1).

La primera descripción fue realizada por Wardrop en el año de 1809, quien lo denominó "fungus hemátodes" y "fungus medulares". Virchow, en el año de 1864 lo denomina glioma; Verhoeff, en el año de 1926 propuso a la Sociedad Americana de Oftalmología el término de retinoblastoma, nombre con el que se le denomina actualmente (2-3).

El diagnóstico clínico es, algunas veces, muy difícil, debido a sus diversas formas de presentación, siendo aún más difícil cuando el tumor produce severa inflamación y puede enmascarar el diagnóstico (4); pero el avance científico y técnico permite hoy en día disponer de métodos auxiliares de diagnóstico como la ultrasonografía, la microscopía electrónica, la radiografía y las técnicas de laboratorio, como la prueba de la dehidrogenasa láctica y la coloración de Papanicolau.

La ultrasonografía, introducida en el año de 1956 por Mundt y Hugues, nos indica la presencia de una masa sólida cuando los medios están opacos y hacen imposible la visualización del tumor. Luego este es un método auxiliar útil en algunas oportunidades, pero no reemplaza a la clínica. El desarrollo de la ecografía es decisiva en el retinoblastoma. Este método sirve para aclarar dudas en el diagnóstico, especialmente en los casos de glaucoma infantil y buftalmía; en estos casos hay que comprobar que no exista además un retinoblastoma, especialmente cuando los medios no son transparentes (5).

Garrido y col. reportan a la microscopía electrónica la presencia de neurotúbulos, gránulos de lipofucsina, algunas alteraciones de la membrana nu-

clear de las células tumorales y presencia de cuerpos laminares (6).

Manzitti y col. consideran que la prueba de la dehidrogenasa láctica es un valioso método auxiliar, especialmente en los casos difíciles como en los cuadros pseudoinflamatorios, catarata y glaucoma secundario (7). Luego tenemos, además, la coloración de Papanicolau y la observación con el microscopio electrónico del material de aspiración de la cámara anterior (8).

Clínicamente, según Binder, frecuentemente las células irregulares y grandes, cuando flotan y se agrupan en la cámara anterior, pueden constituir un elemento decisivo en el diagnóstico (4).

En cuanto a la histogénesis del retinoblastoma, ésta ha sido objeto de discusión. Recientemente, Parkill, Benedict y Reese revisaron la teoría de Virchow sobre el origen glial, llegando a la conclusión que el retinoblastoma tiene efectivamente su origen en las células gliales de la retina. Flexner en 1891 y Wintersteiner en 1897 describieron en el retinoblastoma, formaciones celulares en forma de rosetas. T'so, Fine y Zimmerman describen, además, ciertas formaciones celulares a manera de ramillete de flores que se denominan fleurettes (2).

Ginsberg y col. refieren que la presencia de retinoblastoma quístico es raramente descrito. Ellos reportan 45% de retinoblastoma con microquistes, donde el diámetro más grande es de 3 mm y refieren que la calcificación también puede estar asociada a la formación de quistes (8). Howard y col. encontraron en la determinación cromosómica de los pacientes con retinoblastoma, anomalía parcial en el brazo del cromosoma 13. Además es importante el estudio de esta neoplasia, porque en este momento es responsable de aproximadamente el 1% de todas las defunciones en niños producidos por cáncer y del 5% de ceguera en menores de 12 años (9).

Por lo tanto, este modesto aporte de revisión del retinoblastoma, en el Laboratorio de Patología

*Presentado en el IV Curso Panamericano de Patología Ocular. Laboratorio Patología Ocular Michael Hogan del Hospital Santo Toribio de Mogrovejo, Lima, Perú.

**Hospital Santo Toribio de Mogrovejo, Lima, Perú.

Ocular *Michael Hogan* del Centro Oftalmológico *Luciano Barrere* del Hospital Santo Toribio de Mogrovejo, único centro en su género en nuestro país, cubre parcialmente la ausencia, en nuestro medio, de la información sobre este tumor y que además es una manifestación de nuestra morbilidad nacional.

Ojalá que con este trabajo colabore en algo, para que los diagnósticos de todo retinoblastoma se realicen precozmente y ahorremos así muchos sucesos fatales. Y además que este estudio sea la base para realizar futuras investigaciones con el microscopio electrónico y que se conviertan en rutina los métodos sofisticados de diagnóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los especímenes revisados son 103, que corresponden a 99 pacientes (Tabla 1). Estos provienen, en su mayoría, de los diferentes servicios de Oftalmología del país, y algunos que fueron derivados de los consultorios privados.

TABLA 1
HISTOPATOLOGÍA DEL RETINOBLASTOMA
LAB. PAT. OCULAR "MICHAEL HOGAN"
LIMA-PERÚ

103 Ojos
99 Pacientes
1966-1983

Los especímenes oculares fueron procesados en el Laboratorio de Patología Ocular *Michael Hogan* del Hospital Santo Toribio de Mogrovejo, desde el año de 1966, fecha en que se creó el Laboratorio, hasta el año de 1983.

El número de casos por año es variable, siendo el promedio de los últimos 8 años, de 6 casos (Tabla 2). Las edades de los pacientes varían de menos de un año a los 8 años (Tabla 3).

Los ojos obtenidos por enucleación quirúrgica fueron 93, 8 por exenteración y 2 con información incompleta.

Para procesar al globo ocular se fija en una solución tamponada de formol al 10%, se lava no más de 24 horas. La sistemática para el estudio macroscópico, es de la siguiente forma: se identifica si el globo es derecho o izquierdo, teniendo como puntos de reparo los músculos, arterias ciliares, las venas vorticosas, diámetros de la córnea y distancia entre limbo y nervio óptico. Luego se describe la consistencia, se miden los diámetros anteroposte-

rior, horizontal y vertical. Se mide el nervio óptico, se realiza el examen externo, se mide la córnea en sus diámetros horizontal y vertical. En seguida se transilumina el ojo; si la transiluminación es positiva, o sea, que se detectan opacidades, se delimita las mismas mediante un lapicero de tinta china. Luego se aprecia siempre a la transiluminación los diámetros pupilares, sus bordes, y si se observan colobomas de cualquier origen, tomarlos en cuenta para la orientación de la sección.

Al seccionar el ojo, hay que tener en cuenta que el corte de rutina es la horizontal. Pero la orientación será de acuerdo a la transiluminación y al examen externo. Hay que especificar también la trayectoria horaria del corte.

Luego se realiza el estudio macroscópico en sentido anteroposterior con el microscopio estereoscópico o con la ayuda de una lupa y linterna. Se observa la córnea, la cámara anterior, insistiendo en su contenido, luego el diafragma irido-lenticular, los procesos ciliares, descripción de la retina periférica, de la central, la mácula y la cabeza del nervio óptico, especificando si hay invasión extraocular de posibles tumores. Por último se observa la coroides, la cámara vítrea y la esclera.

Después de practicar este examen macroscópico, el globo ocular es embebido en parafina, y se

TABLA 2
NÚMERO DE CASOS

1966-67	3	1976-77	10
1968-69	11	1978-79	13
1970-71	8	1980-81	7
1972-73	17	1982-83	15
1974-75	15		

Promedio: 6 por año.

TABLA 3
DISTRIBUCIÓN POR EDADES

	Nº	%
Menos de 1 año	10	11
1 año	12	13
2 años	20	21
3 años	18	20
4 años	16	17
5 años	6	6
6 años	5	5
7 años	3	3
8 años	1	1

practicar secciones o cortes histológicos de 8 u como promedio, siendo después teñidos con hematoxilina-eosina (H.E.) y observados con microscopio de luz.

RESULTADOS

De los 99 pacientes estudiados, solamente en 6 se encontró el retinoblastoma en ambos ojos, que corresponden al 7%, y 93 casos fueron unilaterales, que corresponden al 93% (Tabla 4). En cuanto al sexo, la proporción fue del 50% para ambos; 51 casos para el sexo masculino y 48 para el sexo femenino (Tabla 5). Hubo solamente un caso de bilateralidad en el sexo femenino y 5 en el sexo masculino (Tabla 6).

En la distribución por edades, el 75% se encuentra entre un año y 4 años de edad, existiendo solamente 1 caso de retinoblastoma a los 8 años de edad.

TABLA 4
RETINOBLASTOMA POR LATERALIDAD

	Casos	%
a) Unilaterales	93	93
b) Bilaterales	6	7

TABLA 5
SEXO

	%
a) Femenino	48
b) Masculino	51

TABLA 6
DISTRIBUCIÓN POR LATERALIDAD Y SEXO

	Masculino	Femenino	Total
Unilateral	43	50	93
Bilateral	5	1	6

TABLA 7
MANIFESTACIONES CLÍNICAS MÁS FRECUENTES

	%
Leucocoria	73
Glaucoma	41
Visión baja	27
Estrabismo	6

Las manifestaciones clínicas más frecuentes (Tabla 7) fueron: leucocoria (73%) (Fig. 1); glaucoma secundario (41%), (Fig. 2); disminución visual (27%) y estrabismo (6%). Encontramos además, casos de estafiloma ecuatorial (Fig. 2), de necrosis



Fig. 1. Leucocoria secundaria a retinoblastoma. (Hist. 070176).



Fig. 2. Estafiloma ecuatorial secundario a retinoblastoma. (Hist. 50309).

y exoftalmos secundario (Fig. 3), y de células de retinoblastoma en cámara anterior con hipopión en 2 casos (Figs. 4 y 5).



Fig. 3. Necrosis y exoftalmos del ojo izquierdo secundario a retinoblastoma. (Hist. 115750).



Fig. 4. Nivel clínico correspondiente a células de retinoblastoma en cámara anterior. (Hist. 128522).

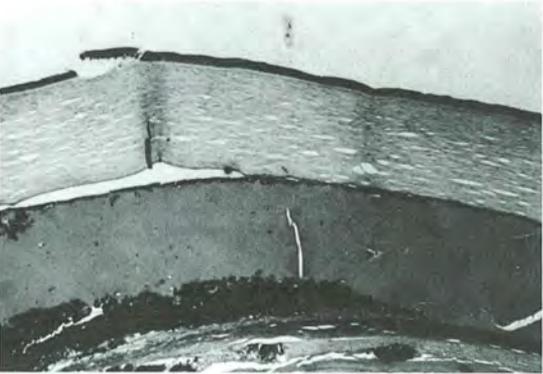


Fig. 5. Células de retinoblastoma y exudado eosinófilo en cámara anterior. (Op.: 15-114). H.E. × 40.

Al examen macroscópico, las calotas mostraron diferentes aspectos, como, por ejemplo, grumos blanquecinos que, por lo general, ocupaban la totalidad de la cavidad vítrea en algunos casos (Figs. 6, 7 y 8). En cuanto a los tipos histopatológicos del retinoblastoma, se ha encontrado que hay 27% de retinoblastoma diferenciado, o sea, con las típicas rosetas, y 73% de retinoblastoma indiferenciado, o sea, sin rosetas (Tabla 8).

TABLA 8
TIPOS HISTOPATOLÓGICOS
O.M.S. 1980

	%
a) Retinoblastoma diferenciado o R. con rosetas	27
b) Retinoblastoma indiferenciado o R. sin rosetas	73



Fig. 6. Grumos blanquecinos de retinoblastoma en el segmento posterior y derecho del globo ocular. (Op.: 70-134).

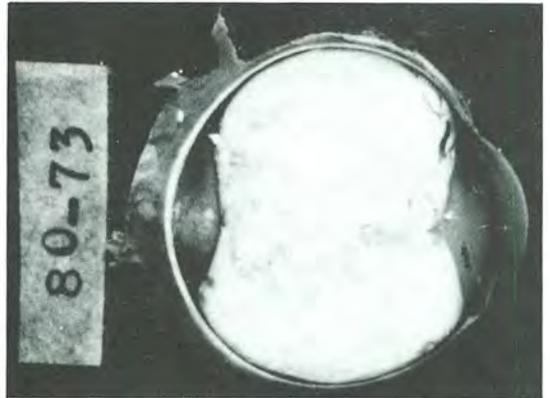


Fig. 7. Retinoblastoma que ocupa la casi totalidad de la cavidad vítrea del globo ocular. (Op.: 80-73).



Fig. 8. Retinoblastoma que ocupa la totalidad de la cavidad vítrea.
(Op.: 71-26).

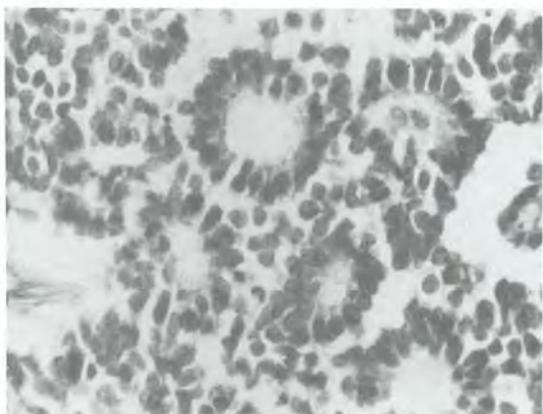


Fig. 9. Rosetas de retinoblastoma.
(Op.: 68-123). H.E. \times 400.

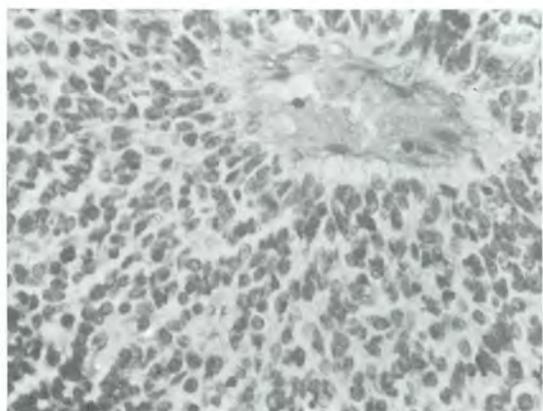


Fig. 10. Células de retinoblastoma y pseudoroseta.
(Op.: 69-82). H.E. \times 400.

Las rosetas del retinoblastoma consistían en un grupo de células redondeadas, cuboidales o columnares bajas, con escaso citoplasma y gran núcleo hiper cromático localizado en la base de la célula, y con algunos nucléolos prominentes, que se distribuyen alrededor de un lumen redondo, en forma tal que parece un tubo glandular (Fig. 9). Las figuras de mitosis y atipias nucleares son raras; también se han encontrado algunas pseudorosetas, o sea, falsas rosetas caracterizadas por células dispuestas alrededor de tejido fibrovascular (Fig. 10).

En el iris se apreció rubeosis, que se caracteriza por la presencia de vasos dilatados sobre la superficie anterior (Fig. 11), produciendo, en algunos casos, hifema. En los ojos estudiados, solamente se encontró esta última complicación en dos oportunidades. Además se apreció sinequias periféricas y la rubeosis de iris secundaria al retinoblastoma (Fig. 12) en 31 casos (36,4%). Acompañando a todas



Fig. 11. Rubeosis del iris y ectropión de la uvea secundario a retinoblastoma.
(Op.: 70-105). H.E. \times 100.



Fig. 12. Sinequia periférica y rubeosis de iris secundaria a retinoblastoma.
(Op.: 70-105). H.E. \times 100.

estas alteraciones, se observó áreas de necrosis y de calcificación (Fig. 13).

En cuanto a la invasión del retinoblastoma, pueden hacerlo a nivel de todas las estructuras anatómicas, ejemplo en la coroides (Fig. 14) y en forma especial tenemos las invasiones extraoculares, a través de la esclera (Fig. 15) y al nervio óptico extendiéndose más atrás de la lámina cribosa (Figs. 16, 17 y 18). Esta última, o sea, la invasión al

nervio óptico, en nuestra casuística se observó en el 44%.

Por último, hubo 8 casos avanzados de retinoblastoma con invasión extraocular, habiéndose practicado por esta causa la exenteración quirúrgica (Fig. 19), y en un estadio mucho más avanzado tenemos un caso de invasión al encéfalo, en un niño caquéctico, con serio compromiso de su estado general (Fig. 20).

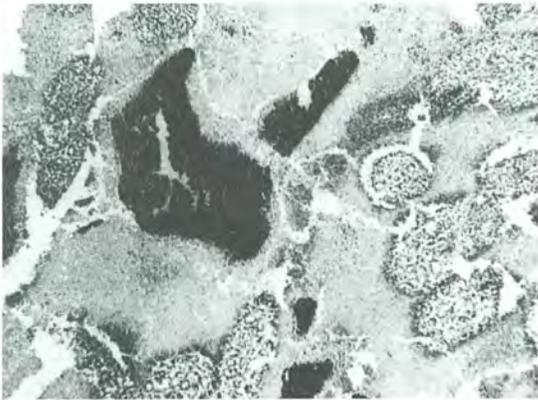


Fig. 13. Células de retinoblastoma y áreas de necrosis y de calcificación. (Op.: 68-121). H.E. $\times 40$.

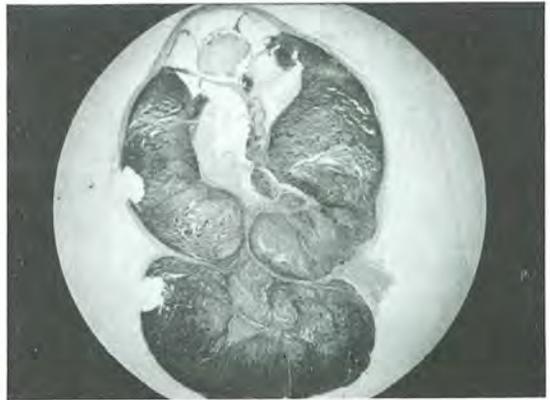


Fig. 15. Invasión extraocular de retinoblastoma a través de la esclera posterior. (Op.: 67-262). H.E. $\times 4$.



Fig. 14. Invasión de la coroides por células de retinoblastoma. (Op.: 35-136). H.E. $\times 100$.



Fig. 16. Invasión de nervio óptico por retinoblastoma. (Op.: 80-73).



Fig. 17. Invasión de la cabeza del nervio óptico por retinoblastoma. (Op.: 69-82). H.E. $\times 40$.

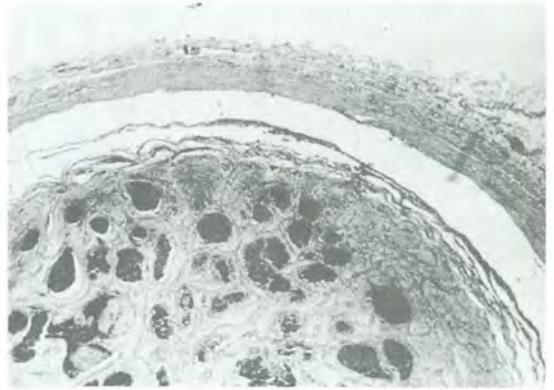


Fig. 18. Sección transversal que muestra la invasión del nervio óptico por células de retinoblastoma. (Op.: 14-101). H.E. $\times 40$.



Fig. 19. Exenteración por necrosis del segmento anterior secundaria a retinoblastoma. (Op.: 70-38).

DISCUSIÓN

El retinoblastoma es un tumor maligno propio de los niños. El 75% ocurre entre el primer año y los cuatro años de edad, según nuestro reporte. La incidencia es variable. Devesa reporta un caso de retinoblastoma en cada 18.000 niños nacidos vivos. La incidencia anual promedio de menores de 5 años con retinoblastoma, es de 10 casos por un millón de habitantes (1). En nuestro medio carecemos de estadísticas de este tipo.

Los casos bilaterales en nuestra casuística es del 6%. Devesa reporta 18%. En estas dos cifras hay una gran diferencia, que se debe investigar. En cuanto al sexo, no hay ninguna diferencia, porque corresponde exactamente a cada uno de ellos, 50%. Otros autores también tienen estas cifras como promedio. En la distribución del retinoblastoma por sexo y lateralidad, apreciamos que en nuestro reporte llama la atención cierta preponderancia en el



Fig. 20. Niño caquético con serio compromiso de su estado general secundario a retinoblastoma. (Hist. 50309).

sexo masculino, hallazgo que no concuerda con otros estudios. Luego hay que preguntarse si la bilateralidad está o no relacionada a los cromosomas X o Y.

Binder reporta que la leucocoria, el glaucoma, la pérdida de visión y el estrabismo debajo de los cuatro años de edad, constituye el 88% de las manifestaciones clínicas del retinoblastoma, y siendo los signos menos comunes el hifema, la heterocromía del iris y la dilatación unilateral de la pupila (4). En nuestra casuística de 103 ojos, también fue la leucocoria lo más característico con 73% y el glaucoma secundario con 41%. Efectivamente, los signos menos frecuentes fueron también el hifema con solamente 2 casos, y ningún caso de heterocromía y ningún reporte sobre dilatación unilateral de la pupila.

La distribución por edades de leucocoria, nos da también un porcentaje alto entre el primer año y los cuatro años de edad, luego este dato de leucocoria en estas edades debe ser la base para el diagnóstico precoz. Ginsberg y col. manifiestan que el retardo en el diagnóstico y, por lo tanto, en la enucleación, es debido a las manifestaciones atípicas (8). Esto sería una explicación razonable en parte, porque los diagnósticos no se hacen precozmente.

Hubo 2 casos con nivel de células de retinoblastoma en cámara anterior en nuestra casuística. Este signo clínico es sumamente raro. Al respecto, Ginsberg y col. insisten en que se puede hacer una falsa interpretación de las células de aspiración del humor acuoso; luego es importante una evaluación muy cuidadosa del material de aspiración cuando se sospecha un retinoblastoma. Siempre debe usarse el método de Papanicolau y el examen con el microscopio electrónico, antes de hacer una afirmación negativa (8). Por lo raro de su presentación, esto es importante tenerlo presente.

Tuvimos 27% de retinoblastomas diferenciados. Dentro de éstos, no se ha encontrado ningún caso con fleurettes, demostrándonos lo raro que son. Cordero Moreno ha reportado 8,9% de fleurettes ("ramillete de flores") y 12,5% de tumores con rosetas-fleurettes. Según el mencionado autor, las rosetas y los fleurettes se tratan de una característica morfológica distinta en un mismo proceso de diferenciación (2). Garrido y col. no observaron tampoco al microscopio electrónico los fleurettes a pesar de tratarse de un retinoblastoma diferenciado (6).

Por tanto, en este trabajo solamente se ha encontrado, desde el punto de vista histopatológico, retinoblastomas diferenciados, o sea, con rosetas y retinoblastomas indiferenciados, o sea, sin rosetas.

Cordero Moreno clasifica al retinoblastoma en tumores indiferenciados sin rosetas, tumores con rosetas, tumores con rosetas y fleurettes y, por último, tumores con fleurettes (2). Hnapp, en 1868 clasificó al retinoblastoma en cuatro grados, desde el punto de vista morfológico. El primero corresponde al crecimiento intraocular, el segundo a la etapa de hipertensión o glaucoma secundario, el tercero el de extensión extraocular y el cuarto grado el de metástasis (3). Ginsberg y col., en 1975 clasificaron al retinoblastoma en tres variedades, que son: exofítico, endofítico y el de crecimiento plano (8). Cada autor y cada clasificación tienen sus razones y fundamentos. La nuestra es más simple.

La invasión del nervio óptico en nuestra casuística representó al 44% de los casos. A este respecto, debemos tener en cuenta que esta invasión, así como la extensión extraocular en general, otorga muy mal pronóstico. De aquí se desprende que los casos de exenteración hayan sido ocho.

Cuando el caso es bilateral y cuando el tumor se extiende más allá del cabo del nervio óptico, o cuando hay prueba de invasión intracraneal, el pronóstico también es muy desfavorable. En cambio, el retinoblastoma de tipo diferenciado, o sea, con rosetas, así como la falta de invasión tumoral del nervio óptico sugiere pronóstico más favorable (12).

Ginsberg y col. reportan 45% de casos de retinoblastoma con microquistes, y refiere, además, que los quistes son evidentes en el 5%, y que éstos fueron muy aparentes al examen macroscópico, y además que la isquemia puede ser un factor en la formación de los quistes (8). En nuestra casuística no se ha encontrado ninguna de estas entidades, demostrándonos lo raro que son. De todas maneras, es conveniente utilizar la transiluminación del globo, para diferenciar entre sus masas sólidas y quísticas.

Por último, según Binder más del 2% de todos los ojos que contienen retinoblastoma se encuentran en phthisis bulbi. En nuestro trabajo hay solamente 3 casos. Ahora, según el mismo autor, la combinación de un ojo phthísico y un ojo buphtálmico debe sugerirnos un retinoblastoma, y además recomienda enucleación de ojos de niños que tienen severos cambios en los cuales un diagnóstico positivo no puede realizarse (4). Siempre hay que tener en cuenta estas opiniones para realizar un correcto diagnóstico y tratamiento.

CONCLUSIONES

1. Encontramos predominio de retinoblastoma indiferenciado, o sea, retinoblastoma sin rosetas.
2. No hay predilección en cuanto al sexo.
3. El mayor porcentaje de ojos enucleados se ha presentado entre el primer año y los cuatro años de edad.
4. La leucocoria fue la manifestación clínica del retinoblastoma más frecuente.
5. El estrabismo en un niño puede ser el primer signo de retinoblastoma.
6. No observamos fleurettes.
7. La invasión extraocular se presentó en el 34%.
8. La invasión al nervio óptico se dio en el 44%.
9. Se practicó la enucleación en 93 ojos y la exenteración en 8 casos.
10. El retinoblastoma debe ser considerado en el diagnóstico diferencial de todas las inflamaciones severas en los ojos de los niños.
11. No se encontró ningún caso de retinoblastoma asociado a quistes y microquistes.
12. La educación de la población sobre el retinoblastoma, posiblemente disminuirá los casos de esta enfermedad en estadios avanzados.

RESUMEN

Se realizó esta revisión del retinoblastoma, en el Laboratorio de Patología Ocular, *Michael Hogan*, del Centro Oftalmológico *Luciano Barrere* del Hospital Santo Toribio de Mogrovejo, de la ciudad de Lima.

Este trabajo traduce nuestra realidad sobre esta neoplasia; 103 ojos fueron estudiados desde el año de 1966 a 1983; 99 ojos fueron obtenidos por enucleación y 8 ojos por exenteración. Estos ojos corresponden a 99 pacientes, cuyas edades varían de menos de un año de edad a los 8 años, de los cuales seis fueron casos bilaterales. Los ojos han sido fijados en formol al 10%. Luego se transiluminaron y se les hizo el estudio macroscópico. La sección de rutina fue la horizontal.

Enseguida se les embebió en parafina y se practican cortes histológicos, siendo luego teñidos con Hematoxilina-Eosina (H.E.) y observados con el microscopio de luz.

El 75% de los casos corresponden a niños de un año a los cuatro años de edad. La leucocoria fue la manifestación clínica más frecuente. Desde el punto de vista histopatológico, el 73% corresponde a retinoblastoma indiferenciado y el 27% a retinoblastoma diferenciado. No se observaron fleurettes

en ningún caso. La invasión al nervio óptico se presentó en el 44% y, por último, un caso con invasión al encéfalo.

SUMMARY

103 eyes with retinoblastoma came to the A'S attention between the years 1966 and 1983. 93 eyes were enucleated while 8 were exenterated. These eyes belong to 99 patients with eyes ranging from under one to 8 years. Six of them were bilateral. 75% of the cases belong to children one to four years old. Leukocoria was the most common presenting sign.

The specimens were studied with light microscopy. 75% were of undifferentiated type and 25% differentiated. No fleurettes were observed, optic nerve invasion was present in 44% and there was one case of encephalic invasion.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Debesa, S.S.:** The incidence of retinoblastoma. *Am. J. Ophthalmol.* 80:263, 1975.
2. **Cordero Moreno, R. y Sánchez, N.:** Histopatología del retinoblastoma. *Rev. Oftalmológica Venezolana.* 34:141, 1976.
3. **Piscoya, J.:** Estudio clínico sobre 39 casos de retinoblastoma atendidos en el Hospital del Niño. T. de bachiller, 1957.
4. **Binder, P.S.:** Unusual manifestations of retinoblastoma. *Am. J. Ophthalmol.* 77:674, 1974.
5. **Cordero Moreno, R.:** Glaucoma en tumores intraoculares. *Rev. Oftalmológica Venezolana.* 35:272, 1977.
6. **Garrido, C.; Cuzzani, O.; Lombardi, A.:** Ultraestructura del retinoblastoma. *Arch. de Oftalmología de Buenos Aires.* 51:357, 1976.
7. **Manzitti, E.; Hauviller, V.; Cano, B.:** La enzima dehidrogenasa láctica: Su dosaje en el humor acuoso y en el suero sanguíneo, como método auxiliar para el diagnóstico del retinoblastoma. *Arch. de Oftalmología de Buenos Aires.* 51:343, 1976.
8. **Ginsberg, J.; Spaulding, A.G. and Asbury, T.:** Cystic retinoblastoma. *Am. J. Ophthalmol.* 80:930, 1975.
9. **Howard, R.; Breg, R.; Albert, D. and Lesser, R.:** Retinoblastoma and chromosome abnormality. *Arch. Ophthalmol.* 92:490, 1974.
10. **Cordero Moreno, R.:** Glaucoma Neovascular. *Rev. Oftalmológica Venezolana.* 35:105, 1977.
11. **Manzitti, E.; Román, F. y Manzitti, E. (h.):** Glioma de la retina. *Arch. de Oftalmología de Buenos Aires.* 50:257, 1975.
12. **Avendaño, J.; Rodríguez, M. y Contreras, F.:** Casos clínico-patológicos de Oftalmología. Segundo Manual de Instrucción. Programa Educativo Conjunto de la Asociación Pan-Americana de Oftalmología y la Sociedad Pan-Americana de Patología Ocular. Casos 55 al 57, 1978.

Dr. Francisco Loayza V.
Hospital Santo Toribio de Mogrovejo
Laboratorio Patología Ocular
Lima-Perú

ALGUNAS CONSIDERACIONES SOBRE LAS MICOSIS OCULARES*

Dra. ERIKA MARTÍNEZ HITSCHFELD**

Hace 2.000 millones de años apareció la vida sobre la Tierra; siendo los primeros seres, las bacterias, algas y, luego, los hongos, que deben haber sido entonces semejantes a masas gelatinosas, cuya principal característica, la de carecer de clorofila, los acompaña hasta hoy. Son vegetales inferiores, incapaces de realizar fotosíntesis, es decir, de fijar el C atmosférico, contenido en el CO₂.

Por esta razón esencial, viven como parásitos, a expensas de un huésped vivo, como lo hacen con plantas, insectos, aves o peces, o como saprófitos, nutriéndose de organismos muertos, animales o vegetales.

Hay también simbiosis, como existe entre hongos y algas, para dar forma a esa nueva especie, los líquenes.

Existen hongos macro y microscópicos.

La constitución morfológica general de los hongos macroscópicos, conocidos como callampas, o setas, es: un pie, llamado talo, y un sombrero bajo el cual, en una serie de radiaciones, se disponen y maduran las esporas.

Los hongos microscópicos presentan un talo o hifa, cuya ramificación da origen al micelio. Se propagan en forma asexual, como los Deuteromycetes, u hongos imperfectos, o sexual, o de ambos modos, como los Phycomycetes y Ascomycetes. Muchos hongos han sido reclasificados, pasando de los Deuteromycetes a los Ascomycetes, cuando se les llega a descubrir una fase sexual en su desarrollo.

Su propagación se efectúa mediante esporas que pueden adoptar variadas formas, que pueden nacer directamente del talo, o formarse sobre filamentos especializados llamados conidióforos, o dentro de

estructuras especializadas llamadas esporangios. Algunos se reproducen sólo por fragmentación de su talo. Dichas esporas son muy livianas, siendo llevadas por el viento a gran altura y dispersándose a grandes distancias.

La mayoría de los hongos crece en forma filamentososa, por medio de hifas, cuya ramificación da origen al micelio. Las hifas pueden o no presentar septos o tabiques más o menos desarrollados; su presencia o ausencia da lugar a la diferenciación en dos grandes grupos de hongos: superiores e inferiores.

Clásicamente, a los hongos se los divide en 4 clases:

1. Clase Phycomycetes: Su denominación procede de *phykos*, que significa alga, ya que antiguamente se pensaba que lo eran. Se caracterizan por poseer un micelio continuo, no tabicado, y una fina membrana citoplasmática. Son un grupo muy interesante, que es representado por hongos tales como los mohos, los hongos parásitos de insectos, y de los peces. Pertenecen también a esta clase todo el grupo de los hongos acuáticos y los mucorales, de gran importancia patológica para el hombre, ya que su infección resulta a veces mortal, en corto plazo.

A los cuadros infecciosos producidos por hongos de esta clase, se denomina *phycomycosis* o *zigomicosis*, y se observan en pacientes debilitados o diabéticos, presentándose generalmente como una infección primaria de senos paranasales, con compromiso secundario de la órbita.

2. Clase Ascomycetes: Su nombre procede de la palabra *askos*, que significa saco, atendiendo a la forma de la célula productora de esporas, que, en este caso, son interiores (endosporas). Pertenecen a esta clase, las levaduras, que producen la fermentación del pan y de los vinos y cerveza. Tienen importancia industrial.

3. Clase Basidiomycetes: Es un extenso grupo de hongos, representado por las tan conocidas ca-

*Presentado en el IV Curso Panamericano de Patología Ocular.

**Hospital J.J. Aguirre, Servicio Oftalmológico.

llampas, que tapizan los suelos de los bosques, creciendo sobre el humus que los cubre. Tienen más bien importancia culinaria y toxicológica.

4. **Clase Deuteromycetes**, u hongos imperfectos: Se los denomina así por su tipo de reproducción asexual. Es el grupo de los hongos de importancia médica, pues pertenecen a este grupo todos los que son patógenos para el hombre, como *Histoplasma*, *Cryptococcus*, *Blastomyces*, *Aspergillus*, etc.

Para el clínico, resulta más cómoda la clasificación basada en las distintas formas de crecimiento y desarrollo:

a) *Levaduras*: *Cándida*, *Cryptococcus*, *Rhodotórula*, etc. Se reproducen por yemación.

b) *Hongos filamentosos tabicados*: *Fusarium*, *Cephalosporium*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Paecilomyces*, *Alternaria*, *Curvularia*.

c) *Hongos filamentosos no tabicados o Phycomyces*: *Mucor*, *Rhizopus*, *Absidia*.

d) *Hongos dimorfos o difásicos*: *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Histoplasma*.

Todos estos hongos, y muchas especies más, son capaces de producir infecciones en el hombre, actuando como oportunistas, ya que algunos de ellos son muy abundantes tanto en el suelo y en el aire, como también son contaminantes rutinarios de frutas y vegetales. Por último, algunos como la *cándida*, se encuentra habitualmente colonizando el tubo digestivo y mucosas del aparato genital femenino. Todos ellos son capaces de originar serias infecciones, dependiendo del terreno.

Es así como existen condiciones predisponentes, como son:

- cierre incompleto de la hendidura palpebral;
- hipolacrimia, en el cual aumenta en 4 veces la flora normal micótica;
- déficit de la inmunidad, ya sea celular o humoral.

Dichos déficit de la inmunidad pueden ser genéticos, o estar determinados por causas iatrogénicas, como lo son los corticoides y la inmunosupresión.

Últimamente, se ha observado un claro incremento en la incidencia de la micosis, hecho que no sólo se debe a un aumento en el uso de antibióticos y corticoides, sino que, por otro lado, esta posibilidad diagnóstica está presente en la mente del clínico, y se dispone de nuevos medios para su estudio (cultivo, fungigrama).

El cuadro clínico es orientador, siendo muy importante la anamnesis, en la que cobra vital importancia el antecedente traumático con materia vegetal. Importantes son también los caracteres de

la úlcera, con bordes dentados, extensiones en profundidad a modo de dedos de guante, y la presencia de pliegues en la Descemet, hipopion recurrente y lesiones satélites.

Por otra parte, la agresividad de las especies infectantes es diferente, siendo muy agresivo el *Fusarium solani*, que en días puede terminar con el globo ocular, a través de una endoftalmítis; en cambio, hay infecciones que pueden presentarse por meses, en forma indolora y asintomática. Cuando el proceso inflamatorio es leve, es más sencillo la identificación de hifas, no existiendo acentuada necrosis.

Una vez hecho el diagnóstico presuntivo de queratitis micótica, debe realizarse el diagnóstico de certeza, de laboratorio, para lo cual deberá procederse a la obtención de un frotis, por medio de una espátula, raspando vigorosamente, tanto en el borde como en el fondo, y preparar varias láminas, para tinción de Gram, Giemsa y PAS. En este momento se toma muestra para cultivo y fungigrama.

La identificación de hifas y/o esporas, o levaduras, da el diagnóstico en el 50% de los casos. Hay ocasiones en que el examen es + (el directo), y el cultivo es (-). Este examen directo, rápido, nos orientará hacia una mejor y más pronta terapéutica, de acuerdo a si se trata de hongos filamentosos o levaduras.

Los medios de cultivo más comúnmente utilizados en el laboratorio son el Agar-sangre, Agar-Saboureaux e infusión cerebro-corazón, tanto a temperatura ambiente, como a 30 grados. Para completar el estudio, lo ideal es realizar pruebas de sensibilidad.

Consideraciones terapéuticas generales

La oculomycosis son causadas por un número grande de especies, patógenos oportunistas, que varían de acuerdo al lugar geográfico y a la estación del año. Así, las infecciones micóticas más agresivas aparecen en personas aparentemente sin déficit inmunitario; en cambio, las menos agresivas, como la *Candida albicans*, se presentan en personas con déficit inmunitario, incluso de tipo temporal, como ocurre con los traumatismos, en el 50% de los casos.

Causas predisponentes

1. Defectos del cierre de la hendidura palpebral, más aún con falla del fenómeno de Bell.

2. Enfermedad distiroidea ocular.
3. Déficit del film lagrimal (Sjogren): aumenta en 4 veces la flora micótica normal.
4. Déficit de la función macrofágica de los PMN (muy importante en candidiasis).
5. Déficit en la producción de Ac, especialmente IgA.

Los déficit de tipo inmunitario, tanto celular como humoral, pueden estar determinados genéticamente, o ser inducidos iatrogénicamente por el uso de corticoides o por terapia inmunosupresora.

Diabetes y alcoholismo disminuyen la resistencia, por lo que deben también ser controlados.

El otro principio general se refiere a la naturaleza del hongo infectante, y las drogas usadas para combatirlo.

Hay que tener presente que los pacientes invadidos por hongos, requieren semanas o meses de tratamiento, ya que las drogas son generalmente fungistáticas, y no fungicidas; se pretende con ellas impedir el desarrollo del hongo, en tanto operan las defensas propias del huésped.

Si dichos mecanismos se encuentran inhibidos por inmunosupresión, la terapia se prolongará por meses; deberán, en estos casos, prevenirse la aparición de infecciones micóticas dobles, o combinadas con infecciones bacterianas.

El tratamiento esteroideal, que ha sido contraindicado por mucho tiempo, hoy en día se lo considera beneficioso, siempre que exista una buena cobertura antimicótica.

Para el tratamiento de una oculomycosis, se requiere de un medicamento que cumpla con las siguientes características:

- No irritante y no tóxico.
- Tener buena penetración ocular.
- Alcanzar altos niveles séricos (alta actividad antifúngica).
- Amplio espectro.

Ante el fracaso, o la tardanza del tratamiento antimicótico, se recurrirá a la queratoplastia, ya sea en casos de perforación inminente, o ante la ineficacia de una buena terapia prolongada. Por otro lado, la remoción de tejido necrótico contribuye a la curación, ya que dicha necrosis estimula aún más la inflamación y la necrosis de la córnea. En algunas ocasiones, dicho procedimiento ha llevado a la curación, aun en casos en que el antimicótico era reconocidamente poco efectivo.

Se ha observado, a veces, el desarrollo de un tejido hiperplástico en el curso de la curación de una micosis, pero sin contener elementos micóticos via-

bles; son verdaderas masas fibrosas, que ensombrecen el pronóstico visual del ojo. A pesar de que este fenómeno no está bien entendido, la presencia de hemorragias, masas hiperplásticas o fibrosas, no son evidencias de la ineficacia de la terapia antifúngica; todo lo contrario, indican que no debe abandonarse dicha terapia.

Drogas antifúngicas

Se pueden clasificar en: polienos, imidazoles y pirimidinas halogenadas.

Hay un gran número de antibióticos poliénicos, pero la mayoría de ellos son muy insolubles e inestables, lo que impide su esterilización por medio del calor.

De todos ellos, la **Etruscomicina** es la que tiene mejor actividad antifúngica, pero su toxicidad para el epitelio corneal es inaceptable.

La **Pimaricina** le sigue en actividad, es el menos irritante y el más estable. Se prepara en colirio al 5%, en aceite de maní, y ungüento al 1%. (No existe en Chile). Es una droga muy útil por su excelente tolerancia y gran espectro, incluso debería ser escogida como droga de primera línea ante cualquier úlcera sospechosa (siempre que sea superficial). Se aconseja, asimismo, su uso en forma profiláctica, ante cualquier traumatismo sospechoso, originado con materia vegetal. Es muy activa contra *Fusarium* y *Aspergillus*, siguiéndole muy de cerca la **Candida**.

La **Nistatina** es bastante bien tolerada en ungüento al 3,3%, siendo útil especialmente contra *Candida*, y también contra *Fusarium* y *Aspergillus*; su penetración es mala (sólo usarla en micosis superficiales).

La **Anfotericina B** es un polieno cuyo uso tópico se ha ido abandonando por su gran irritabilidad para el epitelio corneal, llegando a producir extensas úlceras, si no se suspende su tratamiento. Además, tiene poco poder de penetración, y el colirio al 5% es muy inestable. Sumamente tóxica, es también administrada en forma subconjuntival, o intraocular. Su mejor espectro es contra la *Candida*, y en menor proporción contra *Coccidioides*, *Cryptococcus* e *Histoplasma*.

A pesar de haber sido reemplazada por mejores drogas en forma tópica, mantiene su vigencia para el tratamiento de las candidiasis intraoculares y ficomycosis, como la mucormycosis. Para dichos cuadros patológicos, la Anfotericina B tiene una MCI (mínima concentración inhibitoria) de 0,75

gr/ml o menos, lo que hace posible su uso prolongado, utilizando 0,5 mg/kg/día. EV.

A pesar que la 5FC es una mejor droga para el tratamiento de dichas micosis, suelen aparecer cepas resistentes en el curso del tratamiento, por lo cual se aconseja su uso asociado con Anfotericina B (Fungizone). Recordar su nefrotoxicidad.

De modo que de los polienos, el más indicado para uso local es la Pimaricina; la Anfotericina B mantiene su vigencia para el tratamiento de las micosis intraoculares, especialmente candidiasis, y, mejor aún, asociada a 5FC.

Las drogas imidazólicas son: **Clotrimazol, Miconazol, Econazol, Thiabendazol y Ketoconazol.**

El **Clotrimazol** es una droga de baja toxicidad, cuyo uso se tolera muy bien, y cuyo espectro es amplio, especialmente contra *Aspergillus* y *Candida*. Se aconseja su uso en forma de colirio al 1%, en aceite de maní. Ha sido también utilizado por vía oral, en dosis de 60 mg/kg/día, dosis que puede elevarse a 100 mg/kg/día, por 4-8 semanas. Por esta vía es bien tolerado, salvo, a veces, la aparición de náuseas, vómitos y anorexia. Produce también elevación de las fosfatasas alcalinas, por lo cual podría utilizarse para continuar un tratamiento iniciado con Anfotericina B, y que hubiera ocasionado daño renal. No puede ser administrado en el primer trimestre del embarazo, ni en personas con enfermedad hepática previa.

Un mejor resultado se lograría todavía con el uso combinado de la forma sistémica con la tópica. Se aconseja también su uso como profilaxis ante lesiones corneales superficiales sospechosas, por su gran espectro.

Miconazol y Econazol: Son drogas de amplio espectro, especialmente activas contra *Candida*, *Fusarium*, *Aspergillus* y otros hongos filamentosos. Tienen baja toxicidad local, pero poco poder de penetración, de modo que localmente sólo son útiles para micosis superficiales. El Miconazol tiene efecto adicional contra Gram(+), y puede ser también administrado en forma oral o, mejor aún, EV (dosis de 200 mg cada 4 horas). De ambos, el Miconazol es más activo contra *Candida*, y el Econazol, contra hongos filamentosos.

Thiabendazol: Es una droga usada como antihelmíntico, por vía general. A pesar de ser poco soluble en agua, penetra bien al ojo en suspensión al 4%; no es irritante. Tiene una acción selectiva más acentuada que los anteriores imidazoles, y es particularmente activo contra algunas especies de hongos filamentosos. En clínica, ha sido usado contra *Fusarium solani*, con buenos resultados.

La actividad del Thiabendazol es alta, pero muy *selectiva*, contra cepas sensibles, de *Fusarium solani*, especialmente.

Ketoconazol: Imidazólico de reciente aparición, ha sido un valioso aporte para este difícil capítulo, como lo son las oculomicosis.

Actúa impidiendo la transformación de **Lanosterol** en **Ergosterol**, por lo tanto actúa produciendo una alteración en la permeabilidad de la pared fúngica. Prácticamente sin efectos colaterales, se absorbe bien por vía oral, siempre que se administre con Ph ácido, lo que hace posible un tratamiento largo, y en forma ambulatoria. Se excreta por la bilis, de modo que deben realizarse controles hepáticos en el curso del tratamiento.

Su espectro es muy amplio, y la penetración ocular, a pesar de no haber sido determinada científicamente, es buena, basándose en la observación clínica. Se aconsejan dosis de 2 mg/kg/día, que puede incluso duplicarse, y mantener un tratamiento mínimo de 8 semanas. Para niños, la dosis recomendada es de 3 mg/kg/día. Actualmente, se dispone de la droga en forma de colirio y ungüento, ambos en concentración de 1%.

Pirimidinas halogenadas: La 5FC se absorbe bien oralmente, no es tóxica, pues no se metaboliza, sino que es excretada tal cual por la orina. Los hongos susceptibles son aquellos poseedores de una *Permeasa*, que permite la entrada de la droga, y de una *Deaminasa*, que transforma la 5FC, en 5FU, que es altamente tóxico. Muy sensible es la *Candida* y *Cryptococcus neoformans*. Puede aparecer resistencia, especialmente con dosis bajas, pero es menor problema con *Candida* que con *Cryptococcus*.

La administración simultánea de Anfotericina B puede solucionar este problema de resistencia, además que son sinérgicos para *Candida albicans*. Tópicamente no es irritante, pero tiene poca penetración, habiendo sido usada también en colirio al 1%.

Se prefiere su uso por vía oral, en dosis de 200 mg/kg/día, con lo cual se obtienen buenos niveles en el humor acuoso. Es la droga de elección para casos de infección corneal profunda o intraocular, debiendo mantenerse la terapia por 12-32 semanas, combinada con Anfotericina B, Clotrimazol o Miconazol (200 mg/cada 4 horas).

Dra. Erika Martínez H.
Huérfanos 1117-703
Santiago-Chile

RESUMEN

Se analizan los distintos agentes etiológicos causantes de oculomycosis, como también los factores predisponentes y naturaleza del cuadro clínico. Se revisa la terapéutica general, considerando las características de cada droga y su espectro de acción.

SUMMARY

The different etiologyc agents that cause oculomycosis are analysed as well as the pre-disposing factors and the nature of the clinic picture.

The general therapeutic procedure is reviewed, considering the characteristics and the range of action of each drug.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agarwal, L.P.; Malik, S.R.K.; Mohan, M. y col.: Mycotic Ulcers. *Brit. J. Ophthalm.* 47:109, 1963.
2. Anderson, B.; Roberts, S.S., Jr.; González, C. and Chick, E.W.: Mycotic Ulcerative Keratitis. *Arch. Ophthalm.* 62:169-179, 1959.
3. Anderson, B., Jr. and Chick, E.W.: Mycokeratitis: Treatment of Fungal Corneal Ulcers with Amphotericin B and Mechanical Debridement. *Southern M.J.* 56:270-274 (Jan-June), 1963.
4. De Voe, A.G.: Keratomycosis. *Am. J. Ophthalm.* 71:406, 1971.
5. Elliot, J.H.; O'Day, D.M.; Gutow, G.S.; Podgorsky, S.F. and Akragawi, P.: Mycotic Endophthalmitis in Drug Abusers. *Am. J. Ophthalm.* 88:66, 1979.
6. Foster, J.B.T.; Almeda, E.; Littman, M.L. and Wilson, M.E.: Some Intraocular and Conjunctival Effects of Amphoterin B in Man and in the Rabbit. *A.M.A. Arch. Ophthalm.* 60:555-564, 1958.
7. Forster, R.K., MD.; Rebel, G., MS.: The Diagnosis and Management of Keratomycoses. *Arch. Ophthalm.*, Vol. 93, Oct. 1975, pp. 975-978.
8. Forster, R.K., MD.; Wirta, M.G.; Solís, M.B.S. and Rebell, G., MS.: Methenamine-Silver-Stained Corneal Scrapings in Keratomycosis. *Am. U. Ophthalm.* 82:261, 1975.
9. Forster, R.K. and Rebell, G.: Therapeutic Surgery in Failures of Medical Treatment for Fungal Keratitis. *Brit. J. Ophthalm.* (1975), 59, 366-371.
10. Forster, C.S., MD.; Stefanyszyn, M., MD.: Intraocular Penetration of Miconazole in Rabbits. *Arch. Ophthalm.*, Vol. 97, Sept. 1979.
11. Friedlaender, M.H., MD.; Masi, R.J., MD.; Osumoto, M., MA.; Smolin, G., MD.; Ammann, A.J., MD.: Ocular Microbial Flora in Immunodeficient Patients. *Arch. Ophthalm.*, Vol. 98, July 1980.
12. Getnick, R.A.; Rodríguez, M.M.: Endogenous Fungal Endophthalmitis in a Drug Addict. *Am. J. Ophthalm.* 77:680, 1974.
13. Gillespie, F.D.: Fungus Corneal Ulcer. *Amer. J. Ophthalm.* 56:823-825, 1963.
14. Jones, B.; Richards, A.B. and Clayton, Y.M.: Clotrimazole in the Treatment of Ocular Infection by *Aspergillus Fumigatus*. *Postgraduate Medical Journal* (July Suppl. 1974), 39-45.
15. Jones, B.R.: Principles in the Management of Oculomycosis. *Am. J. Ophthalm.* 79:719-751, 1975.
16. Jones, B.R.: Initial Therapy of Suspected Microbial Corneal Ulcers II. Specific Antibiotic Therapy Based on Corneal Smears. *Surv. Ophthalm.* 24:97, 105-116, 1979.
17. Jones, B.R.; Forster, R.K., MD. and Rebell, G.: *Fusarium Solani* Keratitis Treated with Natamycin (Pimaricin). *Arch. Ophthalm.*, Vol. 88, Aug. 1972, pp. 147-154.
18. Kaufman, H.E.; Wood, R.M.: Mycotic Keratitis. *Am. J. Ophthalm.* 59:993-1000, 1965.
19. Kuster, C.: Queratomycosis. *Arch. Chil. Oft.*, Vol. XXXVI, N° 2, 1979.
20. Ley, A.P. and Sanders, T.E.: Fungus Keratitis. *Arch. Ophthalm.* 56:257-264, 1956.
21. Mc Lean, J.M.: Oculomycosis. *Tr. Am. Acad. Ophthalm.* 149-163, 1963.
22. Mitsui, Y. and Hanabusa, J.: Corneal Infections After Cortisone Therapy. *Brit. J. Ophthalm.* 39:244-250, 1955.
23. Mosier, M.A.; Lusk, B.; Pettit, T.H.; Howard, D.H.; Rhodes, J.: Fungal Endophthalmitis Following Intraocular Lens Implantation. *Am. J. Ophthalm.* 83:1, 1977.
24. Naumann, G.; Green, W.R.; Zimmerman, L.: Mycotic Keratitis, a Histopathologic study of 73 cases. *Am. J. Ophthalm.* 64:668, 1967.
25. O'Day, D.M.: Fungal Endophthalmitis Caused by *Paecilomyces Lilacinus* after Intraocular Lens Inflammation. *Am. J. Ophthalm.* 83:130, 1977.
26. Penny Asbell, M.D.; Susan Stenson, MD.: Ulcerative Keratitis. *Arch. Ophthalm.*, Vol. 100, Jan 1982.
27. Ross, H.W.; Laibson, P.R.: Keratomycosis. *Am. J. Ophthalm.* 74:438, 1972.

MUCORMICOSIS ORBITARIA (FICOMICOSIS, ZIGOMICOSIS)*

Dr. FRANCISCO VILLARROEL C.**

Durante el año 1982, en el hospital del Salvador, Santiago, el Servicio de Oftalmología recibió un paciente portador de un compromiso orbitario izquierdo de evolución aguda, el cual debió ser rápidamente trasladado al Servicio de Medicina y, luego, a la Unidad de Cuidados Intensivos donde, pese al tratamiento multidisciplinario en el que tuvimos directa participación, fallece a los 25 días desde su hospitalización. A comienzos del 83, ingresa a la Unidad de Tratamiento Intensivo, desde el Servicio de Urgencia del hospital, otro paciente, en este caso mujer, con un cuadro infeccioso grave, que evolucionó con compromiso orbitario también izquierdo, falleciendo a los 7 días. En este último caso, la causa de muerte sólo fue determinada en la necropsia.

La gravedad de evolución en este tipo de pacientes nos obliga a conocer y estar preparados para hacer un diagnóstico precoz de la enfermedad a que me voy a referir, puesto que no cabe duda alguna que su frecuencia es cada día mayor, no sólo por presentarse principalmente en pacientes diabéticos (1, 2, 4, 5, 6, 7, 10), sino también en aquellos expuestos a los modernos citotóxicos y tratamientos inmunosupresores en general, así como otras enfermedades de variable origen (renales, trauma, cirrosis, etc.) (3, 8, 12, 13).

CASO CLÍNICO

Hombre de 59 años, que desde un mes atrás presenta dolor progresivo y epífora izquierdos, en medio de un fuerte resfrío. Señala, como antecedente, una Diabetes Mellitus, en control con régimen e hipoglicemiantes, desde hace 6 años.

*Presentado al Curso Internacional, Patología Ocular, julio 1984, Santiago, Chile.

**Médico Oftalmólogo, Servicio de Oftalmología, Hospital del Salvador.

En el examen de ingreso a nuestro Servicio, se destaca: Ojo derecho normal. El ojo izquierdo con visión cero, su tensión ocular de 7 mm de Mercurio. Exoftalmo izquierdo irreductible. Palpación de una masa dolorosa en la región súperonasal de la órbita izquierda.

La Fig. 1 muestra el aspecto externo del paciente a su ingreso, destacando el carácter inflamatorio del exoftalmo y la ptosis total del párpado superior izquierdos.



Fig. 1. Aspecto externo del paciente.

Junto a la ptosis, oftalmoplejia, midriasis fija y fondo de ojo con palidez papilar y retinal, y estrechez de los vasos retinales.

La Fig. 2 muestra la oftalmoplejia de su ojo izquierdo en supraducción, ocurriendo lo mismo en infraducción, levoducción y dextroducción izquierdos.

La evolución del paciente fue febril, agregándose parálisis facial izquierda, signos meníngeos, obnubilación progresiva, infiltrados pulmonares irregulares derechos, isquemia epibulbar, infiltración



Fig. 2. Supraducción izquierda ausente.



Fig. 4. TC muestra proceso a nivel etmoidal y vértice orbitario.



Fig. 3. Diez días más tarde. Compromiso conjuntivo - esclero - corneal, ojo izquierdo.

conjuntival, secreción oscura conjuntival e infiltración difusa corneal.

El paciente, 10 días más tarde, con mayor infiltración palpebral, presenta parálisis facial izquierda (central, según neurólogo), cambio externo del globo ocular, sostenida oftalmoplejia y secreción conjuntival (Fig. 3).

Los exámenes practicados fueron innumerables, entre los cuales se destacan los siguientes: Glicemia de 310 mg%, a su ingreso, cetonemia. Leucocitosis, plaquetopenia. LCR con proteinorraquia. Senos etmoidal y maxilar izquierdos velados, en la radiografía simple.

El cultivo de punción del seno maxilar, fue negativo. El de LCR y conjuntiva, fueron positivos para Mucorales, mostrando gruesas colonias de

hongos, áreas oscuras pequeñas en medio de gran parte de áreas blanquecinas esponjosas del micelio, representando a los esporangioforos.

La tomografía computada (Fig. 4) muestra un proceso expansivo infiltrativo en seno maxilar, etmoidal y retroocular, y cornetes nasales, izquierdos. La estructura ósea está conservada y no hay cambios con el medio de contraste. La masa encefálica no muestra cambios patológicos.

Tratamiento

El resumen de éste, consistió en régimen diabético, Penicilina sódica, Cloxacilina y Gentamicina, intravenosa, durante 15 días, luego Cefradina y Rifampicina, por 8 días, y 22 días de Anfotericina B, totalizando 375 mg IV y 2 mg intratecales. Insulina y resto de medidas para mantener el equilibrio hidrosalino.

Como el paciente no demostrara mejoría, al cabo de 13 días se decide hacer cirugía radical, consistente en vaciamiento orbitario y sinusal izquierdos (Fig. 5). El paciente reacciona favorablemente los dos días inmediatos a la cirugía, pero cae en estado de coma, falleciendo a los 25 días de su hospitalización.

El estudio histopatológico (Fig. 6) muestra infiltración inflamatoria a nivel de párpado y tejidos endoorbitarios, encontrándose hongos con hifas no septadas, tejido necrótico en invasión vascular por las hifas; asimismo, infiltrados inflamatorios principalmente mononuclear, con predominio de células plasmáticas, en la meninge y, estos mismos procesos, en la corteza cerebral, centrados en los vasos finos, agregándose en ésta células gigantes



Fig. 5. Vaciamiento quirúrgico orbitario y de senos paranasales izquierdos.

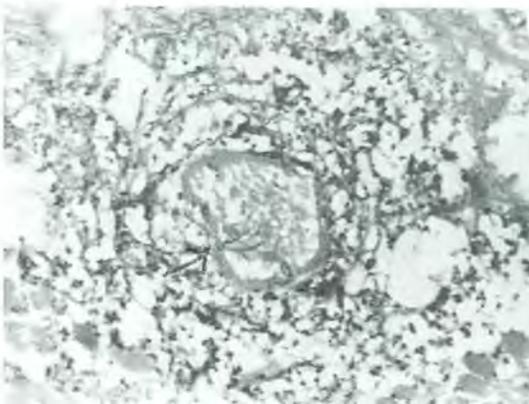


Fig. 6. Histopatología muestra un hongo con hifas no septadas en el lumen vascular (flecha).

multinucleadas e hifas no tabicadas de un hongo que se ramifica en ángulo recto, importantes restos nucleares, edema e hiperhemia.

DISCUSIÓN

En la literatura (8, 11, 12), nos encontramos frente a diferentes tendencias, en el sentido de denominar a la infección causada por este tipo de hongos como Ficomicosis, Zigomicosis o como Mucormicosis. El término, en realidad, depende del hallazgo y tipificación del género de hongo parásito. Si no se determina el género, se piensa que es mejor llamarla Ficomicosis; en caso contrario, Mucormicosis. En realidad esta denominación no es clara, pues está demostrado que las infecciones patógenas en el hombre son causadas por Mucorales principalmente, y es cierto que, día a día, se encuentran otros hongos patógenos, como el del orden de los Entomophthorales (12, 15), por ejemplo; de ahí que se afirma que la mejor denominación es Ficomicosis, cuando no hay una clara tipificación del hongo causante. En todo caso, para no complicar las cosas, se puede hablar en términos equivalentes.

Esta infección se manifiesta clínicamente en las siguientes formas (de acuerdo a Meyer y Armstrong, 1973) (8):

1. Rino-órbito-cerebral;
2. Pulmonar;
3. Diseminada;
4. Gastrointestinal;
5. Cutánea, y
6. Formas misceláneas.

Me referiré especialmente a Mucormicosis rino-órbito-cerebral, cuyas características clínicas fundamentales son:

1. Necrosis paladar, nasal y facial;
2. Proptosis, Ptosis, Celulitis orbitaria, Oftalmoplejia interna y externa (síndrome de vértice orbitario); y
3. Compromiso del sistema nervioso central, principalmente confusión mental.

Los hallazgos más frecuentemente encontrados son muy variables y, en términos generales, se pueden esquematizar: letargo, cefalea, pérdida de visión (grado variable), oftalmoplejia, proptosis y celulitis orbitaria.

En relación a la enfermedad concomitante, en cerca del 80% de los casos, la diabetes está presente en la forma rino-órbito-cerebral. Se podría simplificar diciendo que en los diabéticos, la Mucormicosis, lo hace preferentemente en estado de ketoacido-

dosis, pero también lo puede hacer como rinitis o sinusitis arrastradas.

El diagnóstico se realiza mediante el hallazgo del hongo, ya sea en tejidos o en cultivos.

Desde el punto de vista taxonómico (8, 9, 15), los hongos causantes pertenecen a la clase de los Phycmycetes, a la subclase de Zygomycetes, y entre los patógenos conocidos el orden de los Mucorales son los más importantes, aunque también se han encontrado como patógenos al orden de los Entomophthorales. Entre los Mucorales, la familia de los Mucoraceae es la más frecuente encontrada y, entre éstos, el género del Mucor, Rhizopus, Absidia y Mortierella.

La histopatología descubre los dos fenómenos más importantes por los cuales el hongo daña los tejidos: la invasión vascular, con trombosis de los vasos y, como consecuencia, el infarto y necrosis de los tejidos afectados.

La Fig. 7 muestra la invasión del seno cavernoso, complicación no infrecuente, en otra paciente con compromiso vascular importante.

El análisis de 5 casos, 3 del Hospital del Salvador, 1 del Hospital José Joaquín Aguirre y 1 del Hospital San Juan de Dios (3, 6), todos formas rino-órbito-cerebrales, lo podemos resumir en la siguiente forma:

- El promedio de edad es de 53,4 años.
- 3 mujeres y 2 hombres.
- Diabetes en 4, etilismo en 1.

Se sospechó el diagnóstico en 2. Los otros 3 fueron hallazgos de necropsia.

El tratamiento se hizo con Anfotericina B intravenosa y cirugía.

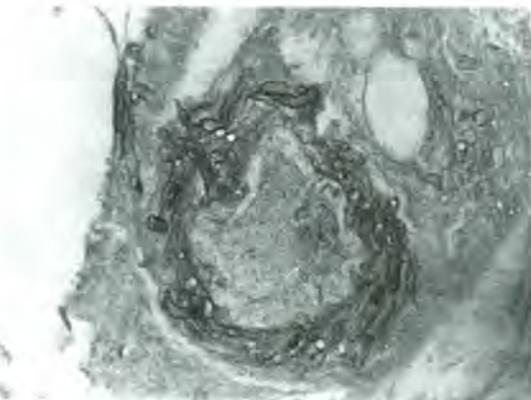


Fig. 7. Seno cavernoso otro paciente. Invasión masiva hongos con hifas no septadas.

Sobrevivió sólo uno (paciente con etilismo).

En relación a tratamiento, éste se basa en un diagnóstico precoz, antimicóticos sistémicos, tratamiento de enfermedad concomitante y la cirugía, que es muchas veces radical para eliminar los focos necróticos, donde se debe tener presente las consecuencias cosméticas que se va a ocasionar; por lo que debe ser una medida criteriosamente considerada, y no olvidar que algunos pacientes han sobrevivido sin requerir tratamiento quirúrgico (8, 11, 12).

Actualmente, el único medicamento sistémico, probadamente eficaz, es la Anfotericina B, la que se usa en forma endovenosa e intratecal, pero fundamentalmente en la primera forma. Debe hacerse una prueba, observando la tolerancia del paciente, con 1 mg disuelto en 250 cc de dextrosa al 5%, suministrado en 20-30 minutos, controlando el pulso y la temperatura cada 30 minutos, durante 4 horas. Posteriormente, la dosis terapéutica, es de 0,7 mg a 1,0 mg por kg peso y por día por tiempo variable, llegando, en algunos casos, hasta 4 gramos en total.

Sobrevida

Según Abramson y col., Meyer y Armstrong, Pillsbury y Fischer y Meyers y cols., quienes, entre 1960 y 1978, han atendido 61 casos de Mucormicosis rino-órbito-cerebral, 56 de los cuales eran diabéticos, publican una sobrevida que va de 44% a 85% (2, 4, 7, 8, 12, 13, 14) en pacientes que recibieron Anfotericina B con o sin cirugía. Los 5 casos chilenos muestran a 1 vivo solamente.

En general, se puede decir que la Mucormicosis o Ficomosis, se relaciona a una infección causada por hongos que pertenecen a géneros corrientemente del orden de los Mucorales, representados por Rhizopus, Absidia, Mortierella y Mucor. Hongos que se encuentran ampliamente difundidos en la naturaleza, subsistiendo en vegetales y materias orgánicas en descomposición. Aunque el hongo y las esporas de los Mucorales muestran muy poca capacidad patógena para las personas normales, ellos pueden ser muy agresivos y fulminantes bajo ciertas condiciones clínicas. Los diabéticos en ketoacidosis, están muy predispuestos para las formas rino-órbito-cerebral, en tanto que los pacientes con leucemia o linfomas lo harán para la forma pulmonar o diseminada. Estas infecciones, que muchas veces provocan lesiones con secuelas enormes, obligan a un manejo diagnóstico y terapéutico desafiante.

RESUMEN

Se presenta un caso clínico de un paciente hombre de 59 años de edad, diabético, que hizo una Mucormicosis (Ficomicosis, Zigomicosis) de forma rino-órbito-cerebral, que, pese a tratamiento médico y quirúrgico radical, fallece a los 25 días de evolución intrahospitalaria. Los cultivos en la secreción conjuntival y en el líquido cefalorraquídeo, fueron positivos, demostrando hongos con hifas no septadas.

Se discute la enfermedad, sus formas clínicas y sobrevida, y se muestran 5 casos chilenos, de los que sólo uno sobrevive.

SUMMARY

A 59 year-old man with diabetes developed a rhino-orbital-cerebral form of Mucormycosis (Phycomycosis, Zygomycosis). Cerebrospinal fluid and conjunctival cultures showed the fungus with branching nonseptate hyphae. Medical and Surgical treatment failed to suppress the infection and the patient died 25 days later.

Clinical, management and survival of Mucormycosis are discussed. Five Chilean cases are showed with only one recovery.

BIBLIOGRAFÍA

1. Albert, D.M.; Lesser, R.L.; Cykiert, R.; Zakov, N.: Orbitofacial mucormycosis with unusual pathological features. *British J. Ophth.* 63:699-703, 1979.
2. Best, M.; Obstrau, S.A.; Friedman, B.; Strabos, R.: Survival in Orbital Phycomycosis. 71:1078-1080, 1971.
3. Brunetto, B.; San Martín, R.; Emmerich, E.: Mucormycosis. *Rev. Otorrinolaringol. chilena* 11:19-24, 1981.
4. Bullok, I.D.; Jampol, L.M.; Fezza, A.J.: Two cases of orbital Phycomycosis with recovery. *Am. J. Ophth.* 78:811-815, 1974.
5. Cox, J.: Mucormycosis orbitaria y cerebral en dos pacientes diabéticos. Comunicación personal. Santiago, Chile, 1984.
6. Hurtado, R.; Spinner, R.; Pozo, S.; Veit, O.: Mucormycosis cerebral. *Revista Médica de Chile.* 93:179-182, 1965.
7. Lazzaro, C.E.; Sloan, B.: Mucormycosis. Case Presentation and Discussion. *Annals of Ophth.* 14:660-662, 1982.
8. Lehrer, R.I.; Howard, D.H.; Sypher, P.S.; Edwards, J.E.; Segal, G.P.; Winston, D.J. UCLA Conference: Mucormycosis. *Annals of Internal Medicine* 93 (Part I): 93-108, 1980.
9. Muller, E.; Loeffler, W.: *Micología*. Ediciones Omega, Barcelona, pp. 161-211, 1976.
10. Reunión Anatómica 9 Jul. 68. *Boletín Hosp. San Juan de Dios.* 15:256-261, 1968.
11. Salaki, J.S.; Louria, D.B.; Chnel, H.: Fungal and Yeast Infections of the Central Nervous System. *Medicine* 63:108-132, 1984.
12. Schwartz, J.N.; Donnelly, E.H.; Klintworth, G.K.: Ocular and Orbital Phycomycosis. *Survey of Ophth.* 22:3-28, 1977.
13. Schwartz, L.K.; Loignon, L.M.; Webster, R.G.: Post-traumatic Phycomycosis of the Anterior Segment. *Arch. Ophthalm.* 96:860-863, 1978.
14. Schwartze, G.M.; Kilgo, G.R.; Ford, S.C.: Internal Ophthalmoplegia Resulting from Acute Orbital Phycomycosis. *J. Clin. Neuro-Ophthalmol.* 4:105-108, 1984.
15. Zapater, R.: *Micología Médica*. Editorial El Ateneo, Buenos Aires, pp. 205-221, 1981.

Dr. Francisco Villarroel
Avda. Salvador 351
Santiago-Chile

INVASIÓN EPITELIAL EN CIRUGÍA OCULAR

Dr. WALTER MEERHOFF

Por ser, el nuestro, un país de pocos habitantes, en nuestra casuística esta enfermedad es poco frecuente. Pero es un tema interesante, y es un tema que presenta a veces dificultades diagnósticas en cierta medida, pero sobre todo dificultades de tratamiento. Tal es el tema de los crecimientos epiteliales en cirugía del segmento anterior, descrita por primera vez por Ropmun en 1872 y Jack Collins en 1891, quien hizo las primeras observaciones histopatológicas.

En lo referente a su frecuencia, los datos clínicos son muy variables. Para Bernardino, existiría esta complicación en 0,11% de las cirugías del segmento anterior, pero esta frecuencia cambia notoriamente si uno hace estudios anatomopatológicos de ojos enucleados, sobre todo postafaquia, ella sube en estadísticas de Allen y de Moore y de otros autores, de ocho a veintiséis por ciento, si uno estudia esos ojos enucleados de pacientes afáquicos. Es decir, hay una discordancia entre los hallazgos clínicos y los hallazgos anatomopatológicos.

El perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas ha logrado disminuir notoriamente la incidencia, y tal es así, que Allen y Moore estudiaron más de cinco mil casos de cataratas y no vieron ningún caso de esta llamada invasión epitelial.

Clínicamente, Yaperera, en mil novecientos treinta y siete distinguió tres formas clínicas:

a) Una sería la de los quistes perlados del iris, que se producirían por una introducción accidental, ya sea a través de una lesión traumática o a través de una lesión quirúrgica, de pequeños fragmentos de epitelio o, incluso, a veces, de un folículo piloso en la cámara anterior.

En esos casos no hay conexión con la puerta de entrada, son autolimitados en su crecimiento y no provocan trastornos mayores para el paciente, ni para el oftalmólogo, es decir, que la simple observación de los mismos es suficiente. Estos quistes son de rara presentación.

b) La segunda forma, que sí es una de las formas más frecuentes, es la invasión quística de la cámara anterior. Como decíamos, se puede ver en todo tipo de cirugía del segmento anterior:

- en cataratas,
- en heridas,
- y en queratoplastias (las cuales van a ser analizadas después),
- en glaucoma (menos frecuente).

Esta segunda forma descrita por Yaperera, de la invasión quística, se produce fundamentalmente vinculada al sector donde se realizó el acto quirúrgico.

Vamos ahora a hablar de los casos más frecuentes, es decir, de la cirugía de cataratas, vinculada entonces a una puerta de entrada que Repslov nombraba como "chancro de inoculación". Vamos a ver que a este nivel aparece un crecimiento quístico que progresivamente invade la cámara anterior, atea la superficie posterior de la córnea, crece también sobre el iris y afecta a las estructuras del ángulo camerular. Generalmente puede tener un crecimiento de una velocidad variable, incluso en algunos casos autolimitarse en el tiempo o puede continuar su crecimiento ya sea tapizando la cámara anterior, es decir, la superficie anterior del iris, o la superficie posterior de la córnea.

c) La otra forma clínica de presentación de esta entidad es la invasión epitelial directa, pura.

La que muchos autores antiguos llamaban la "forma maligna", ya que no se trata de un crecimiento tumoral (digo para los más jóvenes), sino que maligna en el sentido del comportamiento histopatológico y de la conducta agresiva que puede tener con el globo ocular, al cual puede destruir e invadir en forma completa.

La patogenia de la invasión epitelial, ya sea en su forma quística o en su forma de invasión simple, es muy discutida, y fue discutida a través de la historia de la literatura. Generalmente se vincula a

alguna complicación quirúrgica; si bien hay casos descritos en cirugía en la cual aparentemente no ha habido ningún problema, por lo general ocurre alguna circunstancia vinculada al acto quirúrgico. Ya sea un desfase en la coartación de la herida, ya sean los puntos de la sutura colocados de una manera incorrecta, y muchas veces ustedes pueden observar que existen a nivel de la herida restos de masas cristalinas, iris encarcerado, restos de cápsula e incluso vítreo, y a veces, también, material de sutura.

Se dice también que en muchos casos ustedes pueden encontrar una fístula presente; para Stark y Maumenee, la misma existiría entre treinta a cincuenta por ciento de los casos, y esa hipotonía que se produce sería también un factor predisponente, un factor coadyuvante para la formación de la invasión, digamos, epitelial. Para autores antiguos, si uno revisa la literatura experimental, ya sea en mil novecientos treinta y uno o en mil novecientos treinta y ocho Corradi, Hilding, Danington, Perry y otros hablaban de que esa hipotonía era muy importante, amén de todo lo otro que mencionamos, se produciría un cambio en la estructura o composición química del humor acuoso y existiría, entonces, sobre todo la presencia de fibrina en la cámara anterior, que favorecería la proliferación epitelial, ya que se dice que el humor acuoso normal no es un buen terreno. El otro hecho que puede favorecer la invasión, es que la cara posterior de la córnea, es decir, el endotelio, esté dañado. Perry dice que el endotelio sano, el endotelio normal, es un mal campo, y generalmente, si uno estudia esos casos, hay un cierto daño, o de trauma endotelial, que favorece el crecimiento antes señalado.

Ese crecimiento puede producirse invadiendo desde el punto de entrada, de ese famoso chancro de inoculación como lo llamaba Retslov, todas las estructuras del globo ocular, tapizando entonces la superficie posterior de la córnea, la superficie anterior del iris, que parece ser más favorable al crecimiento del epitelio, probablemente por su vascularización. Pueden haber una, dos, tres o hasta diez capas de células epiteliales, con la base sobre el iris o sobre córnea, y la invasión puede hacerse a lo largo de todas las estructuras del ángulo camerular, llegando a la superficie pupilar, puede tapizar la misma y puede continuar su crecimiento sobre la cara opuesta del borde pupilar, llegando hasta el ángulo camerular opuesto. Incluso en algunas formas de invasiones malignas pueden reencontrarse el epitelio que crece sobre la cara posterior de la

córnea y el que crece sobre la cara anterior del iris, y formar un quiste muy grande.

Otras veces como casos de cirugía complicada, generalmente de cataratas complicadas, puede invadirse el vítreo y la cámara posterior, y entonces desordenadamente destruir todas las estructuras del globo ocular llevando a la destrucción del globo ocular y a la ptisis del mismo.

Ahora bien, el diagnóstico de la afección generalmente cuando se presenta en la forma quística, es fácil. Ustedes ven sobre la cara posterior de la córnea vinculada a la zona posiblemente de entrada a ese epitelio, una formación de un quiste que puede ir lentamente aumentando de tamaño. La córnea va a perder su transparencia normal, y ustedes, inclusive, pueden ver a veces restos grumosos de contenido de epitelio descamado; dentro de ese quiste, el mismo cambia incluso con la posición de la cabeza del paciente, y esa forma quística —como decíamos— está vinculada muchas, si no todas, veces a la existencia de una fístula. La misma debe ser cuidadosamente detectada, y es imprescindible hacer una buena semiología y buscar el signo de Seidel, es decir, con fluoresceína al dos por ciento, e incluso comprimiendo el globo ocular, puesto que ese signo se presenta muchas veces en forma intermitente.

En la forma maligna de invasión no quística o simple, ustedes observan sobre la superficie posterior la existencia de una membrana que va descendiendo desde la hora doce hacia abajo con un borde quizás irregular, pero que es progresivo en el tiempo.

Maumenee, en mil novecientos cincuenta y seis aboga por primera vez por la fotocoagulación con Xenon para realizar el diagnóstico de hasta dónde llega la extensión sobre el iris; a veces es difícil ver la continuidad o ver el límite de ese mencionado crecimiento. Esto es muy importante para los efectos de la resección quirúrgica posterior; con la intensidad mínima de Xenon (y actualmente con láser, como lo preconizan Stark y Brommer, en Baltimore) ustedes pueden localizar por un color característicamente blanquecino, sobre la superficie del iris el área que está afectada, y eso les va a permitir entonces delimitar la zona que tiene que ser reseçada.

Se ha preconizado también algunos casos dudosos de curetaje mínimo de la superficie posterior de la córnea con un extendido, y como si fuera un frotis tratar de diagnosticar si realmente estamos frente a una invasión epitelial incipiente. Otras veces tam-

bién se ha podido usar la microscopía especular, pero la misma requiere una córnea transparente, cosa que no siempre es posible en estos casos.

Ahora, en cuanto al tratamiento tanto de las formas quísticas como de la invasión epitelial, el mismo ha presentado dificultades a través de la historia de la literatura, y si ustedes la revisan van a encontrar que se han ensayado los más diferentes métodos terapéuticos. Se han usado:

- la radioterapia,
- la cobaltoterapia,
- la cauterización mediante productos químicos,
- la electrólisis,
- la diatermia (últimamente, nosotros, en esta última forma de tratamiento, no hemos tenido ningún caso).

Nosotros hemos utilizado solamente la crioterapia con la resección quirúrgica. Actualmente se preconiza en la forma quística el tratamiento que consiste en la fotocoagulación simple, tratando de reducir el tamaño del quiste.

Actualmente existen distintas técnicas de resección quirúrgica con los instrumentos de vitrectomía, tratando de introducir el vitrectomo dentro del quiste, aspirar el contenido, insuflar luego aire y hacer una crioterapia externa, como lo preconizara hace poco tiempo Starck y, por supuesto, con buenos resultados. En ojos afáquicos se puede hacer a "cielo cerrado", con instrumento de vitrectomía. Y si el ojo es fáquico, o en algunos casos afáquicos, ustedes también pueden hacer esa cirugía a "cielo abierto", tratando, en lo posible, de no romper el quiste y no convertir una forma quística que es relativamente benigna en una forma de invasión maligna, es decir, que luego prolifera y sustituye todas las estructuras del globo ocular. Haciendo la resección, entonces, del quiste, lo más completamente posible, incluso reseca iris adyacente, ustedes pueden obtener buenos porcentajes de curación. Otro método que se ha preconizado, es hacer una iridociclectomía, una resección de córnea adyacente y eliminación de todo el proceso.

Quisiera comentar un caso poco frecuente y muy interesante de una paciente de sesenta años, que consultó en el Hospital de Clínicas, hace ya varios años, por una úlcera de córnea a hipopion con dos meses de evolución. El ojo tenía una visión de luz, y se constató que la úlcera a hipopion, cuyos cultivos fueron estériles tanto los micológicos como los bacteriológicos, avanzaba y no mejoraba. Se realizó entonces un injerto de córnea perforante, y a los pocos días de realizado el mismo, se constató

que había, a la hora seis de ese injerto de córnea, la formación de una pequeña cavidad quística que tenía un contenido grueso en su interior. Esa cavidad, o ese quiste, mejor dicho, fue aumentando de tamaño progresivamente con los días. Como a los veinte días, ese aumento de tamaño se hizo más notorio. Se procedió a hacer una segunda queratoplastia, tratando de eliminar el proceso, es decir, que se hizo una sospecha diagnóstica precoz de esta complicación que es muy poco frecuente.

Histológicamente se encontró el punto de la invasión de la cámara anterior, hecho muy poco frecuente de ser encontrado. Muchos autores están conscientes (Danengton, Reagan, Corradi), y todos los que han trabajado experimentalmente, señalan que es muy difícil encontrar el lugar donde se produce la invasión, incluso, a pesar de efectuar cortes seriados, tanto experimentalmente como en los casos clínicos, no siempre es frecuente encontrar el lugar de la primera invasión.

Este caso era un paciente que llevaba dos meses de hipotonía; tenía una infección, tenía todo el terreno predisponente para que se produjera este tipo de complicación, como habíamos dicho al principio.

Existen pocos casos, y Kitagawa fue el primero que publicó un caso de invasión epitelial en una queratoplastia. Después, Masso, Stephens, Coors y D'Amico presentan otros casos, y, sobre todo, existe un estudio muy interesante del doctor Arentsen, quien publicó una serie de doscientos cuarenta casos de queratoplastias complicadas, en las cuales en sólo dos casos encontró invasión epitelial. Siura y Bon presentaron recientemente cuatro casos más de queratoplastias en afáquicos sobre un mil quinientos casos. La incidencia sería entonces de 0,25%, es decir, muy similar al 0,11% que se describe en la cirugía de cataratas.

Como decíamos, es muy difícil también reproducir esto, y siempre se requiere de alguna complicación quirúrgica o alguna complicación previa del paciente. Incluso se han hecho trabajos experimentales tratando de invertir una córnea, es decir, intentar suturarla con la cara epitelial hacia la cámara anterior, y si esa intervención experimental se lleva a cabo sin mayores complicaciones, es muy difícil lograr que se produzca la invasión epitelial de que hablamos.

Como resumen, quisiera decirles:

- Que lo más importante en una cirugía de cataratas donde esta complicación nos puede amenazar a todos, es ser lo más prolijos posible.

- Lo más cuidadosos posible en el sentido de coaptar bien la herida.
- Tratar de limpiar bien los bordes, evitando que queden restos ya sea de:
 - ./ vítreo,
 - ./ masa cristalineanas,
 - ./ iris.

Y en estos otros casos, sobre todo lo más impor-

tante es un diagnóstico precoz, puesto que una vez que se ha desencadenado el proceso, y si se demora demasiado en hacer el diagnóstico, por mejor que sea la técnica quirúrgica empleada, a veces es muy difícil poder salvar el ojo.

Dr. Walter Meerhoff
Uruguay

PAPILOMAS CONJUNTIVALES Y SU RELACIÓN CON PAPILOMAVIRUS

Dr. ARIEL E. NAVES*

INTRODUCCIÓN

Los papilomas conjuntivales son lesiones a las que se ha atribuido un origen viral (1, 2), debido a su morfología y a su tendencia a las recidivas y a la multifocalidad. Recientemente se han demostrado, en algunos de ellos, antígenos estructurales de papillomavirus (3), y también la presencia de fragmentos de genoma de dicho virus por técnicas de hibridación (4). Las lesiones relacionadas al papillomavirus son actualmente motivo de gran interés por incluir afecciones premalignas y malignas (5).

El propósito de este trabajo es revisar la casuística de papilomas conjuntivales del Laboratorio de Patología Ocular de la Cátedra de Oftalmología de Rosario, con especial referencia a la presencia de cambios morfológicos o hallazgos inmunohistológicos que indiquen acción o presencia viral, y comparar los papilomas con lesiones papilares con indicios de desviación maligna.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se examinaron retrospectivamente 26 papilomas palpebrales (con asiento en conjuntiva bulbar o palpebral), registrados en el Archivo del Laboratorio de Patología Ocular de la Universidad Nacional de Rosario, entre los años 1952 y 1983. En seis de estos casos, el Archivo citado registraba una recidiva posterior a la extirpación del papiloma, la que fue, asimismo, examinada.

Se estudiaron además 10 casos de tumores con estructura papilar, registrados durante el mismo período, que mostraban displasia epitelial, de acuerdo a los criterios de Reid y colaboradores (6),

o bien que presentaban tendencia invasiva respecto de los tejidos normales vecinos.

En todos los casos se examinaron histológicamente las lesiones con Hematoxilina y Eosina, y se efectuó la detección de antígeno estructural genoespecífico de papillomavirus con el KIT del laboratorio DAKO denominado PAP K521 (Dakopatts *a/s*, Guldborgvej 22, Copenhagen, Denmark), por el método de peroxidasa-antiperoxidasa, siendo el antígeno primario antipapillomavirus bovino tipo 1 (BPV-1), el que es reactivo con los antígenos estructurales genoespecíficos (comunes) de los varios tipos de papillomavirus conocidos. Se examinó la morfología general de cada papiloma: aspecto sésil o pediculado, presencia de células caliciformes, diferenciación en sentido epidermoideo, queratinización, acantosis y papilomatosis.

Se consideró presente a la coilocitosis, de acuerdo a criterios previamente establecidos en otros órganos (7), cuando existía marcada irregularidad nuclear en las células de los estratos intermedios y superficiales, con cromatina granular o colapso nuclear, y cambios citoplásmicos consistentes en halo perinuclear, con ribete periférico de citoplasma condensado, o bien en la presencia de células balonizadas.

Los papilomas de borde palpebral registrados durante el mismo período fueron agrupados separadamente, determinándose edad y sexo; pero no se examinaron histológicamente en detalle.

RESULTADOS

Papilomas conjuntivales. Los papilomas resultan de un desarrollo epitelial y estromal, con disposición del estroma en forma de proyecciones digitiformes más o menos ramificadas, revestidas por epitelio estratificado. El papiloma se constituye cuando este proceso tiende a sobreelevarse respecto de los planos tisulares vecinos. Los ejes estromales

*Jefe del Laboratorio de Patología Ocular de la Cátedra de Oftalmología de la Universidad Nacional de Rosario (República Argentina). Montevideo 74, 2000, Rosario, República Argentina.

fibrovasculares de los papilomas conjuntivales son delgados y con variable grado de colagenización e hialinización. Los vasos de las áreas apicales papilomatosas tienden a aparecer ectásicos y a hallarse enmarcados por estroma edematoso. En el caso de mayor evolución conocida de esta serie (23 años), fue donde se halló el mayor grado de colagenización y aspecto hialino del estroma.

El epitelio predominante en los papilomas conjuntivales fue estratificado, sin tendencia marcada a la maduración en superficie, con un aspecto relativamente poco diferenciado en sentido epidermoide, integrándose con células cúbicas de núcleos con cromatina abierta hasta los estratos superficiales, donde en general no se horizontalizan los ejes mayores celulares ni se picnosan los núcleos.

En 24 casos (92%) se observaron células caliciformes, en el espesor del epitelio, en cantidad muy variable según los casos individuales de papiloma. Las mismas eran a veces la base del desarrollo de microquistes de contenido mucinoso, muchas veces correlacionados con infiltración intraepitelial de polinucleares.

Sobre esta morfología básica se observaron focos con grado variable de maduración epitelial en sentido epidermoide, con desarrollo de citoplasmas amplios y acidófilos, picnosis nuclear, paraqueratosis e incluso queratinización. Este último fenómeno se observó en 9 casos (34%). El aspecto más maduro del epitelio se correlacionó claramente con el sitio examinado del papiloma, presentando los sectores superficiales protuyentes mayor maduración del epitelio en sentido epidermoide. Solamente en estos focos más maduros fue donde ocasionalmente pudieron verse células coilocíticas (en 6 casos: 23%). Tres de los casos con coilocitosis correspondieron a papilomas con recidivas, y se halló esta alteración tanto en la resección primaria como en la posterior. Uno sólo de los casos con coilocitosis mostró, al ser estudiado por inmunoperoxidasa, presencia de antígeno estructural de papillomavirus en algunos núcleos de la mitad superficial del epitelio (Fotos 1-2), en tanto el mismo papiloma presentaba coilocitosis sin presencia de antígeno en otros sectores, y amplios focos sin antígeno ni coilocitosis e incluso sin diferenciación, en sentido epidermoide.

De acuerdo a su aspecto general, los papilomas se presentaron como sésiles y pediculados, con lesiones intermedias e incluso con combinación de estos aspectos en una misma lesión. La mayor parte mostró predominio de pediculización, en tanto 5 de

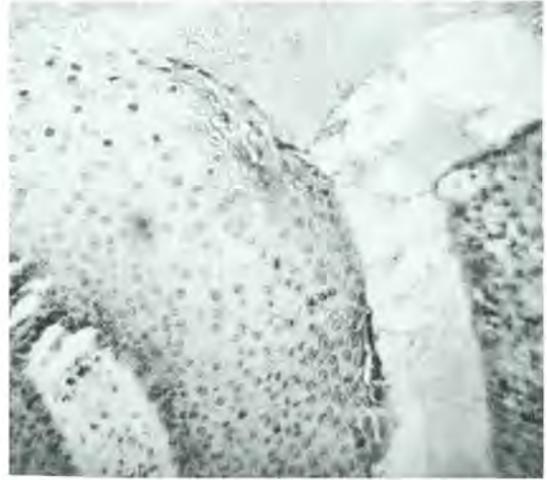


Fig. 1. Papiloma conjuntival con algunos núcleos intermedios y superficiales teñidos por el método de peroxidasa-antiperoxidasa para antígeno de papillomavirus ($\times 100$). En el lado derecho se identifica un área de papiloma conjuntival con preservación de células caliciformes.

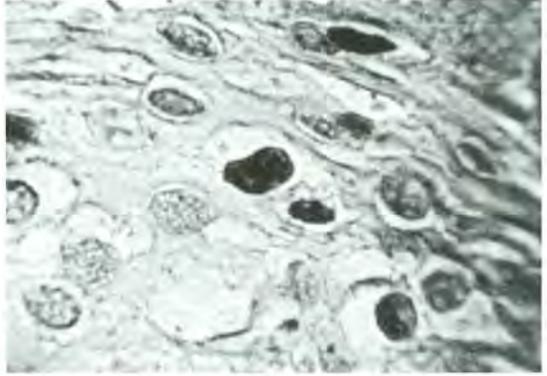


Fig. 2. Papiloma conjuntival con núcleos celulares epiteliales teñidos por peroxidasa-antiperoxidasa para antígeno de papillomavirus ($\times 400$).

ellos fueron netamente sésiles, en todos los casos con asiento en conjuntiva bulbar.

Localización: se detalla en la siguiente Tabla 1, destacándose el predominio de los papilomas en el ángulo interno, sobre carúncula y tomando fórnix superior e inferior.

TABLA 1
LOCALIZACIÓN DE
PAPILOMAS CONJUNTIVALES (26)

Ángulo interno	13 (50%)
Fórnix inferior	7
Fórnix superior	3
Limbo	3

Recidivas. Las presentaron 6 de 26 pacientes, con un intervalo entre la resección de las respectivas lesiones de 6 meses a 3 años (promedio: 19 meses) (Foto 3).



Fig. 3. Recidiva de papiloma conjuntival sobre ángulo interno. Este papiloma presentaba acentuada coilocitosis histológica.

La máxima evolución referida fue de 23 años de edad, en un paciente de 41 años de edad. Este papiloma no presentaba coilocitosis, y mostraba esclerohialinosis acentuada perivascular, con revestimiento epitelial poco diferenciado en sentido epidermoide y de escasos estratos celulares.

Lesiones con indicios de desviación maligna.

En este grupo se examinaron 10 casos que presentaban cambios de tipo Displasia-Carcinoma in situ, o bien con caracteres invasivos locales. Los mismos se presentaron siempre sobre conjuntiva bulbar, en 5 casos con contacto o extensión neta hacia la córnea. Seis de los casos fueron clasificados en esta categoría por presentar alteraciones citológicas clasificables como Displasia. En estos papilomas, la evaluación de Displasia resultó dificultosa dado el carácter relativamente poco diferenciado en sentido escamoso que presenta la mayor parte de las lesiones, lo que otorga a muchos sectores epiteliales un aspecto de "amontonamiento" (crowding) nuclear no atípico. Para integrar este grupo se requirió la existencia de netas alteraciones displásicas, que se consideraron presentes al constatarse agrupamiento nuclear acentuado en las zonas profundas del epitelio, con hiperchromasia y mitosis atípicas, y desorden evidente en la orientación de los núcleos en los diversos estratos (pérdida de la polarización).

Otros tres casos fueron incluidos en esta categoría por presentar tendencia invasiva hacia la superficie y/o el estroma corneano o conjuntival (Foto 4).

Un caso correspondió a un papiloma pediculado de limbo, asociado a un extenso Carcinoma in situ, que se proyectaba sobre la superficie corneana.

Distribución por edades. Los papilomas conjuntivales resultan una lesión de la tercera y cuarta década de la vida, con promedio de 31 años de edad, y edades extremas en 3 y 60 años en esta serie. Se presentan, en general, a edad más temprana que los papilomas de borde palpebral. Los tumores papilares con indicios de desviación maligna se presentan a edad más avanzada y, con la excepción de un caso de una mujer de 24 años, todos los pacientes tenían más de 50 años. En la siguiente Tabla 2 se detallan estos datos:

TABLA 2
RELACIÓN EDAD-TIPO LESIONAL

	Nº País	Edad promedio	Rango
Papiloma conjuntival	26	31 años	3- 60 años
Papiloma borde palpebral	20	47 años	4-78 años
Tumor papilar con displasia o invasión	10	58 años	24-79 años



Fig. 4. Papiloma sésil con un grado bajo de displasia y con gruesos clavos interpapilares epiteliales que esbozan tendencia invasiva.

DISCUSIÓN

Los papilomas conjuntivales son lesiones que tienden a presentarse en adultos jóvenes; en la mitad de los casos de esta serie, en la vecindad del ángulo interno del ojo.

El desarrollo, a partir de un epitelio mucoso conjuntival que normalmente no madura en sentido epidermoideo y los factores medioambientales, operantes en conjuntiva, explican que el epitelio estratificado de estos papilomas no tienda en general a queratinizarse o a mostrar células superficiales con paraqueratosis o núcleos picnosados; ello explica también la existencia de células caliciformes integrando la lesión en la mayor parte de los casos (92%).

El desarrollo de zonas con aspecto más epidermoide, lo hemos hallado siempre correlacionado con factores medioambientales, en el sentido de que las zonas más superficiales, más expuestas al medio ambiental no conjuntival o a traumatismo, fueron las que desarrollaron diferenciación epidermoidea e incluso queratinización acentuada. Este fenómeno no sólo se observó en lesiones diferentes, sino que dentro de un mismo papiloma, las áreas más expuestas eran aquellas en las que el epitelio mostraba mayor diferenciación. Fue en estos sectores más superficiales y epidermoides donde se halló en forma exclusiva, en 23% de los casos, coilocitosis.

Esta morfología celular ha sido asociada a otros tumores inducidos por papillomavirus (8). Incluso en cérvix uterino, donde existe la mayor profundización en cuanto al estudio de lesiones premalignas y malignas relacionadas al papillomavirus, la coilocitosis ha indicado ser un signo de acción viral aun en ausencia de lesión "condilomatosa" exofítica (9). El porcentaje de hallazgo de coilocitosis en nuestra serie es inferior al referido en una anterior (3), pero se debe aclarar que se aplicaron en esta circunstancia, criterios estrictos para el diagnóstico de esta alteración, de acuerdo a los criterios de Reid y colaboradores (7), lo que probablemente elimina algunos casos con células de citoplasma claro por otras causas.

En uno sólo de los casos se observó presencia de antígeno estructural de papillomavirus por peroxidasa-antiperoxidasa. Ello es comparable a los hallazgos de Lass y colaboradores (3), y en cambio resulta evidentemente un porcentaje inferior al 50% observado en otros órganos con lesiones similares. ¿Cómo se explica este hecho?

Consideramos que su causa es la ya aludida estructura de los papilomas conjuntivales, con esca-

sa diferenciación en sentido epidermoideo, y resulta en este sentido demostrativo que el único caso positivo lo fue en un pequeño sector de la lesión. La expresión de antígenos estructurales de papillomavirus sólo se manifiesta en relación a la maduración concomitante del epitelio infectado en sentido epidermoide (10), y la coilocitosis puede hallarse muchas veces presente sin expresión antigénica (como se constató en varios casos de esta serie).

Dado que la mayor parte de los papilomas conjuntivales no llega a un grado suficiente de maduración, es posible que no lleguen a estructurarse los antígenos de la cápside viral en este epitelio, con incapacidad para sostener la infección productiva consiguiente. Otra posibilidad es que, en forma similar a lo que sucede en la verruga viral de piel, las lesiones, luego de un tiempo preservan su aspecto papilar, pero no muestran indicios de acción citopática viral. Nuestro único caso positivo para antígeno de papillomavirus fue morfológicamente típico, con numerosas células caliciformes y, ante su indudable origen viral, consideramos que se puede sugerir que *todos* o la mayoría de los papilomas conjuntivales son originados por papillomavirus, en tanto la expresión antigénica se da en un bajo porcentaje de casos.

Un hecho conocido es la tendencia recidivante de estas lesiones (2). Seis de 26 pacientes tuvieron recidivas, las que en general fueron similares histológicamente a la lesión primaria. Tres de estos 6 casos (50%) presentaron coilocitosis tanto en la lesión primaria como en la recidiva, lo que resulta más frecuente que en la serie general (23% de coilocitosis); ello sugiere que tal vez la coilocitosis pueda predecir la posibilidad de recidivas, si bien será necesario estudiar series con mayor número de casos para certificarlo.

Probablemente el número de recidivas fue mayor, ya que este trabajo se basa en un archivo histopatológico, sin seguimiento específico clínico de los pacientes.

Uno de los papilomas presentó una larga historia (23 años), sin tratamiento, refiriendo el paciente que el proceso, que asentaba en el fórnix inferior conjuntival, de alrededor de 2 cm de diámetro y pediculado, no había variado en forma significativa durante ese lapso. Encontramos histológicamente una estructura de papiloma con escasa diferenciación en sentido epidermoideo, lo que sugiere que, tal como comentamos más arriba, este cambio es simplemente una respuesta a la exposición a estímulos medioambientales o mecánicos, que en

este caso no se daban por no hallarse expuesta la lesión. Hallamos, además, acentuada ectasia vascular con hialinosis del estroma de las papilas, epitelio relativamente bajo y ausencia de coilocitosis. Este aspecto quiescente de la lesión indicaría que, probablemente una vez que el virus ha generado la lesión papilar, ésta tiende a persistir sin cambios de estructura, aun en ausencia de estímulos adicionales de proliferación celular.

El aspecto hialinizado del estroma es el esperado en una proyección digitiforme con cierto grado de edema y ectasia vascular crónica, recordando el aspecto del estroma de los pólipos laríngeos.

Lesiones papilares con indicios de desviación maligna. Estos casos fueron seleccionados, para comparación con los papilomas comunes de conjuntiva, por presentar áreas de neto desarrollo papilar, con ejes estromales digitiformes y con ausencia de imágenes de infiltración de los tejidos profundos de tipo francamente carcinomatoso arborescente. Ya Ash (11) halló aspectos papilomatosos en 8 de 48 carcinomas de limbo esclero-corneal.

Todos estos casos se hallaron en conjuntiva bulbar y en pacientes de más de 50 años de edad, con la excepción de un caso en una paciente de 24 años. Últimamente se ha correlacionado al papillomavirus y sus lesiones asociadas con Displasia, Carcinoma in situ y Carcinoma invasor en otros epitelios (5), con imágenes de vecindad entre lesiones virales y neoplásicas e inclusive con un aparente espectro morfológico que liga ambos tipos lesionales (6).

Las alteraciones virales (hiperplasia epitelial, coilocitosis) pueden remedar Displasia, y es necesario emplear criterios estrictos para el diagnóstico de Displasia. Tal vez el más confiable es la existencia de amontonamiento de núcleos en los estratos profundo y medio del epitelio. De todos modos, algunos autores actualmente consideran en otros órganos que no deben considerarse a los procesos infección viral-Displasia como entidades claramente distintas, sino como probables etapas con diverso grado de reversibilidad de un proceso continuo (6). Empleando los criterios aludidos, observamos 6 casos con Displasia de grado variable y con estructura papilomatosa evidente, 4 de ellos con coilocitosis manifiesta y ninguno con positividad para antígeno de papillomavirus. No se constató tendencia invasiva por parte de este grupo, lo que lo coloca morfológicamente en una secuencia continua con los papilomas sin displasia.

Otros tres casos mostraron tendencia invasiva, tratándose de lesiones papilomatosas proyectadas sobre córnea, con casi ausente atipismo epitelial,

dos de ellas con coilocitosis, sin presencia de antígeno de papillomavirus, y una de ellas con destrucción del estroma corneano. Esta invasión o destrucción tomaba la forma de proyección o empuje de tipo mecánico, del tipo de la descrita en la papilomatosis florida o carcinoma verrucoso. A este respecto debe recordarse el conocido espectro morfológico que une a los condilomas acuminados perianales o genitales con el Condiloma acuminado gigante de Buschke y Lowenstein y con el carcinoma verrucoso, entidades que a veces resulta difícil diferenciar incluso en el examen anatomopatológico (12). Este caso que describimos con destrucción de córnea, es similar a la entidad denominada hiperplasia verrucosa de la mucosa oral, descrita por Shear y Pindborgh (13).

Finalmente, un caso mostró asociación de papiloma con moderado grado de Displasia con un extenso Carcinoma in situ proyectado sobre la superficie corneal.

Todos estos hallazgos morfológicos sugieren que, tal como sucede en otros órganos, existe la posibilidad de una secuencia progresiva entre los papilomas conjuntivales comunes y las lesiones neoplásicas. Se ha afirmado en otros sitios de la economía (10) que es a menudo difícil determinar, histológicamente, dónde termina el proceso infeccioso y dónde comienza el carcinoma.

En nuestra serie, estas lesiones tendieron a ubicarse sobre conjuntiva limbar-córnea, y su tendencia a la malignización se evidenció por dos expresiones: aparición de displasia o aparición de tendencia invasiva por brotes epiteliales interpapilares con bajo grado de atipia.

La capacidad de malignización de los papilomas, si bien considerada rara, se halla reconocida desde hace años en la literatura (2) (14); los cambios morfológicos hallados en este grupo de lesiones, sustentan dicha capacidad. En todos los casos examinados, la detección de antígeno de papillomavirus fue negativa. Debe recordarse que, asimismo, en otros órganos el hallazgo de estos antígenos es más infrecuente en lesiones displásicas o carcinomatosas, que en las benignas, lo que tiende a explicarse por el hecho ya discutido de que el virus necesita de la maduración concomitante de las células epiteliales para constituirse totalmente (10).

Las conclusiones fundamentales de nuestras observaciones son las siguientes:

1. Se demuestra la presencia de antígeno de papillomavirus en un caso típico de papiloma conjuntival, y ello se interpreta como indicativo de que todos, o la mayor parte de los papilomas, son

originados por dicho virus, teniendo en cuenta que la estructura epitelial de los mismos, probablemente, impide la estructuración viral completa en la mayor parte de los casos.

2. Se sugiere que la coilocitosis puede ser más frecuente en los papilomas conjuntivales.

3. Se identifica un grupo de lesiones que comparten rasgos morfológicos con los papilomas conjuntivales, de ubicación limbar, con indicios sugestivos de desviación maligna, tales como la aparición de Displasia, Carcinoma in situ, o bien de tendencia invasiva. Queda configurada una secuencia papiloma-carcinoma casi continua, lo que resulta un sustento morfológico para la probabilidad de un rol etiológico del papillomavirus en la génesis de algunos carcinomas conjuntivo-corneales.

RESUMEN

Se estudian 26 papilomas conjuntivales, retrospectivamente, analizando histológicamente los mismos, con especial interés en la detección de coilocitosis y de antígenos geno-específicos de papillomavirus por inmunoperoxidasa. Seis de los papilomas mostraron coilocitosis, tres de los cuales recidivaron, y un papiloma mostró presencia de antígenos virales intranucleares en un pequeño sector. Se identificó además un grupo de lesiones (10 en total), con algunos rasgos morfológicos compartidos con los papilomas, pero con indicios de cambio maligno ya sea citológico (Displasia) o estructural (tendencia a la infiltración tisular). Ello se sugiere que representa el sustento morfológico de la posible transformación maligna en algunos papilomas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hogan, M. and Zimmerman, L.E.: *Ophthalmic Pathology*. Philadelphia, W.B. Saunders, pp. 259-262, 1962.

2. Reese, A.B.: *Tumors of the eye*. 3rd Edition, New York, Harper & Row, pp. 55-56, 1976.
3. Lass, J.H.; Bennett Jenson, A.; Papale, J.J. and Albert, D.M.: Papillomavirus in Human conjunctival papillomas. *Am. J. Ophthalmol.* 95:364-368, 1983.
4. Lass, J.H.; Gorve, A.S.; Papale, J.J.; Albert, D.M.; Bennett Jenson, A. and Lancaster, W.D.: Detection of human papillomavirus DNA sequences in conjunctival papilloma. *Am. J. Ophthalmol.* 96:670-674, p. 1983.
5. Jarrett, W.F.H.: Papillomavirus and cancer. *In: Recent advances in Histopathology* (Vol. 11). Ed.: Anthony, P.P. and MacSween, R.N.M., Edinburgh, Churchill Livingstone, pp. 35-48, 1981.
6. Reid, R.; Crum, C.P.; Herschman, B.R.; Fu, Y.S.; Braun, L.; Shah, K.V.; Agronow, S.J. and Stanhope, R.: Genital warts and Cervical Cancer. III. Subclinical papillomaviral infection and cervical neoplasia are linked by a spectrum of continuous morphologic and biologic change. *Cancer* 53:943-953, 1984.
7. Reid, R.; Stanhope, R.; Herschman, B.R.; Booth, E.; Phibbs, G.D. and Smith, J.P.: Genital warts and cervical cancer. I. Evidence of an association between subclinical papillomavirus infection and cervical malignancy. *Cancer* 50:377-387, 1982.
8. Jenson, A.B.; Lancaster, W.; Hartmann, D. and Shaffer, E.: Frequency and distribution of papillomavirus structural antigens in verrucae, multiple papillomas and condylomas of the oral cavity. *Am. J. Pathol.* 107: 212-216, 1982.
9. Winkler, B.; Crum, C.P.; Fujii, T.; Ferenczy, A.; Boon, M.; Braun, L.; Lancaster, W.D.; Richart, R.M.: Koilocytotic lesions of the cervix. *Cancer* 53:1081-1087, 1984.
10. Crum, C.P.: Vulvar intraepithelial neoplasia. The concept and its application. *Hum. Pathol.* 13:187-189, 1982.
11. Ash, J.E. and Wilder, H.C.: Epithelial tumors of the limbus. *Am. J. Ophthalmol.* 25:926-932, 1942.
12. Lever, W.F. and Schaumburg-Lever, G.: *Histopatología de la piel*. 5^a edición, Buenos Aires, Editorial Intermédica, 1978.
13. Shear, M.; Pindborg, J.J.: Verrucous Hyperplasia of the oral mucosa. *Cancer* 46:1855-1862, 1980.
14. Greer, Ch.: *Ocular Pathology*. Oxford, Ed. Blackwell, 1979.

Dr. Ariel E. Naves
Jefe de Laboratorio de Patología Ocular
Universidad Nacional de Rosario
Argentina

SEUDOTUMOR INFLAMATORIO ORBITARIO E INTRAOCULAR

Dres. HERNÁN VALENZUELA HAAG* Y ANTONIO MÁRQUEZ GONZÁLEZ**

Esta enfermedad tiene un enorme interés clínico-patológico, y ha sido motivo de discusiones y controversias desde que Birch-Hirschfeld describiera por primera vez el pseudotumor orbitario en 1905, englobando bajo este concepto toda lesión inflamatoria orbitaria de carácter no neoplásico.

La conservación y uso mantenido de un término tan ambiguo como lo es el pseudotumor inflamatorio, torna muy evidente el desconocimiento que aún reina sobre este problema en variados aspectos.

El término pseudotumor inflamatorio ha sido utilizado en diversas formas, y cubre un amplio espectro clínico que oscila desde una inflamación aguda orbitaria, hasta una tumoración asintomática que se sitúa en la porción orbitaria anterior y que simula una neoplasia.

En forma muy esquemática podríamos clasificarlo en tres grandes grupos de lesiones inflamatorias orbitarias:

1. En primer término, las inflamaciones orbitarias de etiología precisada, entre las cuales podríamos mencionar las de origen bacteriano, parasitario y por cuerpo extraño.

2. Un gran grupo de inflamaciones orbitarias asociadas a enfermedades sistémicas, entre las cuales podríamos citar las siguientes: enfermedad de Graves, tuberculosis, sarcoidosis, granulomatosis de Wegener, periarteritis nodosa, lupus eritematoso y dermatomiositis, por mencionar algunas.

3. Aquellas inflamaciones orbitarias idiopáticas que suelen ser consideradas como verdaderos pseudotumores.

Diversos autores han intentado clasificar el pseudotumor inflamatorio (Hogan y Zimmerman, 1962; Blodi y Gass, 1968; Henderson, 1973; Watanabe, 1977.

Actualmente, por motivos que vamos a señalar más adelante, nosotros nos ceñimos por la clasificación histológica de Henderson, por cuanto estimamos que esta clasificación tiene una enorme proyección tanto desde el punto de vista terapéutico como pronóstico.

Esta clasificación de Henderson divide al pseudotumor inflamatorio en dos tipos:

a) En el tipo I se incluyen lesiones fundamentalmente del tipo vasculitis o con reacciones granulomatosas. Este grupo se subdivide en formas aguda, subaguda y crónica, de acuerdo con la mayor o menor cantidad de tejido conectivo denso presente.

b) En el tipo II, Henderson distingue aquellas formas de pseudotumor inflamatorio que contemplan una mayor proliferación de tipo linfoideo, muchas veces conformando verdaderos folículos linfáticos, con cantidad variable de tejido conectivo, por lo que también describe formas aguda, subaguda y crónica.

Hemos estimado de interés comunicarles lo que ha sido nuestra experiencia en el Laboratorio de Patología Ocular del Hospital José Joaquín Aguirre, durante el período comprendido entre los años 1967 y 1984.

Durante este lapso se ha procesado un total de 2.128 biopsias, de las cuales 150 han correspondido a tumores orbitarios. De este total, un número de 27 ha correspondido a pseudotumor inflamatorio, lo que traduce una incidencia de 18%. Esta cifra tiene una enorme importancia para nuestro medio, por cuanto es significativamente alta, sobre todo si la comparamos con cifras estadísticas de otras series, más numerosas que la nuestra, como las de Reese y Henderson, cuyas incidencias alcanzaban al 8,5% y al 8%, respectivamente.

Al analizar el sexo en este grupo de casos, prácticamente no hemos encontrado preponderancia manifiesta, correspondiendo quince casos al sexo masculino y doce al femenino. En la edad

*Laboratorio Patología Ocular, Servicio Oftalmología, Hospital J.J. Aguirre.

**Servicio Oftalmología, Hospital Barros Luco-Trudeau.

tampoco hemos encontrado una distribución manifiestamente mayor en alguna década, ya que la presentación del seudotumor se extiende desde la primera hasta la octava década y no hay mayor incidencia en alguna de ellas.

Es interesante poder separar lo que podríamos llamar seudotumor inflamatorio pediátrico de aquellas formas que observamos en el adulto. Esto es con el objeto de estudiar las distintas variables clínicas que pueden influir en el pronóstico y también poder obtener de allí los elementos suficientes como para manejar en mejor forma el caso desde el punto de vista terapéutico.

Si nosotros separamos ahora del total de casos de seudotumor inflamatorio, aquellos observados en menores de 20 años, encontramos una alta incidencia de 26%. De ellos, cuatro han sido bilaterales y tres unilaterales.

En lo relativo a la edad de comienzo del seudotumor inflamatorio pediátrico, es interesante destacar que entre los ocho y los doce años se acumulan cinco casos de un total de siete. En los casos bilaterales, el compromiso no ha sido simultáneo, sino siempre ha mediado un intervalo que ha oscilado entre dos meses y cuatro años.

Ahora bien, analizando los signos oculares que han presentado los seudotumores inflamatorios pediátricos, nos llama la atención que el síntoma inicial en todos los casos observados ha sido la ptosis palpebral, mientras que en seis de ellos hemos encontrado masas palpables, lo cual nos da una cifra que es bastante más alta que la proporcionada por Linda Mottow y Frederick Jacobiec, en sus últimos trabajos, en los cuales comunican 45% de masas palpables. También es digno de destacarse pacientes con exoftalmos, como también la presencia, a veces, de edema papilar y de estrías retinales que tornan el pronóstico más sombrío. No todos los casos observados han sido biopsiados; sin embargo, el material presentado en esta oportunidad corresponde a todos aquellos en los cuales se ha practicado una biopsia.

Ilustremos a continuación el seudotumor inflamatorio orbitario y posteriormente el intraocular, con algunos casos clínico-patológicos, para lo cual se han seleccionado dos casos en menores de veinte años, para en seguida analizar aquellos observados en la forma adulta. El primer caso es de sumo interés, y corresponde a un joven de dieciocho años que consultó en Concepción por un exoftalmos discreto, con un marcado edema inflamatorio del párpado superior, un dolor muy exquisito a la palpación del reborde orbitario superior y una limitación

franca en la elevación. El tratamiento inicial practicado en este caso correspondió al de una celulitis orbitaria. Al consultar en Santiago, se completó el estudio, y pudimos observar que el estudio radiológico simple no nos ofrecía mayores informaciones, aun cuando era de interés constatar que los senos paranasales se encontraban absolutamente indemnes. En cambio, al efectuar la tomografía computarizada, pudimos observar en la órbita izquierda un franco engrosamiento de la musculatura extraocular.

Sin tener un diagnóstico clínico claro, llegamos a la cirugía en conjunto con el doctor Emmerich, otorrinolaringólogo. El abordaje fue en primera instancia a determinar el estado de los senos paranasales, y nos encontramos con que el seno frontal se encontraba absolutamente limpio y que el etmoides tampoco ofrecía ninguna alteración. Al continuar explorando la órbita, nos encontramos con una masa friable que estaba situada inmediatamente por debajo del reborde orbitario superior, en inmediata relación con la acentuada sensibilidad que acusaba el paciente en esa zona.

Obtuvimos una biopsia de ese material, y el estudio histológico demostró que los tabiques que separan los lóbulos de tejido adiposo estaban engrosados e infiltrados por material inflamatorio, y había también una franca vascularización en todo este tejido; en otras zonas pudimos observar vasos que estaban rodeados por un halo de tejido conectivo, más o menos denso. Esto correspondería a lo que Henderson clasifica en el tipo I.

Con estos hallazgos histológicos se indicó tratamiento esteroideal, con lo cual el paciente mejoró en forma rápida, manteniéndose en perfecto estado, durante los dos o tres últimos años.

Veamos otro ejemplo de un seudotumor inflamatorio orbitario en una menor de veinte años. El caso corresponde a una niña de once años de edad, que consultó por primera vez en octubre de 1972, por una ptosis palpebral izquierda, con una masa palpable del reborde orbitario superior izquierdo con hipotropía y una excelente agudeza visual: 5/7,5 en el ojo derecho y 5/10 en el izquierdo.

La terapia esteroideal fue diferida por cuanto esta pequeña paciente era portadora de una úlcera gastroduodenal, y posteriormente, cuatro años más tarde, habiendo experimentado una regresión del proceso a nivel de la órbita izquierda, desarrolló una ptosis parcial derecha, con un edema inflamatorio del párpado superior derecho y una masa en el reborde orbitario súpero-interno.

El ojo izquierdo en esta oportunidad era absolu-

tamente normal y la visión también era excelente en ambos ojos.

La primera biopsia, efectuada en 1972, reveló un lipogranuloma. Cuatro años más tarde, o sea el año 1976, el estudio biopsico de la masa palpada a nivel del reborde orbitario superior derecho, demostró una reacción en cierto modo similar a la anterior, pero de carácter más difuso. Un año más tarde, el mismo ojo derecho experimentó una ptosis total, con un edema inflamatorio del párpado superior, hipotropía y limitación de la elevación, manteniendo una excelente agudeza visual en ambos ojos. Se prescribió corticoides durante tres meses, y no se observó variaciones esta vez. Desapareció un tiempo esta paciente, y en el año 1982 volvió con una ptosis parcial del párpado superior derecho, con discreto edema palpebral y masa palpable en la región súper-externa, con VOD: 5/5 y VOI: 5/7,5.

La paciente, esta vez cae en insuficiencia renal grado IV, secundaria a una glomerulonefritis rápidamente progresiva, con proliferación tanto endo como extracapilar y con manifestaciones clínicas de un síndrome nefrótico mixto; además, había desarrollado en el transcurso del último tiempo una patología consistente en sinusitis maxilar crónica bilateral, otitis media crónica bilateral y bronquitis aguda recurrente, todo lo cual asociado al antecedente de pseudotumor inflamatorio orbitario en ambas órbitas, hacían configurar el diagnóstico de una vasculitis de Wegener. Lamentablemente, en mayo del mismo año, la paciente falleció por un edema pulmonar agudo, y los familiares rechazaron la necropsia.

Describiremos ahora algunos ejemplos de pseudotumores inflamatorios en pacientes mayores de veinte años. En primer término, una mujer de cuarenta y siete años, que en el año 1971 consultó por una ptosis palpebral derecha y masa palpable en el reborde orbitario superior derecho. La biopsia reveló un cuadro más o menos similar al último caso, vale decir, un lipogranuloma. Esta paciente fue tratada con esteroides, y controlada trece años más tarde. Se encuentra absolutamente normal. Otro ejemplo lo encontramos en una mujer de cuarenta y seis años, quien consultó, en primer término, en un Servicio de Otorrinolaringología en noviembre de 1981, por epistaxis y rinorrea persistentes por fosa nasal derecha y exoftalmos derecho. La radiografía de senos paranasales reveló un velamiento de las cavidades derechas, y la exploración del seno frontal fue negativa.

Se realizó, un mes más tarde, una biopsia orbitaria, la que reveló únicamente una fibrosis que se

estimó probablemente cicatricial. En enero de 1982 se constató exoftalmos derecho y masa palpable en la región súper externa. La biopsia demostró esta vez un pseudotumor inflamatorio de glándula lagrimal.

Esta paciente fue sometida a un tratamiento esteroideal, y posteriormente se comprobó fehacientemente la presencia de un lupus eritematoso diseminado.

Un interesante caso corresponde a un paciente de sesenta años, quien consulta en 1969 por un aumento de volumen de la región súper-externa de la órbita izquierda. Se realizó una extirpación de la lesión, pero lamentablemente no se envió a estudio biopsico, quedó una masa residual y el ojo llegó a la amaurosis.

Posteriormente, en 1977, desarrolló una masa palpable en relación al reborde orbitario súper-externo de ambos ojos, con una ptosis palpebral izquierda manifiesta y una exotropía e hipotropía izquierda. VOD: 1,0; VOI: 0.

La masa residual en ambos lados fue tratada con radioterapia en una dosis de 2.500 rads., y el paciente evolucionó en forma relativamente satisfactoria.

Ambas biopsias nos muestran un cuadro muy similar pero distinto a lo analizado anteriormente, por cuanto se trata ahora del desarrollo de una proliferación linfoidea, conformando verdaderos folículos en relación con el tejido adiposo orbitario y con un gran componente de tejido conectivo denso. Por lo tanto, de acuerdo con la clasificación de Henderson, corresponde al tipo II de pseudotumor inflamatorio. Ahora bien, en este gran grupo de pseudotumores inflamatorios hemos englobado las hiperplasias linfoides reactivas. Desde luego, este tema merece un capítulo aparte, por cuanto significa un problema de difícil solución tanto para el histopatólogo como para el clínico. Hay algunos autores que consideran la hiperplasia linfoidea reactiva como una etapa inicial de un linfoma. Esto es discutible, pero por lo menos en los pocos casos que nosotros hemos observado, esta impresión se ratifica por cuanto la mayoría de ellos evolucionaron hacia linfoma maligno.

El aspecto clínico típico de la hiperplasia linfoidea reactiva, lo vemos a nivel de la conjuntiva en forma de una tumoración de color asalmonado, que se extiende como verdadero rodete anular a nivel de los fondos de saco conjuntivales, lo que sugiere una proliferación de tipo linfoidea. La irradiación en dosis bajas representa una excelente solución terapéutica en estos casos.

La evolución que ha experimentado la mayoría de los casos de hiperplasia linfoidea reactiva de la conjuntiva, es extraordinariamente buena y dista bastante de la que hemos visto en algunos casos de hiperplasia linfoidea reactiva orbitaria.

Es el caso de una mujer de setenta y siete años, quien el año 1974 consultó por un exoftalmos derecho con una masa palpable a nivel del ángulo súper-externo, con una visión de 5/20 en ambos ojos. La masa fue extirpada y el estudio reveló una hiperplasia linfoidea reactiva de glándula lagrimal. En ella se aprecia una proliferación de carácter fundamentalmente linfoideo, pero en la cual podemos distinguir otros elementos inflamatorios, tales como células plasmáticas y algunos eosinófilos o polimorfonucleares. Además, se trata de un tejido ricamente vascularizado con formación de folículos linfáticos. Sin embargo, esta paciente, el año 1976, regresó por un exoftalmos derecho, con una masa palpable ahora ínfero-externa; la visión ha caído a cero, y el estudio radiológico muestra un aumento de tamaño de órbita derecha con velamiento de todas las cavidades paranasales derechas. La biopsia, esta vez no es concluyente, y está en un plano de discusión entre un linfoplasmocitoma y una hiperplasia linfoidea. La radioterapia permitió la desaparición del exoftalmos en forma completa. Sin embargo, la paciente vuelve al año después con un compromiso de la órbita izquierda, con un gran exoftalmos y una quemosis muy protruyente. Esta vez la biopsia reveló la presencia de un linfoma maligno mixto con un componente tanto retículo celular como linfoblástico.

De un total de seis casos con hiperplasia linfoidea reactiva orbitaria, en cuatro de ellos observamos esta evolución hacia un linfoma maligno.

Habíamos mencionado en un comienzo ciertos signos oculares que ensombrecen el pronóstico del seudotumor inflamatorio. Entre ellos se encuentran la escleritis, la uveítis, el edema papilar y la papilitis.

Considerando ahora, en forma breve, el seudotumor inflamatorio intraocular, el siguiente caso corresponde a una niña de dieciséis años, quien consultó el año 1977 por una epiescleritis del ojo izquierdo, y en una zona adyacente a ella nos encontramos con un desprendimiento de retina seroso y una exudación lipídica subretinal. Posteriormente desarrolló una franca uveítis, y la visión del ojo izquierdo cae a visión bultos. En el fondo de ojo se constató una papila de bordes borrosos con un desprendimiento de retina seroso y exudación lipídica, a nivel de pars plana, ora serrata y retina periférica

temporal inferior. Fue tratada con esteroides, el cuadro evolucionó en forma no muy satisfactoria y posteriormente se perdió por un tiempo largo. El globo ocular es finalmente enucleado, macroscópicamente se aprecia una extensa fibrosis que ocupa completamente toda la cámara vítrea con el desarrollo de múltiples folículos linfáticos. Este caso fue enviado en consulta al doctor Ramón Font, quien planteó el diagnóstico histológico de una hiperplasia reactiva masiva del tracto uveal.

El cuadro no terminó allí. Lamentablemente, en febrero de 1980 desarrolla en el único ojo una vasculitis retinal con una visión de 0,1 y con un escotoma central.

El estudio inmunológico efectuado en forma exhaustiva, es absolutamente negativo. La paciente fue tratada con tratamiento antituberculoso, combinando rifampicina con estreptomycinina e isoniazida. Evolucionó en forma satisfactoria, constatándose últimamente que está viendo con su único ojo, y está trabajando en un colegio en las vecindades de Concepción.

Finalmente, nos referimos al caso de una mujer de veintiséis años, quien consultó el año 1982 por ojo rojo derecho con una uveítis, una lengüeta orbitaria ínfero-temporal y visión normal. La biopsia practicada en el norte del país reveló un seudotumor inflamatorio. Fue tratada con corticoides en dosis suficientes, y se logró una remisión total del proceso. Sin embargo, un año y algo más después, llegó a nuestro Servicio, con una masa orbitaria y una uveítis franca, pérdida de visión y edema bicipalpebral. Se completó el estudio desde el punto de vista radiológico, observándose en la tomografía computarizada una masa tumoral densa, ubicada en el sector súper-nasal, la cual provocaba exoftalmos.

Fue sometida a una intervención quirúrgica, y durante ella no pudimos constatar la existencia de un tumor orbitario, pero sí observamos que la grasa orbitaria estaba muy infiltrada. Se tomó, naturalmente, biopsia de ella, y nos encontramos con músculos extraoculares engrosados, sobre todo el oblicuo inferior; la biopsia de este músculo nos reveló un proceso de infiltración linfoidea difusa. Dado el grado de compromiso del globo ocular, se procedió a la enucleación.

Este cuadro estaba envuelto en una atmósfera de seudotumor inflamatorio, y de ahí que nuestra conducta fue orientada en ese sentido desde un comienzo. A este respecto, es conveniente traer a la memoria el trabajo de Ryan y Zimmerman, quienes en el año 1972 comunicaron 19 casos de hiperplasia linfoidea reactiva del tracto uveal, en los cuales hay

compromiso uveal, a veces asociado a compromiso orbitario o también de tipo epibulbar.

El globo ocular enucleado nos permite observar un área de engrosamiento tanto a nivel episcleral como iridiano.

El proceso proliferativo estaba constituido por elementos linfocitos. Este caso, por su interés y por su dificultad diagnóstica, fue enviado también al doctor Ramón Font, quien formuló el diagnóstico de linfoma maligno intraocular.

Se inició tratamiento con radioterapia en dosis suficientes, y el cuadro evolucionó en forma rápidamente favorable, consiguiéndose la desaparición prácticamente absoluta de este compromiso orbitario.

En resumen, quisiera destacar algunos aspectos que me parecen de interés con respecto a este tema tan controvertido del pseudotumor inflamatorio orbitario e intraocular.

En primer lugar, sobresale su alta incidencia en nuestro medio, ya que el 18% de pseudotumores inflamatorios refleja, desde luego, una incidencia absolutamente significativa y muy superior, como dijimos, a series de otros autores.

En seguida, del análisis de la evolución surgen elementos clínicos que nos permiten señalar que el pronóstico se empobrece en determinados casos, como, por ejemplo, cuando existe bilateralidad, cuando hay recurrencias, cuando es mayor el número de ellas y cuando existe compromiso intraocular, sea éste a través de una escleritis o de una uveítis.

En seguida, es necesario resaltar la importancia

que tiene para nosotros la clasificación de Henderson por su proyección de carácter terapéutico.

Como hemos visto, la clasificación en dos tipos, I y II, nos permite tratar con esteroides con mucho éxito aquellos casos correspondientes al tipo I, sobre todo aquellos que tienen poco contenido de carácter fibroso.

En el tipo II también es factible el tratamiento esteroideo, aunque muchas veces no es del todo exitoso.

Por otro lado, aquellos casos que están comprendidos dentro del tipo II de Henderson son más susceptibles de un tratamiento radioterápico por la proliferación linfocítica que ellos contienen.

Pero, desde luego, en la medida que el contenido fibroso sea mayor, también el resultado de la radioterapia no será tan favorable. No olvidemos tampoco que hay un grupo de pseudotumores inflamatorios que experimentan regresión espontánea.

Finalmente, existe, a mi juicio, una clara diferencia entre el grupo de hiperplasia linfocítica reactiva conjuntival, que tiene en nuestra serie una excelente evolución, con respecto a aquel otro grupo de hiperplasia linfocítica reactiva orbitaria que, como ya hemos visto, en la mayoría de los casos ha experimentado una evolución desfavorable hacia un linfoma maligno.

Dr. Hernán Valenzuela Haag
Pérez Valenzuela 1098, of. 35
Santiago-Chile

DEGENERACIÓN MACULAR SENIL (DMS)

Dr. JUAN VERDAGUER T.*, DR. JOSÉ HOLUIGUE**, T.M. N. LE CLERCQ**, T.M. E. CUBILLOS**

Al término de una mesa redonda sobre epitelio pigmentario, el profesor Gormaz me hizo notar que la degeneración macular senil en nuestro país es más bien propia de sujetos de origen extranjero, preferentemente israelita.

La experiencia me ha enseñado que generalmente el profesor Gormaz tiene razón en lo que afirma. Inspirados en esta observación, decidimos iniciar un estudio que está en curso; en él se analizan factores raciales y diversos aspectos epidemiológicos de la degeneración macular senil (color de los ojos y de la piel, enfermedades concomitantes, hábitos con el fumar y el beber, etc.).

Por el momento, quiero revisar, con ustedes, los apellidos de los treinta últimos enfermos con degeneración macular senil, estudiados por nosotros, cinco de estos pacientes son de ascendencia israelita; pero se encontraron también apellidos de origen alemán, árabe, inglés e italiano.

Entre los pacientes chilenos se encontraron apellidos de origen más bien anglosajón, como Edwards, Mac Clure, Lyon, etc.; pero hay muchísimos otros de apellidos incuestionablemente chileno-español, correspondientes a pacientes con muchas generaciones en el país.

En esta pequeña muestra de treinta enfermos hay una predominancia del sexo femenino realmente extraordinaria (5 hombres y 25 mujeres). Por cierto que es importante destacar que la primera condición para tener una degeneración macular senil, es la longevidad, y es muy posible que en la pareja chilena sea generalmente el hombre el que desaparece primero.

Para empezar una revisión sobre las bases anatómo-patológicas de la degeneración macular senil,

es menester hoy día partir de los trabajos de la doctora Shirley Sarks, de Australia.

El grupo de la doctora Sarks ha estudiado clínicamente en el Hospital Lincon de Sydney, a un elevado número de pacientes con DMS, incluyendo angiografías retinales. Al fallecimiento de los pacientes, los ojos han sido estudiados al microscopio óptico y electrónico. Esta correlación clínico-patológica ha sido realizada hasta ahora en un número cercano a los 400 pacientes.

Al parecer, la legislación australiana es bastante más sencilla y menos obstruosa que la nuestra, porque la doctora Sarks no ha tenido ningún inconveniente en hacer estudios autópsicos en 362 pacientes estudiados clínicamente.

Las alteraciones principales encontradas por Sarks están a nivel de la membrana de Bruch y del epitelio pigmentario.

1. En la cuarta o quinta década de vida se aprecia un engrosamiento de la membrana de Bruch y diversas alteraciones en el epitelio pigmentario, que se acentúan con el paso del tiempo. La alteración inicial observada es la aparición de un depósito lineal basal en el epitelio pigmentario, acompañado de un engrosamiento y hialinización de la membrana de Bruch. Hialinización es un término anatómo-patológico un poco vago, pero que apunta a un aumento de la densidad de la membrana y un cambio en sus propiedades tintoriales, con aparición de intensa basofilia en la Bruch envejecida. Los cambios en esta membrana y las alteraciones del epitelio pigmentario muy posiblemente sean las reacciones iniciales en la degeneración macular senil.

El engrosamiento de la membrana de Bruch se acompaña de engrosamiento de los septums intercapilares de la coriocapilar. El depósito lineal basal está formado por material que tiene una segmentación periódica, semejante a la que se observa en el colágeno.

2. Más tarde aparecen las "drusas" o "drusen". La doctora Sarks distingue dos tipos de drusas:

*Profesor de Oftalmología, Universidad de Chile; Hospital Clínico, Universidad de Chile.

**Servicio de Oftalmología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

a) *Drusas de tipo duro*, de consistencia muy semejante a la de la membrana de Bruch y de forma relativamente esférica. Las drusas duras son formaciones globulares hialinas con las mismas propiedades tintoriales de la Bruch hialinizada. Unas pocas drusas de tipo duro son propias de un proceso de envejecimiento normal y no son infrecuentes de encontrar en personas más jóvenes. En número excesivo predisponen al desarrollo de una atrofia geográfica. Habitualmente, sin embargo, son inocentes, es decir, no tienen relación con la DMS (Fig. 1).

Con anterioridad a nuestro contacto con Sarkis, nosotros diferenciábamos clínicamente dos tipos de drusas, y denominábamos a las drusas duras "minidrusas" o drusas "tipo Holuigue", en homenaje a un compañero de trabajo nuestro, por razones que no vamos a precisar.

b) *Drusas de tipo blando*, compuestas de un material granular. Estas drusas tienen forma hemisférica y no redondeada o globular como las drusas duras, y son de mayor tamaño (Figs. 2, 3).

El contenido de las drusas blandas es muy similar al material membranoso que se encuentra en las células envejecidas y degeneradas del EP. Aún más, se ha demostrado la continuidad del material intraepitelial con el material de la drusa a través de un forado en la membrana basal. Las drusas blandas sólo se encuentran en retinas con proceso degenerativo-involutivo avanzado. Las drusas blandas predisponen el desarrollo de neovascularización.

Es muy probable que la drusa blanda sea una consecuencia del mal funcionamiento del epitelio pigmentario. El material de desecho metabólico se acumula en el epitelio pigmentario, luego irrumpe al exterior y se acumula entre la Bruch y el EP.

Las drusas blandas están íntimamente ligadas a la DMS. Si bien un acúmulo de drusas es compati-

ble con una visión normal, su presencia delata cambios que pueden ser el preludio de las complicaciones que se describirán más adelante. Las drusas blandas son de límites indefinidos y muchas veces son coalescentes. Las minidrusas o drusas duras, en cambio, son de límites mucho más definidos y tienen menos avidez por la fluoresceína que las drusas blandas.

Las drusas duras fluorescen precozmente y dejan de fluorescer concomitantemente con la fluorescencia de fondo. Las drusas blandas tienen gran avidez por el colorante, ya que al defecto del epitelio pigmentario se suma un fenómeno de tinción, por captación de colorante por parte del material que compone la drusa. La hiperfluorescencia, por lo tanto, perdura en el tiempo.

Obsérvese que la coriocapilar no ha sido mencionada. Hasta donde se sabe hoy día, la coriocapilar juega un rol muy limitado en la degeneración macular senil.

3. A medida que avanza el envejecimiento con su trasfondo de drusas, empiezan a aparecer alteraciones atróficas y alteraciones pigmentarias con



Fig. 1. Drusas duras. Formaciones globulares de la misma consistencia de la membrana de Bruch.



Fig. 2. Drusas blandas. El material "drusenoide" se acumula entre la Bruch y el EP, solevantando este último.



Fig. 3. Drusas blandas. Acumulación de material entre la Bruch y el EP.

compromiso de visión de tipo moderado, y éste es un fenómeno bastante frecuente de encontrar en personas mayores. Sin embargo, las alteraciones visuales serias tienen dos o tres formas clínicas, que son las que vamos a detallar a continuación:

4. *Atrofia geográfica* (atrofia areolar central). Clínicamente se observa una lesión de límites netos, en que la atrofia del EP se traduce en un cambio de coloración y visibilidad directa de la coriocapilar y de los grandes vasos de la coroides. Esta verdadera "ventana" que nos permite la observación directa de la coroides, está habitualmente rodeada de drusas y tiene tendencia a la bilateralidad (Fig. 4).

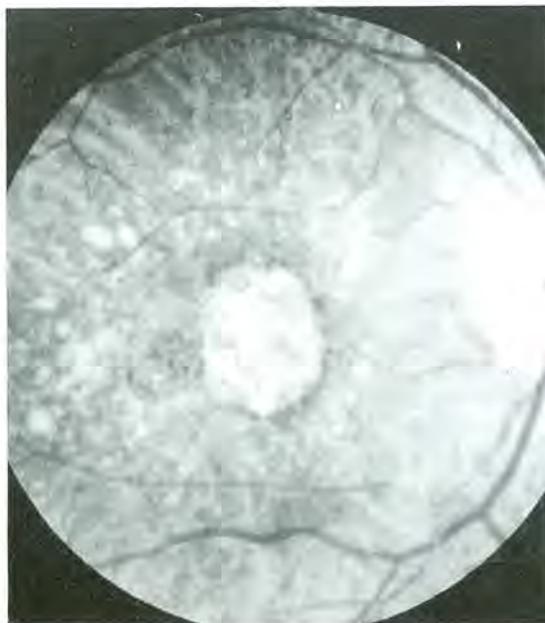


Fig. 4. Atrofia geográfica. Foco atrófico redondeado, de límites netos, con visibilidad de vasos coroides en el fondo, drusas blandas abundantes.

Histológicamente se observa la desaparición del EP en el área enferma, con consecuente desaparición de los fotorreceptores, que no pueden sobrevivir sin el apoyo logístico del EP. Habitualmente la capa nuclear interna está preservada y el aporte coriocapilar, si bien con algunas alteraciones poco significativas, estaría conservado. En la presentación inmediata anterior de la doctora Celia Katz, se observó, en cambio, un ejemplo típico de insuficiencia o cierre de la coriocapilar. La doctora Katz

mostró ejemplos de degeneración pavimentosa o empedrado ("paving stone") de la retina periférica; en esta degeneración desaparecen todas las capas internas (y no sólo los fotorreceptores) como consecuencia del cierre de la coriocapilar.

La coriocapilar no juega, por lo tanto, un rol importante en la atrofia geográfica.

La lesión tiene generalmente una forma redondeada, por lo que la denominación de "atrofia geográfica" me parece inapropiada. La denominación de "geográfica" hace alusión a una lesión cuyos contornos evocan continentes imaginarios, lo que no guarda relación con la forma habitualmente redondeada de la placa atrófica. La denominación "atrofia areolar central" me parece más apropiada.

Angiográficamente se observa un efecto "ventana": la lesión se aprecia como una placa de hiperfluorescencia que no cambia de forma. En general, se observa un brochazo hiperfluorescente bastante homogéneo. Esta homogeneidad de la hiperfluorescencia proclama la presencia de una coriocapilar indemne; de otra manera, sólo veríamos la perfusión de los grandes vasos de la coroides en el fondo de la ventana. Por contraste a la atrofia geográfica vinculada a la DMS, en ciertas distrofias no vinculadas a esta enfermedad ("esclerosis coroideas") los grandes vasos coroides aparecen destacados en todos los tiempos angiográficos, ya no son ocultados por la coriocapilar, que no existe.

Demás está decir que la destrucción del EP con consiguiente muerte de los fotorreceptores da lugar a un escotoma central irreversible e intratable.

5. *Desprendimiento del epitelio pigmentario*. Otra forma importante de presentación clínica de la degeneración macular senil, es el desprendimiento del epitelio pigmentario. Las alteraciones de la membrana de Bruch y del epitelio pigmentario afectan la adhesividad que normalmente existe entre el EP y membrana de Bruch. Los finos filamentos que unen estas dos membranas, se destruyen, con pérdida del pegamento entre estas dos membranas.

Al despegarse el EP de la membrana de Bruch, se produce un solevantamiento del epitelio pigmentario con la retina que se llena de líquido (Fig. 5).

Habitualmente, el paciente se queja de una pérdida de visión de tipo moderado y metamorfopsia. El examen revela un solevantamiento cupuliforme de bordes bastante nítidos, de aspecto sólido. Invariablemente se observa una figura pigmentaria, que nosotros denominamos "araña negra", más las características drusas (Fig. 6a).

El angiograma es también característico: el espacio EP-Bruch se llena homogéneamente con la

fluoresceína. El espacio se llena totalmente, desde el inicio del angiograma, como una pequeña piscina y solamente contrasta el bloqueo que produce el acúmulo pigmentario. La angiografía, por lo tanto, se muestra siempre muy característica. La figura pigmentaria destaca como un garabato negro o una letra de escritura china contra el fondo homogéneamente hiperfluorescente (Fig. 6b).

¿Cuál es la evolución del desprendimiento del EP?



Fig. 5. Desprendimiento del EP. Solevantamiento cupuliforme del EP (flechas). El espacio sub EP está ocupado por un contenido líquido. Hay además un desprendimiento del neuroepitelio (retina) con líquido subretinal.



Fig. 6a. Desprendimiento del epitelio pigmentario. Solevantamiento sólido, cupuliforme del EP y retina. Figura pigmentaria. Algunas drusas por fuera del desprendimiento del EP.

a) Un desprendimiento de epitelio pigmentario, se puede aplanar espontáneamente, pero esto sucede en no más del cuarenta por ciento de todos los desprendimientos de epitelio pigmentario. El aplastamiento se acompaña de mejoría parcial de la visión.

b) Un desprendimiento del epitelio pigmentario de tipo crónico puede ser invadido por una membrana neovascular, dando lugar al cuadro florido de desprendimiento seroso y hemorrágico macular que se discutirá más adelante.

c) Otra complicación reconocida recientemente es el desgarro del epitelio pigmentario. Los desgarros del EP han sido descritos por el grupo de Moorfields, especialmente Alan Bird, quien los denomina "Rips". Como introducción a sus presentaciones sobre desgarros del EP, Alan Bird muestra el letrero sobre la marquesina de un teatro del distrito londinense del Soho. El letrero anuncia un espectáculo denominado "RIP", cuya naturaleza ignoro, Rip quiere decir rasgar o desgarrar.

El desprendimiento del EP es compatible con una visión medianamente aceptable, y es compatible con capacidad de lectura. El desgarro del EP ("rip") da lugar a una pérdida brusca adicional de visión. En forma aguda, el EP se desgarra en uno de los bordes de la cúpula del EP desprendido, replegándose sobre el otro borde de la lesión, enrollándose



Fig. 6b. El angiograma demuestra el llenamiento completo, homogéneo e invariable del espacio sub EP. La figura pigmentaria da lugar a un bloqueo completo ("araña negra"). Hiperfluorescencia a nivel de las drusas.

dose sobre sí mismo como la tapa de una lata de sardinas, dejando Bruch y coriocapilaris desnudos (Fig. 7).

Al examen oftalmoscópico, se observa una verdadera ventana, libre de EP, con cambio de coloración y visualización directa de vasos coroideos. En uno de los bordes de la lesión se observará un cilindro negrozco que corresponde al EP enrollado como un cigarrillo (Fig. 8a). En ocasiones, el desgarro del EP se acompaña de fenómenos hemorrágicos.

Angiográficamente se observa, en tiempos precoces, la inyección de los vasos coroideos que ya no tienen un epitelio pigmentario que les oculte. Seguidamente, toda la zona ahora denudada del EP, se aprecia hemogenerante hiperfluorescente: la coriocapilar, llena de colorante, se muestra en todo su

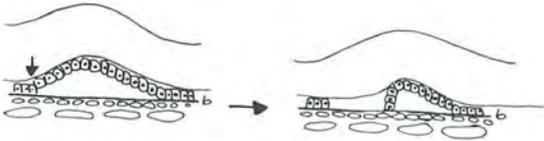


Fig. 7. Esquema del desprendimiento del epitelio pigmentario. El EP se rasga en el borde de la lesión (flecha), y se repliega y enrolla.



Fig. 8a. Desgarro (RIP) del EP. La misma paciente de la figura 6 acusa pérdida brusca de visión 3 años después en ese ojo. El EP se ha desgarrado del borde superior y del borde inferior de la zona de desprendimiento, enrollándose en el centro. La zona desnuda de EP tiene un color claro y el EP enrollado presenta una coloración oscura.

esplendor, liberado el filtro pigmentario. El EP desgarrado y enrollado se aprecia como una formación oscura, no fluorescente (Fig. 8b).

En un tiempo se preconizó el tratamiento con láser de estos desprendimientos del epitelio pigmentario, rodeándolos de placas de fotocoagulación. El grupo Moorfields demostró no sólo que el tratamiento era ineficaz, sino que además predispone a los desgarros del EP.

6. *Neovascularización coroidea*. La complicación más importante de la degeneración macular senil es el desprendimiento seroso y hemorrágico del epitelio pigmentario y de la retina, consecutivo a neovascularización subepitelial y subretinal de origen coroideo. Sintomatológicamente, el cuadro se manifiesta por disminución brusca de visión, metamorfopsia y aparición de un escotoma positivo.

El aspecto oftalmoscópico se caracteriza por lo siguiente: (Fig. 9a).

- Nódulo discoideo profundo de color blanco-grisáceo, que corresponde a la membrana neovascular.
- Halo hemorrágico que envuelve parcial o completamente a la lesión discoidea.
- Desprendimiento seroso de la retina macular.
- Con frecuencia se observan también depósitos lipo-proteicos, exudados lipídicos que traducen la extravasación de componentes hemáticos a través de esta membrana neovascular.



Fig. 8b. La AFG demuestra hiperfluorescencia homogénea de la zona desnuda (defecto ventana) y el EP enrollado provoca un bloqueo de la fluorescencia en el centro de la lesión.

Angiográficamente se observa en tiempos precoces la inyección de la membrana en forma de un tejido de fina trama, como una delicada guirnalda. En tiempos tardíos se observa transudación abundante de fluoresceína con difusión del colorante, lo que es característico de estos vasos de indudable estirpe coroidea. Los vasos retinales no filtran el

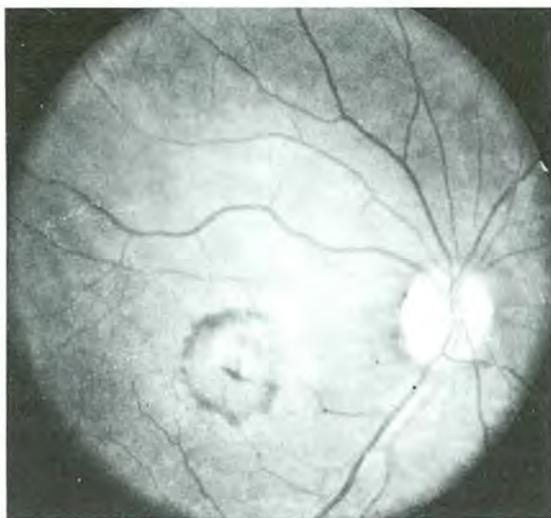


Fig. 9a. Neovascularización coroidea. Disminución brusca de visión, escotoma positivo central y metamorfopsia. Lesión discóidea blanco-grisácea rodeada de un halo hemorrágico.



Fig. 9b. En las etapas precoces del angiograma la red neovascular se aprecia como una guirnalda de fina trama, rodeada de un círculo oscuro (bloqueo hemorrágico). Alteraciones atróficas del EP por fuera del halo hemorrágico.

colorante; en cambio los vasos originados en la coroides, como lo son éstos, filtran abundantemente el colorante (Fig. 9, b y c).

Los estudios anatomopatológicos demuestran la coexistencia de rupturas de la membrana de Bruch con la neovascularización coroidea. A través del hiatus en la Bruch, brotes endoteliales originados en la coriocapilar penetran bajo el EP y, eventualmente, debajo de la retina, dando lugar a un sangramiento y desprendimiento seroso y hemorrágico de la retina.

La causa última de la neovascularización debe buscarse en la enfermedad de la membrana de Bruch, que facilita las dehiscencias y los forados en la membrana, con invasión de vasos desde la coriocapilar y la producción después del accidente hemorrágico bajo la retina.

La sangre se ubica inicialmente bajo el epitelio pigmentario, pero tiene tendencia a abrirse camino, a disecar a través del epitelio pigmentario y de la retina, llegando incluso al vítreo. La neovascularización coroidea puede dar lugar, por lo tanto, a:

- a) Una hemorragia retroepitelial de color negrozco.
- b) Una hemorragia subretinal color rojo.
- c) Una hemorragia vítrea. Una pérdida brusca de visión por hemorragia vítrea en una persona de edad debe hacer pensar en DMS.

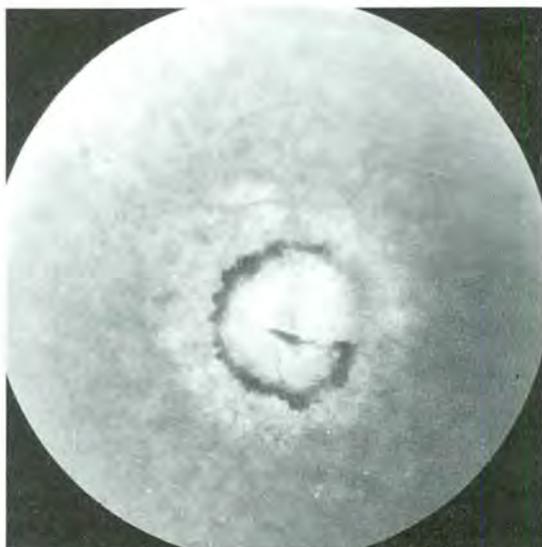


Fig. 9c. Abundante difusión de colorante en el área de la membrana (central) en tiempos tardíos.

Si el sangramiento es masivo, la sangre diseca inevitablemente a través de la retina y va a ocupar el vítreo.

Estos vasos de origen coroideo, además de sangrar, son tan incontinentes como para permitir la extravasación de lípidos sanguíneos. En ocasiones, esta extravasación es masiva, con formación incluso de regueros por escurrimiento gravitacional de los lípidos hacia los sectores inferiores del fondo. Es lo que algunos han denominado "Coast-Secundario" o "Coast senil", que no es más que una forma clínica de esta neovascularización subretinal (Fig. 10).

El tratamiento de las membranas neovasculares es la fotocoagulación con láser, siempre y cuando la membrana no invada la zona foveal avascular (FAZ). El angiograma debe ser reciente (— de 72 horas), y la destrucción de la membrana, completa.

El tratamiento debe ser oportuno. Si el enfermo, por razones burocráticas, por razones culturales, por razones económicas, no consulta a tiempo, la membrana va a invadir la zona subfoveal en pocos días, y desgraciadamente ya no habrá posibilidad de tratamiento. Si el médico trata al paciente con vasodilatadores o con otro tipo de preparados y no solicita los estudios que corresponden, se perderá igualmente la oportunidad de tratar.

El estudio colaborativo americano ha demostra-

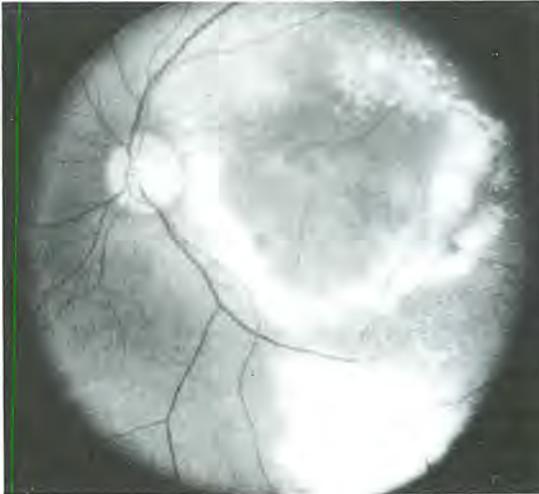


Fig. 10. Exudación lipídica abundante ("Coats senil"). Como efecto tardío de la neovascularización coroidea se observa desprendimiento seroso de polo posterior, con guirnalda lipídica y gravitación de líquido hacia inferior, conformando un "reguero lipídico".

do que si estos enfermos no se tratan, la pérdida definitiva de visión central se estima en sesenta a setenta por ciento; en cambio, si las membranas son tratadas las posibilidades de perder la visión son sólo de veinticinco por ciento.

El estudio se refiere a membranas extrafoveales. Para membranas yuxtafoveales o subfoveales, hasta el día de hoy no se ha demostrado eficacia de tratamiento alguno.

El tratamiento de esta enfermedad es ingrato y requiere una gran dosis de perseverancia. Dos semanas después del tratamiento, la angiografía de control (que es la única que revela la verdad) nos dirá si hemos destruido totalmente la membrana. Si existe un remanente, el enfermo debe ser retratado. Aun si las recidivas son frecuentes y nada nos permite prever la evolución futura de la enfermedad. Piénsese que toda el área macular está dañada, enferma, y no tiene por qué extrañarnos que un nuevo brote haga su aparición meses o años después.

Un resultado feliz consiste en el reemplazo de la membrana por una cicatriz que aparece como mancha negra en el angiograma, absolutamente no fluorescente.

7. El estado final de la degeneración macular senil con neovascularización, en el caso de que el tratamiento no se haya efectuado o no haya tenido éxito, es la *cicatriz disciforme* (Fig. 11). En algunos de estos pacientes, curiosamente, se producen

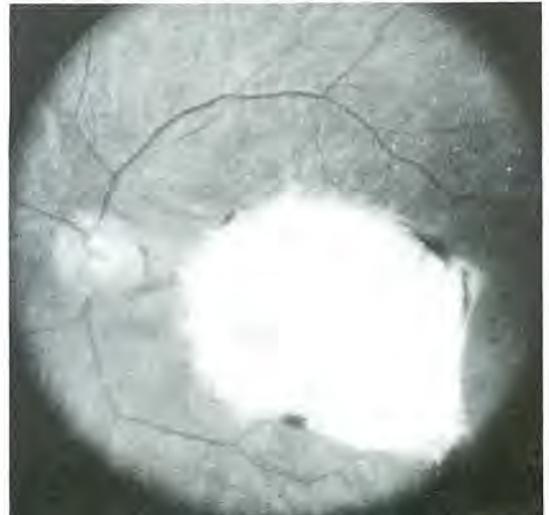


Fig. 11. Cicatriz macular disciforme. Tejido fibroso denso subretinal de color blanco-grisáceo.

siempre la misma y se caracteriza por la presencia de drusas, fachada visible de los trastornos a nivel del epitelio pigmentario y la membrana de Bruch. anastomosis retino-coroideas, de manera que el tejido cicatricial subretinal es alimentado por la retina. Una arteria retinal penetra en la cicatriz y una vena drena la sangre de la cicatriz hacia la vena central de la retina.

Histológicamente se observa extensa proliferación fibrosa, con destrucción de los fotorreceptores, lo que hace irreversible la pérdida de visión central. El epitelio pigmentario desaparece a ese nivel y suele observarse una reduplicación de la membrana de Bruch (Fig. 12).



Fig. 12. Cicatriz macular disciforme. Tejido fibroso denso entre la retina y coroides. Las capas internas de la retina han desaparecido, y se observa una duplicación de la membrana de Bruch (flechas).

RESUMEN

Los cambios en el epitelio pigmentario y la membrana de Bruch son producidos por el envejecimien-

to, más ciertos factores personales. Por fortuna, en la degeneración macular senil no es esencial el envejecimiento, es decir, no tiene universalidad. No todos los viejos sufren degeneración macular senil, lo que subraya la importancia de los factores personales.

Estudios comparativos entre personas con degeneración macular senil y pacientes controles de la misma edad, han demostrado que los que sufren degeneración macular senil tienen menos fuerza de prehensión en la mano. Esta observación parecería indicar que los pacientes con degeneración macular senil son más viejos que los otros, aunque sean de la misma edad.

Los factores personales, sumados al envejecimiento, llevan a cambios en el epitelio pigmentario y en la membrana de Bruch que clínicamente se traducen en la aparición de las drusas. A partir de este punto la enfermedad puede tomar varios cursos clínicos:

- a) Hacia la atrofia geográfica.
- b) Al desprendimiento del epitelio pigmentario con todas las complicaciones que hemos descrito.
- c) A una neovascularización. Es solamente en esta forma clínica donde el oftalmólogo tiene una posibilidad terapéutica, siempre que actúe en forma diligente y oportuna. La ausencia o fracaso de la terapéutica puede dar lugar a una cicatriz disciforme.

Sin embargo, a pesar de estos tres rostros tan diferentes de la enfermedad, la escenografía es

Prof. Dr. Juan Verdaguer T.
Universidad de Chile
Hospital Clínico Servicio Oftalmología
Luis Thayer Ojeda 0115
Santiago-Chile

CODIFICACIÓN, CASUÍSTICA E INCIDENCIA DE LA PATOLOGÍA ORBITARIA

Dr. FRANCISCO VILLARROEL C.*,
Dr. PATRICIO SANTIDRIÁN R.* y Sra. RAQUEL ESTAY A.**

Durante muchos años las enfermedades orbitarias no han sido manejadas directamente por el oftalmólogo, sino más bien por otros especialistas. Creemos que mucha importancia ha tenido en este hecho, el poco entusiasmo que sobre la órbita ponemos en nuestro trabajo rutinario, dando así entrada consecuente a los no oftalmólogos. Nuestra principal idea es motivar para que seamos nosotros los que regulemos la conveniente participación multidisciplinaria que cada caso orbitario requiera.

La patología orbitaria se ha visto enriquecida notoriamente por los enormes avances tecnológicos de nuestra era, como son: la microscopía electrónica, la ecografía, los estudios radiológicos computados, la endoscopia orbitaria y, con sus limitaciones, la punción-biopsia con aguja (11, 14). Pese a este enriquecimiento tecnológico, la naturaleza de algunas afecciones ocasionan un desenlace dramático que puede, muchas veces, ser mejorado en la medida que nuestra preparación ofrezca una oportunidad terapéutica más adecuada.

Este trabajo obedece a los siguientes objetivos:

1. Codificar las enfermedades orbitarias.
2. Evaluar nuestros casos en relación a dicha codificación.
3. Mostrar la incidencia general de nuestra patología.
4. Presentar tres casos clínicos que representan una muestra de nuestro trabajo.

*Oftalmólogos. Servicio de Oftalmología, Hospital del Salvador. Santiago.

**Enfermera Depto. Vía Lagrimal, Plástica y Órbita, del citado Servicio.

Presentado al Congreso Chileno de Oftalmología, 8-11-10-83, Viña del Mar.

MATERIAL Y MÉTODO

Se revisan los diagnósticos de las afecciones orbitarias existentes y publicados en la literatura (2, 3, 5, 7, 9, 10, 13, 14, 15, 16, 18, 20), obteniéndose una clasificación patológica, la que se codifica asignándole un código determinado para cada tipo. Se revisan las fichas clínicas de 216 pacientes atendidos e ingresados en el Departamento de Órbita del hospital del Salvador entre los años 1976 y 1983; luego se distribuyen, de acuerdo a su patología, según la clasificación y codificación determinada.

En la mayor parte de nuestras fichas clínicas hemos incluido un examen órbita-oftalmológico, que consiste en un proceso semiológico ordenado y práctico (anexo 1).

Los casos diagnosticados se incluyen en un sistema de tarjetas codificadas, en forma transitoria o definitiva (anexo 2).

Debemos hacer notar que no todos los casos evaluados han tenido su total atención en nuestro departamento; muchas veces hemos sido solamente interconsultados y el tratamiento se ha realizado en el lugar más recomendable para cada caso.

CLASIFICACIÓN Y CODIFICACIÓN DE LA PATOLOGÍA ORBITARIA

Código	Anomalia
10	Anomalías de desarrollo no neoplásico.
11	Traumatismos.
12	Lesiones inflamatorias.
13	Lesiones vasculares.
14	Trastornos retículo-histiocitarios y hematológicos.
15	Neoplasias sólidas.
16	Lesiones fibro-óseas.
17	Lesiones no neoplásicas secundarias.
18	Seudoexoftalmo.
19	Enoftalmo.

(Para codificación y subclasificación, ver anexo 3).

sis inflamatoria derecha de 15 días de evolución. Comprobamos un exoftalmo irreductible, oftalmoplejía, existencia de una masa en el espacio interóculo orbitario inferior, de difícil precisión. Visión conservada (Fig. 1). La Ecografía demostró la existencia de un proceso expansivo posterior e inferior. Se realiza orbitotomía exploradora lateral, no encontrando sino engrosamiento de músculos extraoculares. Estudios de biopsia realizados en piel, vejiga y órbita mostraron un proceso inflamatorio inespecífico que, junto con el cuadro clínico, fue interpretado como Lupus eritematoso sistémico.

El tratamiento con prednisona, ciclofosfamida, cloroquina, ácido acetilsalicílico, carbonato de calcio e insulina (por diabetes esteroideal), mantienen bien controlado a este paciente.



Fig. 1. J.T.Z. Caso N° 1. Exoftalmo inflamatorio derecho con cambios evolutivos constantes.

Caso N° 2: B.V.T., mujer de 80 años, que consulta por presentar proptosis izquierda dolorosa con dramática progresión 4 meses más tarde. Visión ojo derecho 0,3, izquierdo 0,3; reflejos fotomotores normales, cataratas nucleares; fondo de ojo normales; exoftalmo izquierdo irreductible, masa supernoasal violácea, que aumenta con maniobra de Valsalva; pigmentación melánica pálpbroocular bilateral y paladar (Figs. 2 y 3), angiomatosis superficial del dorso y extremidad superior izquierda, congénita (Fig. 4); ecografía orbitaria, tumoración nasal superior y medial: tejido hemangiohemático y varicoso. Tomografía axial computada (Fig. 5) es interpretada como un proceso expansivo intraorbitario izquierdo abscedado. El 7-8-81 se decide tomar biopsia orbitaria. La evidencia de un tumor



Fig. 2. B.V.T. Caso N° 2. Muestra Nevus de Ota, ligero exoftalmo izquierdo.



Fig. 3. B.V.T. Caso N° 2. Importante variación de su exoftalmo izquierdo, 4 meses más tarde.



Fig. 4. B.V.T. Caso N° 2. Angiomasosis superficial en dorso, tronco y brazo izquierdo.

melánico extenso nos obliga a exenterar dicha órbita. El informe final demostró tratarse de un melano-maligno orbitario, sin compromiso intraocular (Figs. 6, 7). La Fig. 8 muestra el estado último del paciente, después de dos años del postoperatorio.

Caso N° 3: J.P.P. Varón de 27 años, que consulta el 27-2-81, con el antecedente de haber recibido 20 días atrás un golpe con antena de radio de automóvil en su ojo derecho, quedando con ojo doloroso. Al examen VOD es 0,5, VOI es 1,2; proptosis de 6 mm oftalmoplejia casi total de ojo derecho; tensión OD entre 17 y 34 mm de Hg, OI de 12 mm de Hg, fondo de ojo der. dilatación venosa, hemorragias retinales y turbiedad vítrea (Fig. 9). Primero se plantea el diagnóstico de Celulitis orbitaria, luego

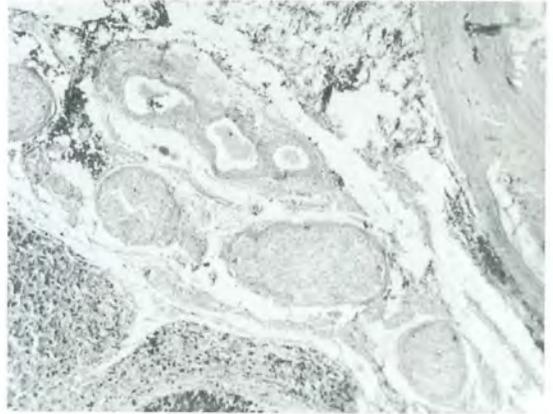


Fig. 7. Caso N° 2. Aspecto histológico que muestra gran cantidad de elementos vasculares en medio de tejido tumoral melánico ($\times 32$).

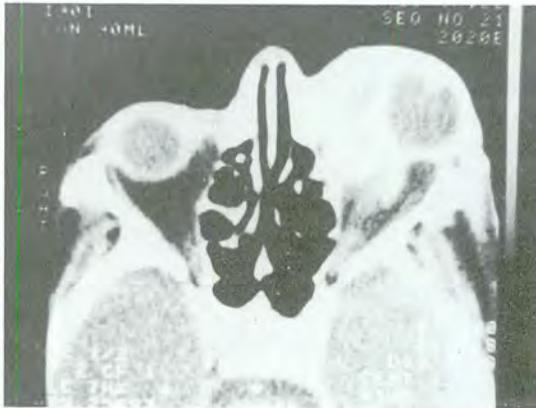


Fig. 5. B.V.T. Caso N° 2. TAC muestra la enorme masa ubicada en región nasal, desplazando el globo hacia temporal y adelante.



Fig. 8. Caso N° 2. B.V.T. Postoperatorio, 2 años más tarde.

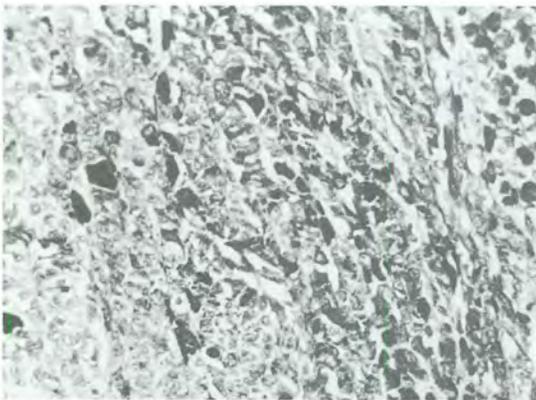


Fig. 6. Caso N° 2. Aspecto histológico de la masa, destacándose las numerosas células epiteloideas y gran cantidad de pigmento melánico. El tumor no comprometió a los tejidos oculares ($\times 200$).



Fig. 9. Caso N° 3. J.P.P. Exoftalmo tipo inflamatorio derecho con gran quemosis.



Fig. 10. Caso N° 3. J.P.P. Arteriografía cerebral. Flecha muestra lugar de la fistula carótido-cavernosa. Gran dilatación vena oftálmica superior.



Fig. 11. Caso N° 3. J.P.P. Aspecto postoperatorio, dos meses más tarde de balonización de fistula.

de Trombosis de seno cavernoso. Un mes más tarde se pesquisa un soplo en la región frontal, haciéndose finalmente el diagnóstico de fistula carótido-cavernosa, que se confirma por arteriografía (Fig. 10). El 14-4 del 81 es intervenido en el hospital de Neurocirugía. Se obstruye la fistula con un balón inflable, obteniéndose una rápida regresión de su sintomatología orbitaria-ocular. Su examen actual es de VOD = 0,8 parcial, VOI = 1,2. Tensiones oculares, campos visuales y fondo de ojos son normales; midriasis parálitica; Hertel OD = 18 mm, OI = 17 mm; limitación supraducción derecha (Fig. 11).

COMENTARIOS

La codificación de la mayor parte de las anomalías que asientan en la órbita, nos ha permitido trabajar bajo un sistema ordenado que, pese a ser extenso, nos ha resultado práctico y nos está prestando beneficios, tanto clínicos como de investigación clínica. Hay divisiones y subdivisiones que, probablemente, podemos variar en el futuro, según los aportes de nuevas investigaciones mundiales y nuestra práctica clínica. La forma propuesta puede ser perfectamente utilizada en programas computacionales.

En el manejo práctico de las afecciones orbitarias, no es difícil acercarse a una apreciación general acertada, englobando el caso en las grandes subdivisiones; sin embargo, la apreciación macroscópica muchas veces dicta de la interpretación histopatológica, aun así creemos necesario fomentar la divulgación y el estudio de las afecciones referidas.

La evaluación de nuestro trabajo puede ser engorrosa, si no se tiene claro nuestra clasificación,

sobre todo para comparar resultados con otros informes. Hasta ahora nos parece práctica, y bastante completa.

Debemos destacar que las lesiones neoplásicas no incluyen a los hamartomas ni coristomas; también hemos retirado de este grupo las lesiones benignas secundarias que comprometen la órbita, tales como el mucocele y el fibroangioma.

La orbitopatía endocrina juega un importante papel en nuestra casuística; su manejo, en muchos casos, ha sido difícil. Debemos estar alerta en ir renovando nuestras técnicas terapéuticas, especialmente en lo quirúrgico, donde la descompresiva de dos o más paredes rinde mejores resultados, como se ha demostrado últimamente.

(Los casos citados nos han presentado bastante confusión diagnóstica, por la rareza de su manejo). El caso de lesión inflamatoria orbitaria fue una manifestación más de un cuadro generalizado que resultó ser un Lupus sistémico. Este paciente nos demuestra claramente que frente a una órbita inflamada debemos plantear etiologías que tengan su origen en otros puntos del organismo, o bien, lesiones de mesenquimopatías, como resultó en el caso mencionado.

El melanoma Maligno, originado en un Nevus de Ota, es un hallazgo infrecuente en la literatura (1, 6, 12). Su asociación también lo es.

El buen resultado obtenido en el caso de la fistula carótido-cavernosa fue ayudado, en gran medida, por la edad del paciente (17). Sin duda que muy diferente situación se habría planteado en un paciente añoso.

Con el enfoque presentado esperamos contribuir al despertar de los oftalmólogos en el diagnóstico, manejo y tratamiento de las afecciones orbitarias.

ANEXO 1

HOSPITAL DEL SALVADOR
Servicio Oftalmología
Depto. Órbita

FICHA DE EXAMEN

VOD = Tn OD =
VOI = Tn OI =

INSPECCIÓN

— Párpados				Agofalmo	OD	OI
Abertura palpebral (mm)	OD	OI		Retracción	OD	OI
Función elevadora (mm)	OD	OI		Ptoxis	(mm) OD	OI
Von Graefe	OD	OI		Parpadeo	OD	OI
Edema	OD	OI		Equimosis	OD	OI
Pigmentación	OD	OI		Mod. vascular	OD	OI
Modelo cutáneo	OD	OI		Cicatrices	OD	OI
— Conjuntivas	OD	OI		tarsal		
quemosis				hemorragias		
sequedad				dilatación vasos	difusa	local
Rosa Bengala						
— Córnea	OD	OI				
Fluoresceína				Rosa Bengala		
— Situación globo en órbita, según						
Eje anteroposterior				enofalmo		
exoftalmometría				base	OD	OI
Plano frontal (rechazo)				interno		
				externo		
				hacia arriba		
				hacia abajo		
— Neurológico						
Movimientos extraoculares						
Moebius				Fenómeno de Bell		
Diploscopia						
Esquema de Lancaster						
Reacción pupilar	OD	OI				
Sensibilidad corneal	OD	OI				
Campos visuales	OD	OI				
Olfato						
— Fondo de Ojos						
Papila	OD	OI				
Pliegues retineanos	OD	OI				
Vasos	OD	OI				
Facomas	OD	OI				
PALPACIÓN	OD	OI				
— Reborde orbitario						
Receso lagrimal						
Crepitación						
Espacio óculo-orbitario						
Masa	tamaño			adherencia		
	dolor			consistencia		
	superficie					
Pulsatilidad						
Reductibilidad						
Intermitencia	llanto			presión torácica mov. cabeza		
Dolor						
Adenopatía	preauricular			cervical		
AUSCULTACIÓN						
A través párpados				pared externa órbita		
retroorbitaria	homo			contralateral		
trayecto vascular superficial						
FOTOGRAFÍA						
EXÁMENES COMPLEMENTARIOS						
Radiografías Standard	R. vértice					
Flebografía	Arteriografía	TAC		ECOGRAFÍA	A.	B.
Biopsia:	Interconsultas:					

ANOMALÍAS	CÓDIGO
A.2. Quísticas:	
a) Microftalmo asociado con quiste orbitario.	10.0-1
A.3. Cefalocele:	
a) Meningocele sincipital.	10.0-20
b) Encefalocele.	10.0-21
c) Encefalomeningocele.	10.0-22
B. CORISTOMAS:	10.1
1. Dermoide.	10.1-0
2. Epidermoide.	10.1-1
3. Teratoma.	10.1-2
4. Misceláneos (glándula lagrimal ectópica, quistes asociados a otros coristomas).	10.1-3
5. Dermolípoma	10.1-4
C. HAMARTOMAS AISLADOS:	10.2
1. Hemangioma:	10.2-0
a) Hemangioma capilar infantil	10.2-00
b) Hemangiendotelioma benigno.	10.2-01
c) Hemangiopericitoma benigno.	10.2-02
d) Hemangiovenoso juvenil (cavernoso).	10.2-03
e) Hemangiovenoso adulto (cavernoso).	10.2-04
f) Lesiones hemangiomatosas misceláneas:	10.2-05
— Hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia. (Enf. de Kimura).	
— Telangectasia hemorrágica hereditaria. (Enf. de Rendu-Weber-Osler).	
2. Linfangiomas:	10.2-1
a) Simple.	10.2-10
b) Cavernoso. (pueden ser una variedad de várices orbitarias).	10.2-11
3. Hemangiolíngioma.	10.2-2
4. Quistes hemáticos.	10.2-3
5. Glioma (astrocitoma pilocítico).	10.2-4
Hamartomas diseminados:	10.3
a) Neurofibromatosis (Enf. Von Recklinghausen).	10.3-0
b) Esclerosis tuberosa (Síndrome Bourville).	10.3-1
c) Angiomatosis encefalotrigeminal (Sínd. Sturge Weber).	10.3-2
d) Angiomatosis retinal (Enf. Von Hippel).	10.3-3
e) Ataxia telangectasia (Sínd. Louis-Bar).	10.3-4
f) Angiomatosis mesencéfalo-óculo-facial (Sínd. Wyburn Mason)	10.3-5
2. TRAUMATISMOS.	11.
A. Con injuria penetrante o abierta.	11.0
B. Con injuria no penetrante o cerrado	11.1
1. Fracturas.	11.0-11.1-0
2. Mucocele.	11.0-11.1-1
3. Cefalocele.	11.0-11.1-2
4. Cuerpo extraño.	11.0-11.1-3
5. Hemorragia:	11.0-11.1-4
a) aguda postraumática.	
b) crónica postraumática.	
c) hematoma o quiste sanguíneo.	
6. Tejido incluido (quiste epitelial).	11.0-11.1-5
7. Neuroma traumática.	11.0-11.1-6
8. Contusión.	11.0-11.1-7
3. LESIONES INFLAMATORIAS	12.
A. DE ORIGEN LOCAL:	12.0
1. Infecciosas.	12.0-0
a) Agudas.	12.0-00
a.1. Celulitis bacteriana.	
a.2. Celulitis micótica.	
a.3. Parasitarias (triquina, cisticerco).	
b) Crónicas:	12.0-01

ANOMALÍAS	CÓDIGO
b.1. granulomatosas.	
b.2. No granulomatosas.	
2. No Infecciosas:	12.0-1
a) Trauma	
b) Cuerpo extraño.	
c) Secundaria a neoplasia orbitaria, coristoma, hamartoma, etc.	
B. DE ORIGEN SISTÉMICO:	12.1
1. Oftalmopatía endocrina.	12.1-0
2. Granulomatosis de Wegener.	12.1-1
3. Macroglobulinemia de Waldenstrom.	12.1-2
4. Síndrome de Sjögren.	12.1-3
5. Sarcoidosis.	12.1-4
6. Periarteritis nodosa-Lupus eritematoso sistémico.	12.1-5
7. Infecciones generalizadas.	12.1-6
C. INFLAMACIONES ORBITARIAS IDIOPÁTICAS (SEUDOTUMOR ORBITARIO):	
1. Tumoral (seudotu. infl.).	12.2-0
2. Difusa.	12.2-1
3. Otras.	12.2-2
4. LESIONES VASCULARES.	13.
A. Aneurismas.	13.0
B. Várices.	13.1
C) Trombosis	13.2
D) Comunicaciones arterio-venoso:	13.3
1. Fístulas carótido-seno cavernoso.	13.3-0
2. Shunt Dural	13.3-1
5. TRASTORNOS RETÍCULO-HISTIOCITARIOS Y HEMATOPOYÉTICOS	14.
A. LEUCEMIAS:	14.0
1. Leucemia indiferenciada.	14.0-0
2. Leucemia linfocítica.	14.0-1
3. Leucemia monocítica.	14.0-2
4. Leucemia mielomonocítica.	14.0-3
5. Leucemia granulocítica (Sarcoma granulocítico o Cloroma).	14.0-4
B. LINFOMAS MALIGNOS:	14.1.
(Nodular y/o difuso)	
1. Linfoma indiferenciado (incluye Linfoma de Burkitt).	14.1-0
2. Linfoma linfocítico o linfosarcoma.	14.1-1
3. Linfoma linfo e histiocítico (mixto).	14.1-2
4. Linfoma histiocítico (Reticulosarcoma).	14.1-3
5. Enfermedad de Hodgkin.	14.1-4
C. MIELOMA MÚLTIPLE: mieloma de cels. plásticas y reticulosis.	14.2-
D. HISTIOCITOSIS MALIGNA.	14.3-
E. RETICULOHISTIOCITOSIS:	14.4-
1. Histiocitosis progresiva diferenciada aguda.	14.4-0
2. Histiocitosis progresiva diferenciada crónica.	14.4-1
3. Granuloma eosinofílico del hueso.	14.4-2
4. Neoxantoendotelioma (Xanto granuloma juvenil).	14.4-3
6. NEOPLASIAS SÓLIDAS (NO HEMATOPOYÉTICAS)	15.
A. NEOPLASIAS MESENQUIMÁTICAS:	15.0
1. Angiomatosis:	15.0-0
a) Hemangioendotelioma maligno.	15.0-00
b) Hemangiopericitoma maligno.	15.0-01
c) Sarcoma de Kaposi.	15.0-02
2. Neoplasias lipoides y fibroides:	15.0-1
a) Lipoma.	15.0-10
b) Liposarcoma.	15.0-11
c) Histiocitoma fibroso benigno.	15.0-12
d) Histiocitoma fibroso maligno.	15.0-13
(Fibrosarcoma).	

ANOMALÍAS	CÓDIGO
3. Neoplasias condroides y óseas:	15.0-2
a) Condroma.	15.0-20
b) Condrosarcoma.	15.0-21
4. Neoplasias de tejido muscular:	15.0-3
a) Leiomioma.	15.0-30
b) Leiomiosarcoma.	15.0-31
c) Rabdomioma.	15.0-32
d) Rabdomiosarcoma.	15.0-33
d.0. Embrionario.	
d.1. Diferenciado.	
d.2. Alveolar.	
B. NEOPLASIAS NEUROGÉNICAS-GLIALES-MENÍNGEAS:	15.1.
1. Neoplasias neurogénicas:	15.1-0.
a) Neurofibroma (no asociado a enf. de Von Recklinghausen)	15.1-00
b) Schwannoma (neurilemona o neurinoma).	15.1-01
c) Lesiones neurogénicas misceláneas:	15.1-02
— Schwannoma de céls. granulares o Mioblastoma de céls. granulares.	
— Paraganglioma.	
— Otros.	
2. Neoplasias gliales:	15.1-1
a) Astrocitoma pilocítico maligno.	15.1-10
Meningiomas: (primarios, secundarios)	15.1-2
a) Variedad celular (meningiomatosa, fibromatosa, angiomatosa, sarcomatosa, formas misceláneas).	15.1-20
b) Benignos.	15.1-21
c) Malignos.	15.1-22
C. NEOPLASIAS METASTÁSICAS EN LA ÓRBITA:	15.2-
1. Niños:	15.2-0
a) Neuroblastoma.	15.2-00
b) Sarcoma de Ewing.	15.2-01
c) Tumor de Wilms, tumor testicular.	15.2-02
2. Adultos:	15.2-1
a) Torácica.	15.2-10
b) Pulmones.	15.2-11
c) Próstata.	15.2-12
d) Otros.	15.2-13
D. NEOPLASIAS SECUNDARIAS POR EXTENSIÓN:	15.3-
1. Intracraneales.	15.3-0
2. Senos paranasales y de nariz.	15.3-1
3. Párpados y conjuntiva.	15.3-2
4. Intraoculares.	15.3-3
E. LESIONES GLÁNDULA LAGRIMAL:	15.4-
1. Neoplasias epiteliales:	15.4-0
a) Tumores mixtos benignos.	15.4-00
b) Carcinomas	15.4-01
— Tum. mixto maligno.	
— Carc. quístico adenoide.	
— Adenocarcinoma.	
— Carc. mucoepidermoide.	
— Carc. mucinoso.	
— Carc. indiferenciado.	
2. Linfomas.	15.4-1
3. Otras lesiones:	15.4-2
a) Proliferación linfoepitelial.	15.4-20
b) Hiperplasia linfoide reactiva.	15.4-21
c) Granulomas.	15.4-22
d) Dacrioadenitis.	15.4-23
e) Misceláneos (quistes dermoides, adenomas).	15.4-24
7. LESIONES FIBRO-ÓSEAS.	16.
a) Osteoma.	16.0

ANOMALÍAS	CÓDIGO
b) Displasia fibrosa del hueso:	16.1
1. Monostótico.	
2. Poliostótica (Síndrome de Albright).	
c) Fibroma osificante.	16.2
d) Osteoblastoma.	16.3
e) Tumor de células gigantes.	16.4
f) Tumor de células gigantes reparadoras.	16.5
g) Sarcoma osteogénico.	16.6
h) Quiste óseo neurismático.	16.7
i) Enfermedad de Paget.	
8. LESIONES NO NEOPLÁSTICAS SECUNDARIAS	17.
a) Senos paranasales	17.0
1. Mucocele.	17.0-0
2. Fibroangioma.	17.0-1
3. Granuloma inflamatorio	17.0-2
9. SEUDOEXOFTALMO.	18.
A. GLOBO AGRANDADO:	18.0
1. Miopía.	18.0-0
2. Trauma.	18.0-1
3. Glaucoma.	18.0-2
B. ASIMETRÍA ORBITARIA:	18.1
1. Congénita.	18.1-0
2. Postradiación.	18.1-1
3. Postquirúrgica.	18.1-2
C. FISURAS PALPEBRALES ASIMÉTRICAS	18.2
1. Ptosis.	18.2-0
2. Retracción.	18.2-1
3. Parálisis nervio facial.	18.2-2
4. Cicatriz palpebral: Ectropión y Entropión.	18.2-3
D. ANORMALIDADES MÚSCULOS EXTRAOCULARES:	18.3
1. Recesión operatoria.	18.3-0
2. Parálisis o paresia.	18.3-1
E. ENOFTALMO CONTRALATERAL.	18.4
ENOFTALMO	19.
A. Disminución tamaño del globo.	19.0
B. Retracción músculos extraoculares.	19.1
C. Paresia simpática (Síndrome de Horner).	19.2
D. Pérdida grasa orbitaria.	19.3
E. Pérdida ósea.	19.4
F. Otros.	

RESUMEN

Mediante una clasificación codificada de las enfermedades de la órbita, hemos analizado la frecuencia de dichas afecciones en 216 casos, encontrando que la orbitopatía endocrina y las lesiones neoplásicas ocupan los primeros lugares.

Se presentan tres casos clínicos; uno, inflamatorio originado en paciente con Lupus sistémico; otro tumoral, en mujer portadora de Nevus de Ota con melanoma maligno orbitario y, finalmente, una fistula carótido-cavernosa, tratada con balonización exitosamente.

SUMMARY

With a code orbital disease classification we analyzed the pathological incidence of 216 cases, where Grave's disease and tumors were the most frequent.

3 case reports were showed, the first with an inflammatory lesion from Lupus erythematosus, another with Malignant Melanoma in a case of Naevus of Ota and a carotid-cavernous sinus fistula treated with a balloon catheter successfully.

BIBLIOGRAFÍA

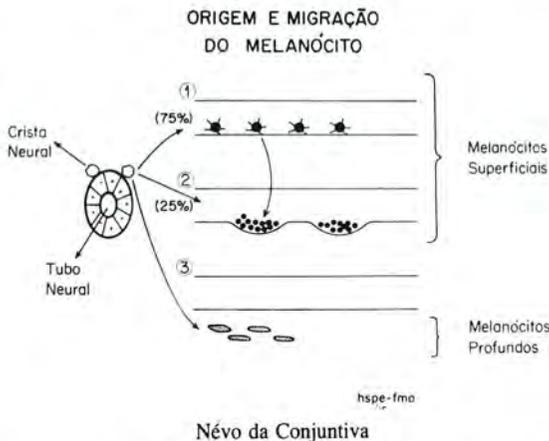
1. Charlin, C.: Melanose Oculo-dermo-muqueuse, Naevus d'Ota. Arch. Ophth. Paris. 33: 19-28, 1973.
2. Duke-Elder, S.: Diseases of the orbit, en System of Ophthalmology, Vol. XIII, Henry Kimpton, London, 1974, pp. 774-1227.
3. Forrest, T.: Lacrimal gland tumors, en Duane T.D. Clinical Ophthalmology, Vol. 2, Harper and Row P., Philadelphia, 1978, p. 16.
4. Grove, A.S., Jr.: Evaluation of Exophthalmos. New England Journal of Medicine 292: 1005-1013, 1975.
5. Grove, A.S., Jr.: The orbit. Evaluation and Treatment of Orbital Abnormalities. Massachusetts Eye and Ear Infirmary, 1975, p. 28.
6. Hagler, S.W., Brown, C. Ch.: Malignant Melanoma of the Orbit Arising in a Nevus of Ota. Tr. Am. Acad. Ophth. and Otol. Sept.-Oct.: 817-822, 1966.
7. Henderson, J.W.: Orbital Tumors. Philadelphia, Saunders, 1973.
8. Hogan, M.J., Zimmerman, L.E.: Ophthalmic Pathology, An Atlas and Test-book. Ed. 2, Philadelphia, Saunders, 1962.
9. Ellif, Ch.E.: Oculoplastic Surgery. Philadelphia, Saunders, 1979, pp. 145-169, 193-Vol.223-318.
10. Jakobiec, F.A., Jones, I.S.: Mesenchymal and Fibro-osseous Tumors en Clinical Ophthalmology, Duane T.D., Vol. 2, Harper and Row, Philadelphia, 1979, p. 42.
11. Jakobiec, F.A., Tannenbaum, M.: Embryological Perspectives on the Fine Structure of Orbital Tumors. Int. Ophth. Clinics, Vol. 15, N° 1: 85-110, 1975.
12. Jay, B.: Malignant Melanoma of the Orbit in a case of Oculodermal melanosis (Naevus of Ota). Brit. J. Ophthalm. 49: 359-363, 1965.
13. Jones, I.S., Jakobiec, F.A., Nolan, B.T.: Patient Examination and Introduction to Orbital Diseases, en Duane T.D. Clinical Ophthalmology, Vol. 2, 1978, p. 30.
14. Krohel, G.B., Stewart, W.B., Chavis, R.M.: Orbital Disease. Grune and Stratton, New York, N.Y., 1981, p. 160.
15. McCord, C.W.: Oculoplastic Surgery. Raven Press, New York, N.Y., 1981, pp. 223-312.
16. Organización Mundial de la Salud: Nomenclatura Histológica de Tumores Oculares y Anexos.
17. Prolo, J.J., Hanbery, J.W.: Intraluminal Occlusion of a carotidca-vernous Sinus Fistula With a Balloon Catheter. Neurosurg. 35: 237-242, 1971.
18. Rootman, J., Nugent R.: The classification and management of Acute Orbital Pseudotumors. Ophthalmology 89: 1040-1048, 1982.
19. Soll, D.B.: Management of Complications in Ophthalmic Plastic Surgery. Aesculapius, Birmingham, Alabama, 1976, pp. 17-43, 259-294.
20. Yanoff, M., Fine, B.S.: Ocular Pathology. Harper and Row, Hagerstown, Maryland, 1975, pp. 515-563, 619-706.

Dr. Francisco Villarroel C.
Avda. Salvador 351
Santiago-Chile

LESÕES PIGMENTADAS DA CONJUNTIVA ORIGEM E MIGRAÇÃO DO MELANÓCITO

DR. JOSÉ WILSON CURSINO

O melanócito origina-se na Crista Neural e migra para dentro da pele e membrana mucosa. A maioria, completa sua migração para o epitélio e membrana mucosa e se localiza sobre a membrana basal na junção com o tecido conjuntivo subjacente. Conforme sua localização, podem ser divididos em 2 grupos: superficiais e profundos. Os superficiais são constituídos por melanócitos dendríticos e melanócitos nevocíticos. Acredita-se que 75% dos melanócitos nevocíticos. Acredita-se que 75% dos melanomas se originam de uma transformação dos melanócitos dendríticos e 25% dos melanócitos nevocíticos. Se estes 2 tipos de melanócitos são completamente separados ou formas conversíveis não se sabe ao certo. Um número comparativamente pequeno de melanócitos de forma fusiformes nunca completam sua migração e permanece no derma ou tecido sub-epitelial, isto é são os melanócitos profundos. Estes, raramente causam melanomas.



Nevo é uma lesão congênita, plana, pouco elevada e bem circunscrita. Sua quantidade de melanina varia, podendo tornar-se pigmentada na época da puberdade ou no adulto jovem. A lesão é composta de células névicas.

a) Superficial:

Juncional: Este tipo é bastante similar ao nevo da pele, sendo movel com a conjuntiva sobre a esclera.

Aqui as células névicas são encontradas na área da junção do epitélio com a submucosa podendo mesmo alcançar a superfície da epiderme. Sua potencialidade para a malignização é baixa. **Subepitelial:** É também similar ao nevo da pele, movendo-se com a conjuntiva sobre a esclera. Não é tão comum como o tipo juncional ou composto. Suas células são menores, fusiformes, mais escuras e localizadas nas camadas mais profundas e provavelmente, não têm potencial de malignidade.

Composto (juncional + subepitelial). É também similar ao nevo dérmico e móvel com a conjuntiva sobre a esclera. Histologicamente são observados elementos juncionais e subepiteliais. É potencialmente málgno devido à presença do elemento juncional. O componente epitelial está presente em cerca da metade dos névos da conjuntiva.

Melanoma juvenil ou nevo de células fusiformes ou epitelióides. É um tipo particular de nevo composto, ocorrendo comumente em crianças.

Histologicamente, assemelha-se a melanoma da pele, mas sua malignidade é baixa.



Névo da Conjuntiva

b) Profundo:

Névo azul — O névo azul é bastante parecido ao da pele. Sua tonalidade varia do azul ao cinza, sendo pigmentado desde o nascimento. Este tipo de névo não se move com a conjuntiva sobre a esclera.

Histologicamente, as células névicas estão situadas profundamente no tecido subepitelial em fascículos entrelaçados. As células névicas são mais do tipo fusiforme e os seus processos são longos. O névo azul é muito difícil de diferenciar de outras causas de pigmentação episcleral.

Névo azul tipo celular. Neste tipo, há grande celularidade daí o nome de nevo azul tipo celular, sendo potencialmente maligno. Melanose adquirida.

a) Pode ser bilateral ou unilateral e por outro lado, primário e secundário.

Primária

Características clínicas. Este tipo de melanose apresenta uma coloração castanho-escuro, difusa ou localizada, que se move com a conjuntiva; tem um curso prolongado; é potencialmente maligna em cerca de 17%; a idade do aparecimento é entre 40 e 50 anos, e o intervalo de tempo entre o aparecimento e a alteração maligna é de 5 a 10 anos.

Classificação da melanose adquirida primária unilateral. A classificação apresentada é proposta por Zimmerman é baseada em observações histopatológicas feitas em espécimens biopsiados.

Estádio 1 Melanose adquirida benigna (melanose pré-cancerosa):

a) Com mínima ou nenhuma atividade juncional. — Neste caso, a hiperpigmentação do epitélio pode ser o único achado.

b) Com atividade juncional marcada e atipia. — Além da hiperpigmentação, há um agrupamento de melanócito, alguns dos quais apresentam um aspecto perturbador, vasos ingorgitados e células inflamatórias na substância própria.

Estádio 2 Melanose adquirida cancerosa:

a) Com invasão mínima. — A condição é análoga a que os patologistas têm designado com o nome de melanoma maligno superficial ou melanoma maligno incipiente. Em adição às alterações indicadas acima, o epitélio mostra áreas de infiltração focal de toda sua espessura por células névicas fusiforme atípicas, com atividade mitótica. Frequentemente, podem ser vistos focos de invasão da superfície da substância própria.

Com invasão marcada. — Em adição às alterações citológicas acima observa-se melanoma maligno francamente invasivo.



Melanose adquirida cancerosa.

Tratamento da melanose adquirida. Zimmerman acredita que o tratamento possa ser abordado mais inteligentemente se os casos forem agrupados como anteriormente e recomenda o seguinte:

- I a Nenhum tratamento;
- b Observação cuidadosa + antiinflamatórios;
- II a Excisão ampla com preservação do globo ocular e pálpebras quando possível: Crioterapia.
- b Exenteração: Há restrição atualmente quanto a este procedimento.

Secundária

Como o próprio nome indica, a pigmentação é unilateral ou bilateral e secundária à causas tais como: irradiação, alterações metabólicas tais como a Doença de Addison, graves, tracoma, conjuntivite vernal, xeroderma pigmentoso, acantose nigricans e a toxidade química de algumas substâncias de uso sistêmico, como por exemplo o arsênico.

Melanoma da conjuntiva

C) Prognóstico do melanoma — O prognóstico é relativamente bom se comparado com aquele dos melanomas originários de qualquer outra parte do corpo. Zimmerman acredita que os melanomas originários na área límbica são menos prováveis de dar metástases do que aqueles que envolvem a conjuntiva palpebral, caruncula e fundo de saco.

d) Histogênese do melanoma:

- Originária de névo 40%;
- Originária de melanose adquirida, 30%;
- Originária de "novo" 30%;
- Originária de outras lesões, como por exemplo, metástases e melanose congênita.

e) Mortalidade do melanoma:

- Quando do névo 20%;
- Quando de melanose adquirida, 40%;
- Quando de "novo", 40%.

f) Lesões que podem simular melanoma maligno primário da conjuntiva.

- O estafiloma escleral pode simular melanoma conjuntival;
- Extensão de melanoma da úvea —apresentação anterior de um melanoma da coróide e corpo ciliar pode simular melanoma conjuntival.

Corpo estranho. Um corpo estranho, quase sempre de cor escura retido na conjuntiva ou subconjuntival pode também simular melanoma da conjuntiva;

Epinefrina. O uso prolongado de colírios à base de epinefrina pode dar origem à depósitos de cor escura na conjuntiva e na córnea, confundindo-se com melanoma.

Alça nervosa intra-escleral. Em alguns casos, a formação de a alça nervosa intra-escleral de Axenfeld pode simular um melanoma conjuntival, pois frequentemente é acompanhada por células pigmentadas.

Ocronose. Pigmentação escura depositado na episclera, como parte da doença sistêmica.

Papiloma pigmentado. Algumas vezes, um papiloma pode ser hiperpigmentado, geralmente em pessoas hiperpigmentadas.

Outros

Dentro deste grupo, estão incluídas a pigmentação da conjuntiva produzida por hemorragias subconjuntivais, por deposição de pigmento biliar nas icterícias, pigmentação produzida por traumatismo e pigmentação senil.

Dr. José Wilson Cursino
Rua Visc. Rio Branco 330
Tambalé 12100 S.P.
Brasil

BIBLIOGRAFÍA

1. Jones, and Jakobiec F.A.: Diseases of the Orbit. Harper & Row, Publishers. pp. 518-522, 1979.
2. Hogan, J.M. and Zimmerman, E.L.: Ophthalmic Pathology and Atlas and Textbook, Second Edition, 1962.
3. Yanoff, M. and Fine, S.B.: Ocular Pathology. A Text and Atlas. First Edition, 1975.
4. Reese, B.A.: Tumor of the Eye. 111 Edition, 1976.
5. Boniuk, M.: Ocular and Adnexal Tumors. The C. V. Mosby Company, Saint Louis, 1964.
6. Zimmerman, L.: Criteria for Management of Melanosis. Arch. Ophthalmol. 76: 307, 1966.
7. Jakobiec, F.A., Brownstein, S., Wilkinson R.D., Khalil, M., Cooper, W.C., Shibata, H.R.: Combined Surgery and Cryotherapy for diffuse Malignant Melanoma of the Conjunctiva. Arch. Ophthalmol., Vol. 98, Aug. 1980, pp. 1390-1396.

RETINOCITOMA, VARIANTE BENIGNA DEL RETINOBLASTOMA

DR. LORENZ ZIMMERMAN

Una vez más el doctor Loayza me ha facilitado las cosas, debido a que él ya ha descrito para ustedes los principales aspectos histológicos del retinoblastoma y ha mencionado la presencia de rosetas de Flexner-Wintersteiner, especialmente cuando son numerosas y están repartidas en todo el tumor.

Esta presencia ha sido considerada en el pasado como el aspecto menos maligno del retinoblastoma. Este hecho indica algún grado de diferenciación y refleja un menor grado de malignidad, aunque se reconozca como neoplasia maligna.

Algunos años atrás, cuando el doctor Mark Shaw estaba trabajando en nuestro laboratorio, se interesó en un grupo de retinoblastomas, en los cuales observó algo que no había sido detectado en el pasado: el 98% del tumor correspondía a un retinoblastoma ordinario, pero había una pequeña área que lucía diferente, en la cual el tumor era mucho menos hiperromático.

En algunas áreas el tumor no tiene las características malignas que caracterizan el resto del tumor. No se observa gran variación en la apariencia del núcleo ni tampoco actividad mitótica; en dichas áreas las células se consideran benignas, se ven pálidas, hipocromáticas y actúan como si estuvieran tratando de formar elementos fotorreceptores.

Bajo una gran magnificación, las células altamente diferenciadas contrastan con las células malignas, encontrándose también zonas de transición entre las células benignas y las células neuroblásticas, altamente anablásticas.

Las células benignas son muy parecidas a las células fotorreceptoras de la retina diferenciada, e incluso producen una parte determinante que hace recordar la membrana limitante externa de la retina.

Esto fue descrito en 1970 como una diferenciación fotorreceptora en retinoblastomas, y luego en otro estudio se informó de observaciones que sugerían que tales áreas altamente diferenciadas proporcionaban una explicación del por qué algunos retinoblastomas no respondían a la terapia de radiación como sucede con la mayor parte de ellos.

Algunos tumores experimentan regresión después de una terapia de radiación, y luego este proceso se detiene y el tumor se torna estacionario o, incluso, puede continuar creciendo.

Ahora les contaré un caso que se le presentó al doctor Carlos Charlín muchos años atrás, en el que fue necesario efectuar una enucleación bilateral debido a que ambos ojos sufrían de ceguera como resultado de un retinoblastoma. En uno de ellos el tumor se había tornado totalmente necrótico, como en una forma típica de retinoblastoma. En el otro ojo se presentó una hemorragia, y la ceguera se debió a un pequeño tumor, el que al ser visto en forma amplificada sólo mostró células altamente diferenciadas.

Por lo tanto, como ustedes ven, hubo observaciones de este tipo en el pasado, pero no se les dio mayor importancia, hasta que yo me interesé en este tipo benigno de retinoblastoma, y hemos reexaminado experiencias anteriores.

Como les repito, en el caso del doctor Charlín se encontró un avanzado retinoblastoma ordinario en un ojo, y un tumor placoide mucho más pequeño, completamente diferenciado, y en ningún caso de aspecto maligno en el otro ojo.

Ahora volvamos al punto que deseo desarrollar: la radiación en relación con la diferenciación fotorreceptora.

Me gustaría comentarles un caso en el que se encontró un tumor de tamaño moderado que estaba presionando el nervio óptico. A los padres del menor se les informó que el ojo debía ser enucleado, pero ellos no lo aceptaron y pidieron que se usara la terapia de radiación. Por lo tanto, se comenzó este tratamiento, y en un principio el tumor pareció sufrir una regresión muy favorable. Se pensó que éste sería un tumor que respondería en forma muy favorable, pero luego su regresión no continuó: disminuyó sólo a la mitad de su volumen, y comenzó nuevamente a crecer. Después de este resultado, los padres aceptaron la enucleación. Al observar el ojo encontramos una lesión placoide del polo poste-

rior, y desde el punto de vista histológico lo más importante fue que el tumor estaba compuesto de células altamente diferenciadas y de apariencia benigna, con células individuales que mostraban una diferenciación fotorreceptora y con pequeñas agrupaciones dispuestas en barras terminales con la presencia de fleurettes repartidas entre ellas.

Este es un ejemplo clásico del fenómeno de un tumor compuesto en parte por células malignas radiosensibles y en parte por células radiorresistentes altamente diferenciadas. Posteriormente, encontramos un caso en el que un ojo había sido enucleado sin haber recibido terapia de radiación, y cuando estudiamos la pequeña lesión, vimos que el tumor estaba totalmente compuesto de células retinales de apariencia benigna, similares a las que habíamos identificado previamente como pequeños focos dentro de tumores más grandes y similares también a aquellas células que habíamos observado en retinoblastomas radiorresistentes.

Por lo tanto, hemos observado el mismo tipo de células retinales de apariencia benigna, en células de tumores retinales, en tres situaciones distintas:

1. Como un pequeño foco dentro de un retinoblastoma típico.
2. Como elementos residuales viables dentro de tumores radiorresistentes.
3. Y, finalmente, como el único componente de pequeñas lesiones placoides en el polo posterior.

Uno de mis colegas —que se dedicó a observar este fenómeno con microscopio electrónico— confirmó el hecho de que estas células, que bajo el microscopio muestran una diferenciación fotorreceptora, tienen además características electromicroscópicas de células retinales altamente diferenciadas, unidas por barras terminales, a través de las cuales se extienden proyecciones citoplasmáticas, similar a los segmentos internos de las células fotorreceptoras.

En algunas ocasiones se pueden encontrar membranas laminadas que pueden interpretarse como evidencia de que estas células retinales están tratando de formar segmentos externos, al igual que los segmentos internos que son más frecuentes.

Ahora, me referiré a lo que hemos observado desde el punto de vista patológico.

El siguiente caso que les voy a relatar fue informado por el doctor R. Kauffmann, hace algunos años atrás. El paciente era una niña de cinco años de edad, que un día se quejó a su padre de que no estaba viendo bien por uno de sus ojos. El padre era

médico, la examinó con el oftalmoscopio y vio una lesión en la parte superior del disco; rápidamente llevó a la niña al doctor Kauffmann, quien apreció que la lesión tenía el aspecto de un retinoblastoma previamente irradiado, pero esta niña nunca había presentado problemas con ninguno de sus ojos y tampoco había sido sometida a terapia de radiación por ninguna razón. Posteriormente, la paciente fue llevada a la consulta del doctor Robert Ellsworth, en Nueva York, quien confirmó el hecho de que se trataba de un retinoblastoma de regresión espontánea. Él había observado muchos casos, y había notado lo similar que se veían estas lesiones a retinoblastomas con tratamiento previo de radiación.

Las siguientes son sus características clínicas más importantes:

- a) En primer lugar, en el centro de la lesión se encuentran formaciones con aspecto de tiza, rodeados por una zona de retina engrosada que tiene apariencia de "fish flesh".
- b) La periferia del tumor está claramente demarcada de la retina adyacente que lo rodea.

El siguiente caso que les voy a relatar se observó en Washington. Se trata de un soldado que tenía 20/20 de visión en ambos ojos, en el cual el examen oftalmológico permitió descubrir tres lesiones en la periferia del ojo derecho y dos en la periferia del ojo izquierdo. Dichas lesiones son lo que en el pasado se llamó retinoblastomas de regresión espontánea.

Las características de este caso son las mismas que las que mencionamos en el anterior:

- a) Formaciones con aspecto de tiza o forma de queso, rodeadas por una banda de retina muy gruesa con una apariencia de "fish flesh".
- b) Una clara demarcación de la periferia, donde hay una tendencia a la proliferación del epitelio pigmentario; esta tendencia es variable, en algunos casos es una pequeña proliferación y en otras hay una proliferación mucho más marcada del epitelio pigmentario.

Las lesiones, que son una manifestación del gen del retinoblastoma, fueron llamadas, en el pasado, retinoblastomas de regresión espontánea, pero de acuerdo a estudios histológicos más recientes nosotros creemos que es mejor llamarlas simplemente retinoblastomas, porque creemos que las lesiones son una variedad benigna del retinoblastoma.

El siguiente caso que se reportó en la literatura japonesa, es un buen ejemplo para demostrar lo que les explicaba anteriormente. Se trata de una pacien-

te a quien se le había enucleado un ojo en la niñez debido a un retinoblastoma avanzado. En el momento de la enucleación, no se observó ninguna alteración en el otro ojo. La paciente sobrevivió, se casó, y tuvo una familia bastante numerosa; desgraciadamente, cuatro de sus siete hijos desarrollaron retinoblastomas.

Posteriormente, se decidió hacer un examen del ojo que le quedaba a la mujer. Se dilató la pupila y se examinó la periferia de la retina, encontrándose una pequeña lesión que los médicos interpretaron como un retinoblastoma de regresión espontánea, pero en realidad se trataba de un tumor viable con una clara demarcación de la periferia. Como ustedes pueden ver, este ejemplo confirma lo que anteriormente habíamos postulado.

El doctor Galli, quien trabajó estrechamente con el doctor Ellsworth en Nueva York, y estudió un gran grupo de casos, junto con el doctor Ellsworth y sus colegas ha escrito varios y diferentes trabajos, y ha hecho importantes observaciones en la materia. En uno de sus trabajos, ellos sugieren el término retinoma, ya que todas sus observaciones se basaron en descubrimientos clínicos y no hicieron ningún estudio de las lesiones, desde el punto de vista histológico. Sobre la base de sus observaciones clínicas, ellos estaban convencidos de que estas lesiones se debían distinguir del retinoblastoma de regresión espontánea.

Ellos pensaban que se trataba de tumores benignos y viables, ya que habían observado por un largo tiempo a los pacientes, y los tumores no habían crecido ni se habían comportado en la forma en que se comportan los retinoblastomas.

Muchos de estos tumores, como el del caso de la señora japonesa, que les relaté anteriormente, se encontraron en adultos que habían recibido tratamiento de radioterapia en alguno de sus ojos en la niñez, y que posteriormente tuvieron hijos que desarrollaron retinoblastomas.

En uno de sus trabajos publicados, ellos enfatizaron el hecho de que estos tumores —que son una variante benigna de retinoblastoma al que llamaron retinoma— debían distinguirse de los que provocan Pteris Bulbi, que son, en realidad, retinoblastomas de regresión espontánea y que en el pasado habían sido confundidos con los tumores benignos.

Estos son dos buenos ejemplos de una situación muy interesante con la que ustedes podrían encontrarse en el caso de un retinoblastoma. A veces vemos una progresión típica de un retinoblastoma en un ojo; el tumor ha comenzado en la retina, ha invadido la coroides, ha pasado a través de la escler-

ra y ha producido una gran masa orbital. El otro ojo, sin embargo, se ha vuelto totalmente necrótico y ha producido una pteris bulbi.

Sobre la base de nuestros exámenes histológicos, nosotros sugerimos el término retinocitoma, primero que nada debido a que el término retinoma que el doctor Galli y sus colegas han usado, es un término incompleto: lo único que nos señala es que se trata de un tumor de la retina y no indica de qué tipo de tumor se trata; podría ser un tumor vascular o glial. Por lo tanto, no dice nada desde el punto de vista histológico. A nosotros nos parece mejor nombrar los tumores de acuerdo al tipo de células que lo conforman mayoritariamente, cuando esta información esté disponible.

Para Galli y sus colegas no lo estaba, ya que sus trabajos se basaron solamente en observaciones clínicas. En cambio, nuestras observaciones están apoyadas por la literatura neuro-patológica, que trata sobre tumores pineales.

Los tumores benignos de la glándula pineal se denominan Pineocitomas, mientras que los tumores malignos de la glándula pineal se denominan Pineoblastomas. Por lo tanto, ya que los tumores malignos de la glándula pineal se denominan Pineoblastomas, nosotros sugerimos el término Retinoblastomas, para los tumores malignos de la retina, y el término Retinocitoma, para los tumores benignos de la retina.

El siguiente problema que me gustaría discutir con ustedes, es más teórico. Surge al analizar las variedades malignas y benignas de los tumores; y si son los tumores benignos los que dan origen en definitiva a los tumores malignos, o si son los tumores malignos los que dan origen a los tumores benignos después de sufrir un cambio esencial en su estructura. En realidad, se pueden encontrar ejemplos de ambas secuencias, especialmente en tumores de adultos.

Hay casos en los que un adenoma da lugar a un adenocarcinoma; lo mismo ocurre en el tracto uveal, piel y conjuntiva donde existían nevi benignos, los cuales dieron lugar a melanomas malignos. De hecho, nosotros creemos que las células névicas del tracto uveal dieron lugar a células Spindle "A" y "B" después de una serie de mutaciones. Esta secuencia se presenta principalmente en tumores de adultos.

En el caso de los neuroblastomas, se ha establecido que los neuroblastomas malignos pueden madurar en forma espontánea, dando lugar a tumores benignos, como el ganglioneuroma.

Ahora, la pregunta es: ¿tenemos alguna eviden-

cia de lo que sucede en estos casos?, ¿es el retinocitoma el que da lugar a un retinoblastoma, o es el retinoblastoma el que da lugar a un retinocitoma?

En realidad, los estudios del doctor Galli, Ellsworth y Abrahams, en la ciudad de Nueva York, señalan —después de observar durante largo tiempo a pacientes con esta variedad benigna— que nunca han visto que se transforme en un retinoblastoma.

El siguiente caso que les relataré sugiere la secuencia que sigue a este tipo de transformación.

Se trata de un niño que observó el doctor Yanoff, en el que encontró leucocoria, un tumor relativamente grande en el polo posterior, y múltiples lesiones de diferentes tamaños y gran engrosamiento difuso de la retina. Ante este cuadro se pensó que la terapia más adecuada era la enucleación del ojo.

Desde el punto de vista clínico se pensó que se trataba de un retinoblastoma ordinario, pero al observar el ojo en el Laboratorio de Patología se encontró algo que no se había visto nunca antes, ya que las áreas comprometidas y las múltiples lesiones estaban compuestas por células altamente diferenciadas que se infiltraban a través de la membrana limitante interna de la retina hasta el vítreo, exactamente igual a 6 que observamos en un retinoblastoma ordinario.

Por lo tanto, son similares a las implantaciones que vemos en los tumores malignos de la retina. Aunque están compuestas de células benignas. Lo único que puedo decir en relación a este ejemplo, es que este tumor en el pasado fue un retinoblastoma

ordinario, un tumor maligno, que ha invadido la retina y se ha implantado en el vítreo. El otro aspecto importante, en este ejemplo, es que biológicamente ha ocurrido un fenómeno muy extraño: las células, no importa dónde estuvieran localizadas, recibieron algún estímulo o tipo de información para dejar de actuar como células malignas, iniciar un proceso de maduración y comportarse como células benignas.

Desde un punto de vista teórico, sería una posibilidad muy importante en el futuro poder descifrar ese estímulo para saber cuál es esa información.

Si pudiéramos saber cuál es la clave que desencadena esta transformación de células malignas en células benignas, podríamos tener un nuevo enfoque para la actitud terapéutica frente a un retinoblastoma.

En mi opinión, es de suma importancia descubrir este tipo de consideraciones teóricas, ya que son un buen estímulo para la curiosidad intelectual.

Quiero agradecer, una vez más, por el gran privilegio de considerarme entre los invitados para participar en este esperado y maravilloso encuentro, y también no puedo dejar de expresar mis agradecimientos por la oportunidad que me brindan para poder expresar mis felicitaciones a la organización de este importante congreso, en el que estoy seguro de que todos han disfrutado tanto como yo. Muchas gracias.

Dr. Lorenz Zimmerman M.D.
Armed Forces Institute of Pathology
Washington D.C. 20306
USA



LENTES DE CONTACTO

- BLANDOS: HIDROFLEX 38
- GAS PERMEABLES
- ALTA TECNOLOGIA
- BUEN SERVICIO
- USO PROLONGADO
- COSMETICOS

OPTICAS SCHILLING

CENTRO DE CONTACTOLOGIA Y AUDIFONOS
(Mac-Iver 22 Entrepiso-Fono 398100)

- MAC-IVER 30
- MAC-IVER 52
- HUERFANOS 983
- APUMANQUE

SANTIAGO

GENÉTICA DEL RETINOBLASTOMA*

DR. LORENZ ZIMMERMAN**

Desde hace mucho tiempo se sabe que existen dos tipos de retinoblastomas. A pesar que desde el punto de vista clínico e histopatológico no se puede hacer una distinción, desde el punto de vista biológico podemos ver que existen dos grupos diferentes de retinoblastomas. El principal grupo corresponde al sesenta o setenta por ciento de los casos donde se encuentra un tumor unilateral y si el paciente sobrevive no transmite la enfermedad a su descendencia.

Alrededor de un tercio de los casos corresponden al segundo grupo donde se observan tumores bilaterales en la mayor parte de ellos, pudiendo también ser unilaterales; pero la diferencia más importante, sin lugar a dudas, es que si el paciente sobrevive y llega a tener hijos, aproximadamente el cincuenta por ciento heredará el retinoblastoma.

En otras palabras, tenemos un grupo de casos donde se observa una anomalía genética y otro grupo donde la anomalía no es de orden genético.

La anomalía genética puede ser adquirida o bien puede desarrollarse en forma espontánea lo que sería el comienzo de un árbol genealógico con un retinoblastoma determinado genéticamente, si el individuo sobrevive y tiene hijos.

En los retinoblastomas genéticamente determinados la mayor parte de los individuos afectados, presentan retinoblastomas bilaterales, aunque algunos sufren de retinoblastomas unilaterales y otros pueden ser incluso normales, pero son portadores del gen que determina este fenómeno sin verse afectados por él.

Por lo tanto, siempre que se da un consejo de tipo genético se deben tener en cuenta estas tres posibilidades o expresiones de este gen que son:

1. Ausencia de expresión fenotípica

2. Retinoblastoma unilateral
3. Retinoblastoma bilateral, que es el más frecuente.

Las dos últimas posibilidades son las dos expresiones más conocidas del gen del retinoblastoma.

Cuando se encuentra un paciente con un retinoblastoma unilateral y el examen oftalmoscópico revela múltiples tumores en el ojo afectado, es muy probable que se trate de un caso de retinoblastoma bilateral con dos o más tumores en un ojo y sólo un tumor en el otro ojo. Por lo tanto, la multicentricidad y la bilateralidad son las dos expresiones más conocidas y estudiadas del gen del retinoblastoma. Frente a casos con estas características es muy importante advertir acerca del daño genético de que es portador y si el paciente sobrevive y tiene hijos es altamente probable que también padezcan de retinoblastoma. Hemos hablado y aprendido mucho del gen del retinoblastoma, pero aún queda mucho por aprender. Una de las cosas que ha sido claramente establecida es la localización del gen del retinoblastoma, que se ubica en el brazo largo del cromosoma trece, más específicamente en la banda individualizada con el número 14. En esta banda también se localiza la enzima que está encargada de controlar la actividad de la estearasa D.

Para saber la localización del gen dentro de la banda 14 del cromosoma trece fue necesario estudiar a un grupo seleccionado de niños con diferentes alteraciones mentales y somáticas que tuvieran alguna relación con la ausencia parcial del brazo largo del cromosoma trece.

El llamado Síndrome de delección parcial del brazo largo de cromosoma 13 (13q⁻) fue descubierto al estudiar niños con estos cariotipos anormales, que poseían una supresión parcial del brazo largo del cromosoma trece; de entre estos, algunos niños sufren de retinoblastoma, pero un cierto número no lo padecen.

El desarrollo de la tecnología permitiría al experto examinar los coriotipos para poder establecer

*Presentado en el IV Curso Panamericano de Patología Ocular. (30-31-VII-1984).

**Armed Forces Institute of Pathology. Washington D.C. 20306 - U.S.A.

la disposición cromosómica de manera tal, que fuera posible determinar específicamente cuál es la parte que falta del mencionado brazo largo del cromosoma trece.

Posteriormente, se descubrió que siempre que un paciente sufría de retinoblastoma la parte que faltaba incluía la porción de la banda 14. Por el contrario, si el niño no sufría de retinoblastoma el segmento faltante no incluía la porción de la banda 14. Luego de estos estudios se llegó a la conclusión de que precisamente en la banda 14 se encontraba el gen que se relaciona con la presencia del retinoblastoma. En la actualidad hay mucha literatura que establece esta relación.

La forma de referirse a la falta o ausencia del brazo largo en el cariograma es $13q^-$ (el signo $-$ indica delección o falta de un segmento y la letra q representa el brazo largo de cromosoma).

En la época en que se descubrió que este niño tenía el Síndrome $13q^-$, las técnicas de enlace aún no se habían desarrollado. No se sabía tampoco que este Síndrome frecuentemente va acompañado de un retinoblastoma, y tampoco se realizaba entonces el examen oftalmoscópico.

Algunos años más tarde el doctor R. Howard en la Universidad de Yale, se interesó en diferentes manifestaciones oculares de desórdenes cromosómicos y el caso del niño que recién mencionábamos, citó al paciente a su clínica y le hizo un examen oftalmoscópico con el que descubrió que el paciente realmente sufría de un retinoblastoma. En ese momento ya se sabía que en la banda 14 del cromosoma trece se localiza la actividad de la estearasa D. Por lo tanto el doctor Howard estudió los niveles de estearasa "D" y descubrió que los niveles correspondían a cuarenta y ocho que es equivalente a la mitad de lo normal. El promedio normal es de sesenta a cien y si se piensa que faltando la mitad de los genes que son los encargados de controlar los niveles de estearasa D, es lógico que el nivel llegue a la mitad de lo normal. En suma, los pacientes que presentan una delección que incluye la banda $13q14$ tienen solamente 50% de los niveles de actividad de estearasa D en sus tejidos, la que sólo tienen un alelo estearasa D funcionante.

Una de las cosas más nuevas que hemos aprendido a este respecto es que hay dos tipos de estearasa D que se han llamado estearasa D1 y estearasa D2.

Analicemos el caso de un individuo heterocigoto con respecto a la estearasa D, ya que tiene gen estearasa D₁ en un cromosoma y gen estearasa D₂ en el otro cromosoma y podemos observar que el

cromosoma que contiene la estearasa D₁ tiene el gen del retinoblastoma, mientras que el cromosoma que contiene el gen a estearasa D tipo D₂ no contiene el gen del retinoblastoma. Por lo tanto conociendo los tipos de estearasa D₁ y D₂ es posible a través de un análisis electroforético, saber incluso antes del nacimiento de un niño (por medio de la Amniocentesis) si éste puede desarrollar un retinoblastoma. Esta es una de las técnicas más modernas en un esfuerzo por entregar un consejo genético, incluso para niños recién nacidos, que a través de la oftalmoscopia muestran ojos normales.

El retinoblastoma se ha caracterizado por tener un patrón de transmisión dominante pero con distintas formas de expresión y distintos grados de compromiso, esto ha quedado demostrado en genealogías donde distintos miembros de una familia son normales a pesar de ser portadores de una alteración genética. Las distintas expresiones se relacionan con el hecho de que en algunos individuos podemos encontrar tumores que cubren ambos ojos, mientras que en otros individuos encontramos sólo dos pequeños tumores en un ojo y el otro ojo se encuentra absolutamente normal. Por lo tanto, hay una gran variedad en las formas de expresión del gen del retinoblastoma.

Nosotros ya hemos discutido las dos formas más conocidas del gen del retinoblastoma que son la bilateralidad y la multicentricidad unilateral.

Más tarde discutiremos nuevos descubrimientos que se han hecho en el último tiempo con respecto al llamado gen del retinoblastoma.

La razón por la cual recalco "gen del retinoblastoma" es porque personalmente pienso que se trata de un término inapropiado. A este respecto el Dr. Burnier se ha referido a las diferentes expresiones de esta anomalía genética y una de ellas es que los sobrevivientes de retinoblastoma que han sido tratados con radioterapia tienen una alta incidencia de aparición de nuevos cánceres.

El Dr. Burnier también se ha referido a los Osteosarcomas y otros Sarcomas que se desarrollan con mayor frecuencia en niños con retinoblastomas bilaterales tratados con radio-terapia, que en pacientes que han recibido radio-terapia por cánceres de otra naturaleza. Se ha descubierto, en los últimos años, que los pacientes con retinoblastoma bilateral desarrollan con gran frecuencia nuevos cánceres, incluso en áreas que no han recibido radiación y aún en pacientes que no han tenido que ser sometidos a terapia de radiación.

El siguiente ejemplo que les relataré se relaciona con uno de los casos más antiguos que se conoce en

la literatura, data de la época cuando se pensaba que era necesario aplicar grandes dosis de radiación.

Se trata de un niño que presenta un gran daño causado por la radiación, pero lo más importante es que el niño desarrolló un osteosarcoma en los huesos nasales.

Durante muchos años se pensó que éste era el único problema relacionado con la radiación, y que el problema se presentaba sólo si se usaban grandes dosis de radiación, era costumbre aplicar ocho, nueve o diez mil Rads, dosis exageradamente altas y se pensó que al reducir las dosis el problema desaparecería. Hoy afortunadamente ha quedado demostrado que esta teoría es errónea.

Al parecer el niño afectado por un retinoblastoma es hipersensible a la radiación, no importa si se trata con alto o bajo voltaje, grandes o pequeñas dosis, siempre existe la posibilidad de que desarrolle osteosarcomas.

Los seguidores del Dr. Reese, en Nueva York, es decir, el Dr. Ellsworth y el doctor Abrahamson recopilaron los casos de la clínica de Nueva York con los casos conocidos en Washington y los datos estadísticos revelan que al cabo de 20 años de tratamiento del retinoblastoma bilateral, aproximadamente la mitad de los pacientes desarrollaron otro tipo de cáncer.

Es importante recordar que el retinoblastoma unilateral es dos veces más común que el retinoblastoma bilateral y que todos los casos en que se desarrollaron nuevos cánceres, fueron casos bilaterales, vale decir retinoblastomas determinados genéticamente.

En realidad entre los sobrevivientes de retinoblastomas se desarrollaron ochenta y cuatro tipos de cánceres distintos. Si se desglosan los datos entre los pacientes con retinoblastoma bilateral y los casos de retinoblastoma unilateral podemos apreciar que la diferencia es extraordinariamente grande. La incidencia de nuevos cánceres en pacientes tratados por retinoblastoma bilateral, fluctúa entre diez y trece por ciento mientras que la incidencia en los casos unilaterales es infinitamente menor.

Estos datos estadísticos son sólo un ejemplo de la información que existe en la literatura sobre la experiencia obtenida con pacientes que sufren de retinoblastomas ya sea unilaterales o bilaterales, tratados con terapia de radiación y los pacientes que han sido tratados con radioterapia por padecer otros cánceres.

Un artículo sobre cáncer publicado en mil novecientos ochenta indica tres casos de sarcomas con posterioridad a terapia de radiación por tumores

malignos en la cavidad nasal, sinusal, craneana y en los pulmones. La razón por la cual los autores publicaron un artículo sobre estos casos es porque se trata de algo extremadamente poco común. Para clarificar esta idea les leeré dos frases de la mencionada publicación: "Los sarcomas de la región craneana y del cuello después de la terapia de radiación por tumores malignos primarios distintos del retinoblastoma, son poco comunes de encontrar en la literatura". Ustedes pueden ver que ellos estaban en conocimiento de que esta situación es completamente distinta a la que se produce por radio-terapia debida a retinoblastomas, sin embargo no ha sido estudiada por los especialistas y la razón es que es específicamente en los retinoblastomas determinados genéticamente donde la frecuencia de sarcomas de postradiación es más alta.

Es importante saber que no sólo se desarrollan tumores después de una terapia de radiación, sino también es importante tener en cuenta la creciente incidencia del desarrollo de tumores en áreas bastante alejadas de las zonas que fueron afectadas por la radioterapia. Por ejemplo, se ha descubierto que los osteosarcomas del fémur son quinientas veces más frecuentes en pacientes sobrevivientes de retinoblastoma que en la población pediátrica en general. El Dr. Abrahamson hizo un estudio de veintidós pacientes que no recibieron terapia de radiación, a todos ellos se les practicó una enucleación bilateral y encontró que tres de los veintidós pacientes que sobrevivieron a la enucleación de ambos ojos, murieron posteriormente debido a rhabdiosarcomas, osteosarcomas del fémur y melanomas malignos de la piel. A través de este estudio podemos ver que la incidencia es extremadamente alta.

El otro aspecto importante de este estudio se relaciona directamente con la edad de estos pacientes que desarrollaron estos tumores y debido a los cuales murieron; la edad de todos ellos fluctuaba entre los once y los veinticuatro años. Por lo tanto, es evidente que esta anomalía genética es la causante del aumento de la incidencia de diferentes neoplasmas letales y diferentes tipos de tumores que no necesitan de una terapia de radiación para desarrollarse.

Después de estudiar las estadísticas, el Dr. Abrahamson entregó un pronóstico excepcionalmente malo para los sobrevivientes de un retinoblastoma bilateral: el noventa por ciento de los sobrevivientes moriría eventualmente debido a nuevos cánceres.

A este respecto, es importante que todos estos somos conscientes del problema para así poder adver-

tir a los pacientes tratados por un retinoblastoma bilateral, del peligro que corren al exponerse a elementos que ayudan al desarrollo de nuevos cánceres en ellos. Se les debe aconsejar: Dejar de fumar debido al peligro que representa este vicio para el desarrollo de un carcinoma broncogénico, insistirles con respecto al daño que causa el cigarrillo, especialmente debido a que ellos son más vulnerables.

En futuros estudios sabremos si los niños que han sobrevivido al tratamiento del retinoblastoma van a aumentar la incidencia del desarrollo de nuevos cánceres en su madurez.

Es importante hacer notar que no sólo los pacientes pueden desarrollar nuevos cánceres, sino también pueden desarrollar algunos cánceres otros miembros de sus familias aunque nunca hayan tenido un retinoblastoma.

Uno de los trabajos más importantes en este tema es sin duda el del Dr. H. Gordon, quien hizo un extenso estudio en la clínica Mayo sobre los grupos familiares que padecen de retinoblastoma.

Gracias a este mencionado estudio, el Dr. Gordon ha dado a conocer importante información, en estudios genealógicos Gordon demostró que no solamente el sobreviviente de un retinoblastoma es más vulnerable al desarrollo de nuevos cánceres no oculares, sino también lo son sus parientes más cercanos.

Una de las expresiones más recientemente reconocidas del gen del retinoblastoma, es lo que se ha llamado retinoblastoma Trilateral. Se habla de retinoblastoma trilateral cuando, en asociación con un retinoblastoma bilateral se encuentra un tumor en el cerebro, generalmente localizado en la glándula Pineal, o en algunas ocasiones en ubicación paraselar. El tumor desde el punto de vista histológico parece un retinoblastoma.

También se pueden incluir dentro de los retinoblastomas trilaterales algunos casos de retinoblastomas unilaterales, cuando existe una historia familiar.

Por lo tanto con propósitos de diagnóstico se acepta tanto el compromiso bilateral como unilateral, si hay una historia familiar y su relación con tumores de la pineal o de ubicación paraselar.

El siguiente caso que les relataré se considera un ejemplo típico, se trata de un niño que fue llevado al Dr. ya que sus padres sabían que tenía una Leucocoria en su ojo izquierdo y que su visión no era buena con ese ojo en el cual se encontró un avanzado retinoblastoma. Luego de varios exámenes oftalmológicos se encontró un pequeño tumor en el ojo

derecho, y una tomografía computarizada mostró varios tumores calcificados en ambos ojos. Se hizo un completo estudio médico y una evaluación radiológica, la tomografía no mostró evidencia de tumores intracraneales ni problemas en el sistema vascular. Se hizo enucleación de un ojo y a los siete meses cuando se iba a practicar enucleación del otro ojo, el niño presentó síntomas de un tumor cerebral. El estudio demostró un tumor en las cercanías de la glándula pineal el que obstruía el paso del líquido cefalorraquídeo produciendo una hidrocefalia interna.

Al hacer la biopsia del tumor encontrado en la pineal se descubrió que su apariencia era de un retinoblastoma con múltiples rosetas. Generalmente cuando se produce la metástasis de un retinoblastoma, ésta se presenta como un tumor maligno anaplástico, neuroblástico, sin producción de rosetas Flexner Weinteresteiner. Esta es una de las razones por las que pensamos que no se trata de una metástasis, sino más bien se trataría de un cambio neuroblástico independiente. A este respecto la pregunta que surge es si se podría tratar de un Pineoblastoma. En otras palabras si podría presentarse un pineoblastoma y un retinoblastoma en un mismo niño.

Debido a que nosotros conocemos la frecuencia de presentación de estos casos en Estados Unidos es posible hacer algunas estimaciones para saber si se pueden encontrar estos dos tumores en un mismo paciente.

Hemos recolectado ocho casos de retinoblastomas trilaterales con compromiso pineal, durante trece años en Estados Unidos. Basándose en un estudio de probabilidades, se puede establecer que la presencia de un retinoblastoma y un pineoblastoma en un mismo paciente es altamente improbable. En otras palabras se trata de un retinoblastoma ectópico, que se desarrolla como otra expresión del gen del retinoblastoma. En estos tumores hemos observado diferenciación fotorreceptora, se trata de un tumor muy bien diferenciado de origen intracraneal. Esta es una de las principales razones por las que creemos que no se trata de una metástasis.

Es importante tener muy claro este concepto, ya que creemos que a pesar de ser un fenómeno recientemente conocido, en el pasado muchos patólogos lo consideraban como una simple metástasis del cerebro.

Siempre que se encuentre un pequeño tumor unilateral en el cerebro, los patólogos y radiólogos lo interpretarán como una metástasis de un retinoblastoma. Sin embargo ustedes deben pensar en la

posibilidad de que se trate de un retinoblastoma trilateral, si así fuera sería el primer caso en Latino América ya que no hay información de un retinoblastoma de este tipo en esta región, por lo tanto espero que si ustedes encuentran un retinoblastoma trilateral, me lo hagan saber.

Es por esta razón que a continuación detallaré los siguientes criterios para el diagnóstico de un retinoblastoma trilateral:

1. En primer lugar el paciente debe haber tenido un retinoblastoma bilateral a una historia familiar con antecedentes de retinoblastoma.
2. En segundo lugar debe haber un tumor de ubicación en el cerebro, que se parezca desde el punto de vista histológico a un retinoblastoma y cuya ubicación sea principalmente pineal o paraselar.
3. Finalmente no debe por ningún motivo, haber evidencia de una metástasis de un retinoblastoma.

Hace un momento atrás mencionaba la importancia de conocer estos nuevos síndromes para poder así descubrir nuevos casos y también para poder corroborar lo que digo, les proporcionaré tres buenos ejemplos:

- a) En Washington en el Hospital de niños se han descubierto tres casos en los últimos cinco años.
- b) El Dr. Simon Brownstein, uno de los médicos más destacados de nuestro programa de instrucción en "el Instituto", ha descubierto dos casos en Montreal en los últimos 5 años. Y se sabe también de otro caso que habría sido descubierto en Montreal, aunque no por el Dr. Brownstein.
- c) Otro de nuestros mejores oftalmopatólogos en Glasgow, el Dr. William Lee, ha tenido la oportunidad de descubrir dos casos.

A continuación les explicaré por qué no me gusta el utilizado término "gen del retinoblastoma". En primer lugar, la anormalidad cromosómica parece estar determinada por la ausencia de material genético normal, en el brazo largo del cromosoma trece y no por la presencia de alguna anormalidad.

En segundo lugar, esta anormalidad genética se relaciona no sólo con el desarrollo del retinoblastoma, sino también se relaciona con el desarrollo de muchos otros cánceres, como ya ha quedado dicho.

La pregunta que surge a este respecto es:

¿Qué término debiera reemplazar al término Gen del retinoblastoma, el que ha sido usado por tan largo tiempo?

En primer lugar debemos reconocer que la anormalidad genética, no es la presencia de un gen

anormal, sino más bien la ausencia de un control celular normal, lo que indudablemente se manifiesta con un argumento de la vulnerabilidad a los diferentes agentes oncogénicos, en los diferentes tejidos del cuerpo. Siendo el retinoblastoma, sin lugar a dudas, el tumor de más común desarrollo como resultado de esta vulnerabilidad.

Aún no sabemos de qué tipo de agente oncogénico se trata, no sabemos que produce el retinoblastoma en estos niños, pero sí sabemos que tienen una predisposición genética para el desarrollo de estos múltiples tumores en la retina como resultado de este agente oncogénico aún desconocido para nosotros.

Una de las últimas publicaciones a este respecto, indica que el retinoblastoma es producido por un par de genes recesivos, por lo tanto la pregunta que surge en estos días es la siguiente:

¿Cómo puede una enfermedad familiar con un patrón de transmisión dominante, caracterizarse por tumores producidos por genes recesivos?

Más tarde les entregaré la respuesta a esta pregunta, por el momento deseo que pongan atención en lo confusa que es la literatura a este respecto.

En realidad cuando se leen los últimos trabajos, se termina absolutamente confundido a menos que se tenga más de algún conocimiento, y eso es lo que yo deseo entregarles ahora, para que sepan cuales son algunos de los problemas más frecuentes que se presentan.

Hay un trabajo que se publicó hace sólo algunos meses por los Dres. Murphree y Benedict, que son dos de los más prestigiosos científicos en el campo de la genética del retinoblastoma.

Lo que ellos hacen en este trabajo es proponer distintos tipos de gen de retinoblastoma, localizados en la banda 14 del cromosoma trece.

En el retinoblastoma unilateral, ellos hablan del término "constitucional", esto quiere decir que los genotipos de las células del cuerpo en general fueron encontrados en el tumor mismo.

En los individuos normales que desarrollaron un retinoblastoma no genético, se habla de una doble dosis del gen del retinoblastoma en las células normales.

Durante los últimos años se ha hablado del gen del retinoblastoma, como si éste fuera el causante del desarrollo de un tumor, y ahora estos autores proponen el término gen del retinoblastoma, para nombrar a lo que aquellos individuos que no sufren de retinoblastoma poseen en todas las células de su cuerpo.

En los pacientes que han heredado el retinoblas-

toma de sus padres, estos autores sugieren que el paciente tiene un gen del retinoblastoma normal, pero le falta uno de los genes normales. En los pacientes con síndrome de delección trece, hay un cromosoma que tiene el gen del retinoblastoma normal y falta el otro gen alelo.

Cuando se desarrolla un tumor existe una diferencia entre la retina normal y el área de la retina donde se desarrolla el tumor, a saber, en el área donde se desarrolla el tumor las células no poseen el gen ya mencionado del retinoblastoma. En resumen en 1984, los Drs. Murphree y Benedict emitieron un nuevo concepto, que consiste básicamente en que el gen del retinoblastoma no es el causante directo de los tumores, sino por el contrario es el encargado de evitar e inhibir el desarrollo de tumores y que este gen que sería normal y que es el llamado gen del retinoblastoma, que se encuentra localizado en la banda 14 del brazo largo del cromosoma trece (13 q 14) se comporta sin lugar a dudas como un gen dominante.

Es decir, el gen mutante, inactivo o ausente, que es de carácter recesivo, predispone al desarrollo de tumores, y cuando una célula porta una mutación y/o está incompleta o si ambas situaciones se dan simultáneamente, se produce una transformación maligna.

Por lo tanto las células del tumor son homocigotas con respecto a la pérdida de función del gen del retinoblastoma.

Los Drs. Murphree y Benedict sugieren los siguientes símbolos para designar los tipos de genes que veremos:

- a) + R., la "R" mayúscula significa que es de carácter dominante, y el signo (+), indica la actividad positiva para detener el desarrollo de tumores.
- b) La "r" significa que es de carácter recesivo.
- c) El signo (-), significa que no es activo para detener el desarrollo de tumores.
- d) El signo (-), cuando está solo se usa para indicar el gen que se encuentra ausente (Síndrome de delección trece, 13q⁻).

Basándose en estas posibilidades se pueden encontrar los diferentes Fenotipos y Genotipos. Yo sugeriría que para evitar las confusiones que suelen presentarse en relación al término "gen del retinoblastoma", evitemos su empleo, ya que los Genetistas le asignan a este término un significado absolutamente distinto al que se le ha dado en el pasado.

Es importante que recordemos que la presencia de una función normal de este gen, protegería even-

tualmente al individuo, en lugar, como se pensaba, de causarle tumores.

Por lo tanto mi sugerencia es que designemos al gen protector normal, con la sigla "+P." (Cuadro 1). Donde la "p" mayúscula, significa protección o prevención de la formación de tumores. Y el signo (+) significa que es activo en la prevención del desarrollo de tumores.

CUADRO I
Retinoblastoma
Posibilidades genotípicas

1. Células somáticas de sujetos normales y pacientes con retinoblastoma no hereditario.	P/P
2. Células somáticas de pacientes con retinoblastoma hereditario.	P/p
3. Células somáticas de pacientes con Síndrome 13q ⁻ (delección cromosoma 13).	P/-
4. Células tumorales de retinoblastoma (dependiendo del tipo de retinoblastoma)	p/p p/- -/-

Para designar el gen mutante recesivo, debemos emplear el símbolo "-p", en el que la "p" significa que es de carácter recesivo, y el signo (-) indica que es un gen inactivo en la prevención del desarrollo de tumores.

Si se observan las células del cuerpo, tanto sea de personas absolutamente normales, como de personas que padecen de retinoblastoma, cuyo origen no ha sido hereditario, se descubre una doble cantidad de "P".

En otras palabras el gen protector normal, se encuentra presente en ambos pares de cromosomas.

Los pacientes que son portadores o tienen un retinoblastoma hereditario son heterocigotos, vale decir que poseen un gen protector activo y también un gen recesivo inactivo para la prevención de tumores.

Los pacientes son Síndrome de delección trece, poseen un gen protector normal y no poseen el otro gen.

Dependiendo de estas tres distintas situaciones, se puede producir el desarrollo de un tumor.

Se puede ser homocigoto, en el gen que es recesivo inactivo, se puede tener un gen inactivo o puede darse que falte, ya sea uno de los genes o en algunas ocasiones pueden faltar ambos genes. Todo lo anteriormente expuesto se relaciona con la famosa hipótesis de Knudson.

Knudson, como ustedes bien saben, sugirió la existencia de dos eventos genéticos que afectan a una célula determinada para transformarla en una célula maligna.

En el caso de los retinoblastomas no heredados genéticamente, estos dos eventos mencionados ocurren antes de la concepción o por lo menos antes del nacimiento, y los dos afectan a la misma célula retinal, de la siguiente manera:

- a) un evento afecta a uno de los genes
- b) y luego el otro evento afecta al otro gen

Produciendo así la aparición de un retinoblastoma.

En el caso de los retinoblastomas determinados genéticamente, los individuos son de carácter hete-

rocigotos en todas las células de su cuerpo, tienen un gen activo y otro que no lo es, por lo tanto requieren solamente del segundo evento para desarrollar un retinoblastoma.

Lo mismo ocurre con los individuos que sufren del Síndrome de delección trece, como les falta un cromosoma genético anterior, con sólo la participación de uno de los eventos genéticos, el gen activo es capaz de transformarse en inactivo.

Con esta exposición he intentado entregarles un conocimiento básico sobre la genética del retinoblastoma.

Dr. Lorenz Zimmerman M.D.
Armed Forces Institute of Pathology
Washington D.C. 20306
USA

PERSISTENCIA DE VITREO PRIMARIO HIPERPLASTICO ASPECTOS GERAIS E CORRELAÇÕES CLINOCO-PATOLOGICAS*

MARCELLO L. DE AZEVEDO, M.D. **

Malformações oculares com manutenção de estruturas embrionárias na camara vitrea já eram conhecidas há muito tempo, variando a nomenclatura conforme os autores. Em 1955, Reese (7) ao pronunciar a XI Jackson Memorial Lecture, sistematizou o estudo sobre tais embriopatias, chamando-as "Persistencia de Vitreo Primário Hiperplástico". Trata-se de malformação ocular na qual a tunica vascular do cristalino se hiperplasia em tecido fibro-vascular, associando-se à permanência da arteria hialoide ou seus remanescimentos, como a papila de Bergmeister, estrutura glial envolvendo a entrada da arteria hialoide na papila do nervo optico.

Caracteres gerais

Epidemiologia: não há estatísticas sobre a frequência da Persistencia de Vitreo Primário Hiperplástico. Sendo uma das nosologias causadoras de leucocoria, uma avaliação indireta poderá ser levantada através das suas causas mais frequentes. Shields (8) em 76 casos de leucocoria, verificou em 15 casos tratar-se de Persistencia de Vitreo Primário Hiperplástico, ou seja, 20,0% e Howard e Ellsworth (4) em 265 casos de leucocoria, 51 eram Persistencia de Vitreo Primário Hiperplástico (19,2%).

Hereditariedade: não foi constatada herança como fator causal. A historia familiar é negativa para malformações desse tipo.

Idade: observa-se a malformação sempre em crianças nascidas a termo, na maioria dos casos já nos primeiros dias de vida, e causando leucocoria. Nessa fase o cristalino ainda mantém a transparência, e a fundoscopia revela a massa fibro-vascular retrocristalineana, que não será confundida com a

fibroplasia retrolental, que incide em crianças prematuras submetidas à oxigenioterapia. Os pais observam muito cedo que o olho afetado parece menor do que o contralateral. Entretanto, surgindo precocemente complicações glaucomatosas secundárias, poderá instalar-se uma megalocornea ou mesmo um megalogloblo.

Aspectos oculares

Historico: a malformação foi descrita com diferentes designações: Persistencia e Espessamento da Membrana Fibrovascular Posterior do Cristalino; Tunica Vasculosa Lentis Persistens; Arteria Hialoide Persistente Espessada com Alterações Secundárias; Pseudofacia Fibrosa; Retrofibroplasia do Cristalino. A proposta de Reese (7) foi a mais condizente com a malformação, definindo a persistencia de todos os elementos que compõem o vitreo primário.

Embriologia: para a compreensão exata de uma malformação congênita, uma revisão embriológica das estruturas envolvidas é obrigatória. Resumidamente, eis a sequência: o neuroectoderma forma as fossetas ópticas que evoluem para originar as vesículas ópticas, as quais invaginam-se sobre si mesmas para formar o calice óptico com a fissura embrionária, cujo fechamento prepara o caminho para o desenvolvimento final da retina, durante a 5ª e 6ª semanas pós-fertilização. Através a fissura embrionária, o mesoderma paraxial, inicialmente apenas vasoformativo, dá origem à arteria hialoide e suas ramificações dentro do calice óptico. Somando-se a esse sistema hialoide, uma delicada rede de fibrilas também originárias do mesoderma, forma o vitreo primário, que preenche todo o espaço interno do calice óptico durante os três primeiros meses de desenvolvimento. O vitreo primário é pois inteiramente de origem mesodermal. Em seguida, a partir de 3º mês, as camadas neuroblásticas que revestem a superfície interna do calice óptico prosseguem a

*IV Curso Panamericano de Patologia Ocular, Santiago.

**Professor Assistente de Oftalmologia. Diretor do Laboratorio de Patologia Ocular, Faculdade de Medicina, Univ. de São Paulo, Brasil.

sua diferenciação para formar a retina, enquanto todas as estruturas de sustentação e os vasos hialoides iniciam a involução rápida, como que comprimidos pela formação do vítreo secundário, inteiramente avascular e de origem neuroectodermal. Como resíduo dessas estruturas involuídas, restam apenas o canal de Cloquet contendo restos da artéria hialoide fibrosada. O manguito glial que envolvia a artéria hialoide em sua penetração na papila poderá persistir como anomalia congênita, constituindo a papila de Bermeister. Quaisquer influências que impeçam a involução do vítreo primário (anoxia, desnutrição, infecções bacterianas ou viroticas, toxoplasmose, etc.), levarão ao desenvolvimento de anomalias anatómicas ou funcionais congênitas.

Aspectos clínico-patológicos

Sinais e Sintomas: na Persistência de Vitreo Primário Hiperplástico os sinais predominam sobre os sintomas, pois sendo malformação congênita detectável primordialmente em recém-nascidos, a subjetividade sintomatológica será escassa. A leucocoria constitui o sinal mais saliente. Associada a uma microftalmia, reforça o quadro, afastando um retinoblastoma, que nunca ocorre com microftalmia. Lembrar entretanto que Hadad, Font e Reeser (3) em uma revisão de 62 casos de Persistência de Vitreo Primário Hiperplástico verificaram a ocorrência de microftalmia em 61%, normoftalmia em 13% e bftalmia em 26% dos casos. A leucocoria resulta da massa hiperplásica fibro-vascular retrolental, evoluída a partir da persistência da túnica vascularosa lenticis associada à persistência do sistema vascular hialoide. Os processos ciliares são tracionados pela massa fibrosa retrolental, tornando-se visíveis na área pupilar em midríase.

Caso 1. NSA, 3 anos, masculino. Período de seguimento: 1965 a 1973. Apresentava leucocoria e hipertensão intraocular. Submetida a duas cirurgias anti-glaucomatosas. OD enucleado em 1973. Diâmetros oculares: 31 × 28 mm. Cornea, 16 mm. Biseccção vertical do globo para macroscopia. Uma das calotas mostra formação membranacea de aspecto filiforme que se dirige desde a papila até a cortex posterior do cristalino. Processos ciliares tracionados para a área pupilar. Figs. 1, 2 e 3.

A retina participa no processo formando bandas filamentosas por proliferação das células de Müller, podendo tracionar e descolar a retina. Uma alteração significativa é a deiscência da capsula posterior do cristalino. Através dela, tecido fibroso e vasos

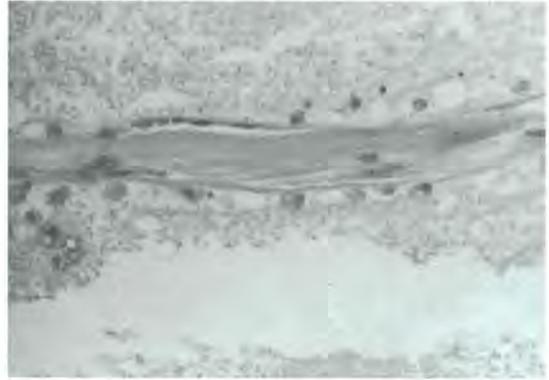


Fig. 1. Caso 1. Aspecto parcial do tronco da artéria hialoide envolvida pelo vítreo primário e mostrando células hematopoiéticas imaturas na periferia da parede.

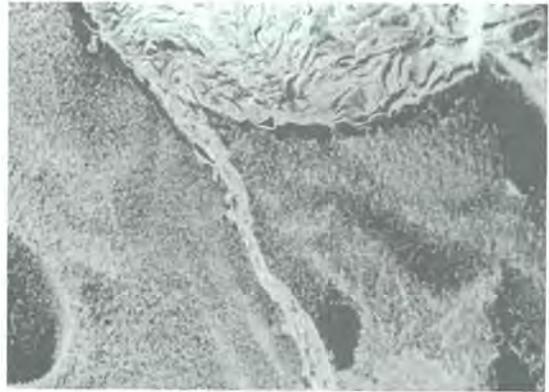


Fig. 2. Caso 1. Aspecto da massa fibrovascular no polo posterior do cristalino, vendo-se a artéria hialoide atingindo e penetrando a referida massa hiperplasiada.



Fig. 3. Caso 1. Processos ciliares tracionados por fibras densas resultantes da membrana hiperplástica do vítreo primário persistente.



Fig. 4. Caso 2. globo biseccionado verticalmente. A calota da esquerda mostra a papila de Bergmeister. A calota direita mostra a arteria hialoide prolongando-se até a massa fibrovascular hiperplastica, que se estende a ambos os lados do corpo ciliar.



Fig. 5. Caso 2. Houve deiscencia da capsula posterior do cristalino com penetração da hiperplasia fibrovascular até a capsula anterior, causando um anel de Sömmerring. Notar o enrugamento da capsula anterior.

penetram a cortical, causando uma hiperplasia do epitelio cristalineano que avança para a região posterior do órgão e muitas vezes prolifera nas margens do tecido fibrovascular invasivo, bipartindo o cristalino e formando um anel de Sömmerring. A capsula anterior enrugase intensamente com a perda da tensão intracristalineana causada pela ruptura posterior. Algumas vezes não há deiscencia de capsula posterior, mas sim uma liquefação das fibras corticais do cristalino, com retração de toda a capsula.

Caso 2. MHA, 3 meses, masculino. Leucocoria desde o nascimento, em OE. Fundoscopia mostrava

tecido fibrovascular atrás do cristalino. Enucleado com suspeita de retinoblastoma. Diametros oculares: 23 × 23 mm. Ausencia de tumor intraocular. As calotas mostraram papila de Bergmeister que se prolongava como um filete até massa fibrotica retrocristalineana. Cristalino aparentemente calcificado. Figs. 4 e 5.

Sendo o vitreo primário de origem mesodermal, não causa surpresa o aparecimento em alguns casos de Persistencia de Vitreo Primario Hiperplastico de tecidos heteroplasticos mesodermis. Font e cols. (2) encontraram tecido gorduroso intracristalineano (pseudo-facia lipomatosa) 10 vezes em uma casuística de 47 casos. O descolamento da retina é frequente pela proliferação de tecido glial a partir das celulas de Müller, fato muito bem analisado por Manschot (6). Glaucoma secundário por bloqueio pupilar constitui a maior causa de cegueira em olhos com a malformação descrita de longa evolução. O glaucoma resulta ou da intumescencia exagerada do cristalino, lesado em sua face posterior pela fibrose do vitreo primario persistente, ou pelo deslocamento anterior do cristalino, com bloqueio do angulo.

Tambem a presença de pilares irido-corneanos resultantes de uma disgenesia mesodermal da camara anterior poderão causar um glaucoma secundário. Nesses casos, um paradoxal buftalmo poderá ocorrer, como no Caso 1. A associação de Vitreo Primário Hiperplastico com retinoblastoma foi denunciada por Irvine e cols. (5) pela primeira vez na literatura. Azevedo (1), analisando 69 olhos enucleados por retinoblastoma no periodo de 1970 a 1984, verificou a concomitancia de malformações congenitas em sete casos (10,1%), dos quais três apresentavam Persistencia de Vitreo Primário Hiperplastico.

Diagnostico diferencial: deverá ser feito com todas as causas de leucocoria. Assim, serão lembradas a catarata congenita, a trisomia 13/15, a fibroplasia retrolental, o retinoblastoma, a molestia de Coats, a molestia de Norrie. François (9) em excelente trabalho, analisa todas estas possibilidades.

Tratamento: cirurgico, com excisão da membrana hiperplastica por vitreofago e facectomia por via posterior. A cirurgia deverá obedecer às seguintes condições: 1 - micro - ftalmo discreto. 2 - função visual util. 3 - normalidade dos reflexos pupilares. 4 - catarata densa com aspiração das massas. 5 - avaliação da tração dos processos ciliares: muito intensa, maiores cuidados ou não operar. 6 - verificar a existencia de disgenesias mesodermis da camara anterior.

SUMARIO

O Autor apresenta uma dissertação sobre Persistência de Vitreo Primário Hiperplástico, enfatizando correlações clinico-patológicas através de dois casos com as respectivas microfotografias de cortes histopatológicos.

BIBLIOGRAFIA

1. **Azevedo M.L.:** Retinoblastoma e Malformações Congenitas Oculares. Apresentado à Reunião Internacional da Soc. Bras. Retina e Vitreo. Abril, 1984.
2. **Font R.L., Yanoff M., Zimmerman L.E.:** Intraocular adipose tissue and PHPV. Arch. Ophth., 82: 43-45, 1969.
3. **Hadad R., Font R.L., Reeser F.:** Persistence of Hyperplastic Primary Vitreous. A clinicopathologic study of 62 cases and review of Litterature. Surv. Ophth., 23: 123-134, 1978.
4. **Howard G.M., Ellsworth R.M.:** Differential diagnosis of retinoblastoma: a statistical survey of 500 children. Relative frequency of the lesions which simulate retinoblastoma. Am. Jour. Ophth., 60: 610-618, 1965.
5. **Irvine A.R., Albert D.M., Sang D.N.:** Retinal neoplasia and dysplasia. II. Retinoblastoma occurring with persistence and hyperplasia of primary vitreous. Invest. Ophth. Visual Sci., 16: 403-407, 1977.
6. **Manshot W.A.:** Persistence of hyperplastic primary vitreous. Arch. Ophth., 59: 188-203, 1958.
7. **Reese A.B.:** Persistence of hyperplastic primary vitreous. XI Jackson Memorial Lecture. Trans. Am. Acad. Ophth. Otol., 59: 271-286, 1955.
8. **Shields J.A.:** Diagnosis and Management of Intraocular Tumors. The C.V. Mosby Co., St. Louis, 1983, p. 506.
9. **François J.:** Neonatal or juvenile leucocoria. Ophthalmologica, 179: 129-141, 1979.

Prof. Marcello L. de Azevedo M.D.
 Director Laboratorio Patología Ocular
 Facultad de Medicina
 Universidad de São Paulo
 Brasil

QUERATITIS POR ACANTHAMOEBA*

DR. RAMÓN FONT**

INTRODUCCION

Es un gran placer y un verdadero honor para mí, volver a visitar Chile. El año 1982 visité Santiago de Chile. En esa época el Dr. Rojas era Presidente de la Sociedad Chilena de Oftalmología y tenemos recuerdos muy agradables de nuestra visita, tanto mi señora como yo.

Quiero dar las gracias al Dr. Hernán Valenzuela y al Dr. Juan Verdaguer por su gentileza al invitarnos a participar en el IV Curso de Patología Ocular en Latinoamérica.

Una cosa que me ha impresionado siempre que he visitado Chile es el entusiasmo tan grande que tienen los chilenos; es algo verdaderamente contagioso.

En la época en que yo los visité y di conferencias como profesor en 5 países de Latinoamérica, siempre me llamó la atención que el Salón de Conferencias estaba siempre lleno hasta el último día; eran 5 horas de Conferencias y nunca noté que el Salón estuviera vacío, siempre había gente para llenarlo.

Quiero que me disculpen, hoy yo tengo una Conferencia que en consideración a mi estimado amigo y maestro el Dr. Zimmerman, con quien trabajé desde el año 1964 a 1979 en el Instituto de las Fuerzas Armadas de Patología en Washington, quiero hacerlo en inglés. Lo ideal sería que lo hiciera en español pero tengo entendido que todos los chilenos hablan y entienden el inglés.

CONFERENCIA

Primero me gustaría explicar que la infección por Acanthamoeba es una nueva enfermedad en Latinoamérica. De hecho hasta donde yo sé por mi

trabajo de registro computacional, hasta 1984 no se ha descubierto ningún caso de Acanthamoeba en Centroamérica ni Sudamérica.

Mi propósito hoy día es introducirlos en el tema de la Acanthamoeba, una enfermedad en la que me he interesado durante los últimos dos años y medio. A través del conocimiento de esta enfermedad hoy en día se pueden reconocer y prevenir las distintas manifestaciones de la enfermedad y en especial enfatizar algunos de los métodos más importantes de diagnóstico y tratamiento de la Acanthamoeba en la forma más exacta. Finalmente me referiré a un problema que no ha podido ser resuelto y es que no existe ninguna terapia ni droga que pueda controlar ni acabar con esta ameba.

Antes de comenzar me gustaría señalar la propiedad de ubicuidad que poseen estas amebas, están en todas partes. Esta clase de ameba se puede encontrar en las piscinas, también se han encontrado cultivos de Acanthamoeba en lagos a través de todo Florida, en Carolina del Sur, en Texas.

He tenido la oportunidad de participar en los dos últimos congresos internacionales de Acanthamoeba.

En ambas ocasiones asistieron representantes de 28 países del mundo entre ellos Australia, Nueva Zelanda, Bélgica, Holanda, Alemania e Inglaterra.

Pude apreciar un interés de parte de todos los participantes en relación con el tema de Acanthamoeba. De hecho han realizado estudios, tomando muestras de agua en Florida, cerca de Orlando, tanto de la superficie como de las profundidades y en todas ellas se encontró Acanthamoeba. Estos estudios corroboraron la presencia de este tipo de ameba en todos los lagos de Carolina del Norte y Texas. Me atrevería a decir que, en general, esta es una enfermedad que afecta prácticamente a todos los países del mundo. Por todo esto es difícil explicarse por qué no se ha reconocido ningún caso de Acanthamoeba en Sudamérica.

A continuación entraré de lleno en el tema de

*Presentado en el IV Curso Panamericano de Patología Ocular.

**Cullen Eye Institute, Baylor College of Medicine Houston - Texas - U.S.A.

hoy. Primero deseo destacar la condición de ubicuidad de la *Acanthamoeba*. De acuerdo con lo mencionado anteriormente este tipo de ameba se encuentra presente en el agua, suelo y lagos e incluso en las piscinas. Existen muestras de especies tomadas en todo el mundo. La *Naegleria* es una ameba que causa una enfermedad fatal, con un período de incubación extremadamente corto. Esta infección puede afectar a individuos completamente sanos y ocasionar finalmente la muerte debido a una meningoencefalitis necrotizante. La *Naegleria* es una ameba resistente al calor, abunda especialmente en los meses de julio y agosto y resiste fácilmente los 45 grados centígrados. No se han detectado casos en que la *Naegleria* afecte en forma directa la córnea, así como tampoco a otras estructuras intraoculares.

En los últimos tres años hemos tenido dos casos fatales causados por encefalitis maligna debidas a la *Naegleria* en Texas. El primer caso fatal fue el de una mujer de 37 años de edad que se encontraba embarazada y se bañó en el lago Livingstone; siete días más tarde falleció. El progreso de la enfermedad fue muy rápido y ésta no alcanzó a ser diagnosticada a tiempo. Posteriormente, la autopsia mostró que el cerebelo estaba lleno de protozoos de *Naegleria*.

Con respecto a la *Acanthamoeba* me gustaría destacar que el período de incubación no está bien definido, pero se cree que es superior a los diez días y en ningún caso tan corto como el de la *Naegleria*. Por lo menos, en algunos casos la infección aparece en el cerebro. Sin embargo, la inoculación directa de la córnea debida a la abrasión de la misma, ya sea por el uso de lentes de contacto blandos o pequeñas erosiones, explica algunos casos de queratitis por *Acanthamoeba*. En lugar de ser hemorrágica y necrotizante es crónica y granulomatosa.

Con respecto al tamaño de esta ameba, éste varía entre 10 y 15 micrones siendo 12 micrones el promedio. En la literatura figuran hasta 1982 aproximadamente 250 casos de *Naegleria* en el mundo y solamente 30 casos de *Acanthamoeba* en los Estados Unidos. A este respecto es difícil hacer análisis estadísticos debido a que constantemente se detectan nuevos casos en los Estados Unidos. El último caso de *Acanthamoeba* corresponde a un paciente del Dr. Jones.

Aproximadamente un 99,9% de las infecciones oculares por *Acanthamoeba* comprometen la córnea. El caso del Dr. Jones es el único con necrosis del cuerpo ciliar. Se trata de un joven mexicano que tuvo conjuntivitis, laringitis y faringitis y presentó

síntomas de irritación meníngea, desarrollando una meningoencefalitis. Este caso fue presentado por el Dr. Burian durante un Meeting sobre esta patología en Washington.

Hemos desarrollado un modelo animal de queratitis por *Acanthamoeba* en equipo. Durante los primeros seis meses tratamos todos los métodos imaginables. Inyectamos *Acanthamoeba* en la córnea de los conejos y 24 horas más tarde, encontramos la córnea limpia. Era como si la ameba hubiera desaparecido; probablemente ingresó a la circulación sistémica. Finalmente, desarrollamos un método que produce una enfermedad que creemos es idéntica o muy similar a la enfermedad humana. En este método usamos 20 conejos albinos y pigmentados, cuyo peso promedio era de 2,5 Kgs. Descubrimos por accidente que usando inyecciones conjuntivales de esteroides (usamos Decadrón, 1 miligramo) durante tres días consecutivos, se nos facilitaba la investigación.

Con la ayuda de Mary Robinson comenzamos un trabajo en serie. Después de usar Decadrón inyectamos 0,15 ml de un líquido neutro que contenía *Acanthamoeba*. Luego aislamos a un grupo de conejos en una cámara y vimos que en el día 20 la relación de tamaño de los protozoos era alrededor de 6 veces mayor. Me parece importante destacar que en el curso de esta investigación, a partir del cuarto día continuamos poniendo inyecciones subconjuntivales de esteroides día por medio y observamos a los conejos a diario.

La siguiente etapa de nuestra investigación fue clasificar a estos animales en cuatro grupos de seis.

En el grupo número uno pusimos en forma automática a aquellos conejos en los que observamos una perforación de la córnea, debido a que al final del segundo día nos dimos cuenta que éstos también mostraban infección secundaria.

Los conejos del grupo número uno fueron sacrificados el día siete, los del grupo tres fueron sacrificados el día catorce después de dos semanas y los del grupo cuatro el día 21 después de tres semanas. Durante toda la investigación tomamos fotografías en diferentes etapas y en diferentes intervalos de la enfermedad, y luego los animales fueron sacrificados por medio de inyecciones intracardíacas. Inmediatamente después pudimos observar un engrosamiento de la córnea en el limbo. La córnea fue bisectada y la mitad de la muestra fue examinada en el microscopio con fluoresceína. Con la otra mitad usamos una técnica muy avanzada que consiste en hacer una mezcla bajo condiciones asépticas e

inocular esta materia en agar-sangre que contiene *Escherichia coli* muertos.

Lo que quisimos lograr después de esta larga investigación con animales fue comparar algunos de los aspectos clínicos con los nuestros histopatológicos estudiados bajo el microscopio y la prueba de fluoresceína en relación con las observaciones hechas en casos humanos de queratitis por acantamoeba. Estos casos hasta julio de 1984 sumaban un total de treinta.

Existen algunos métodos para distinguir la *Acanthamoeba castellanii* de la polyphaga y de las otras 20 variedades de *Acanthamoeba* que existen. Se sabe en la actualidad que el tipo más común es la *Acanthamoeba castellanii* seguida por la *Acanthamoeba polyphaga*.

Con respecto a las aplicaciones prácticas de este modelo animal, me gustaría destacar tres aspectos importantes. Primero, se puede aprender más acerca de los mecanismos patogénicos intrínsecos de la enfermedad en queratitis por ameba en casos humanos, condición que puede llevar a la ceguera, perforación corneal, endoftalmítis y a menudo requieren de una queratoplastia penetrante. En segundo lugar, creo que hemos progresado en forma significativa en el desarrollo de métodos de diagnóstico de infecciones por *Acanthamoeba*. Por último, me gustaría destacar que hay un área en la cual necesitamos mejorar nuestro conocimiento y comprensión y ésta es la de las drogas que es en lo que hemos estado trabajando en vitro últimamente. Necesitamos encontrar una droga que pueda controlar y curar la enfermedad sin el uso de cirugía. Existen muchas drogas en el mercado, entre éstas el Ketoconazol, Miconazol y otras que han sido usadas pero hasta el momento no hay ninguna droga efectiva que pueda controlar la enfermedad.

En nuestra investigación in vitro con animales probamos estas drogas pero no obtuvimos resultados positivos y aún queda mucho por investigar acerca de la terapia y manejo de las infecciones por *Acanthamoeba*.

En los próximos minutos me gustaría mostrarles algunas de las formas clínicas en que se presenta esta enfermedad porque me parece importante enfatizar los métodos de diagnóstico.

El primer caso corresponde a un paciente que vive en West Palm Beach. Se trata de un profesor de biología de 65 años de edad cuyo hobby favorito era jugar golf. Dedicaba mucho tiempo a practicar este deporte en Florida y luego comenzó a desarrollar una queratitis estromal. Fue entonces cuando acudió a Bascom Palmer Eye Institute de Miami y la

impresión inicial fue que se trataba de un caso típico de queratitis herpética. Durante tres meses se hicieron exhaustivos exámenes para buscar el virus causante de la enfermedad, pero los resultados fueron negativos. Finalmente y debido al fuerte dolor que sufría el paciente, el ojo tuvo que ser enucleado.

Los médicos decidieron hacer una evisceración, extrajeron la córnea y la entregaron al patólogo, quien examinó una parte de la córnea y dijo que aún no podía determinar si se trataba de una queratitis crónica o aguda.

Como el patólogo sabía que yo estaba interesado en todo lo relacionado con la *Acanthamoeba*, me envió una muestra corneal y el contenido intraocular eviscerado. En la muestra pude observar una queratitis necrotizante aguda.

Avalados por nuestra experiencia podemos decir que en este caso hay quistes de *Acanthamoeba* debido a que se puede observar un protoplasma necrótico y la pared interna está muy cerca de la externa. Por lo tanto, estoy absolutamente seguro que hay quistes necróticos de *Acanthamoeba*.

Al hacer una prueba de tinción vemos que la pared de la ameba se tiñe, no así los quistes necróticos. Además se puede hacer el test de fluoresceína y clasificar los tipos de *Acanthamoeba*.

A continuación les relataré un caso muy interesante que ocurrió en Los Angeles. El paciente comenzó a desarrollar una queratitis estromal con una opacidad en forma de anillo; además, presentó un defecto epitelial.

En un comienzo se pensó que se trataba de una queratitis herpética. Se llevaron a cabo estudios para comprobar si correspondía a un herpes simple, y los resultados fueron negativos.

Se le practicó al paciente un trasplante corneal. El patólogo no descubrió presencia de *Acanthamoeba*. La lesión reapareció a los pocos meses y se efectuó un segundo trasplante corneal penetrante.

Cuando se hizo un estudio de la segunda muestra de queratitis pudimos observar la presencia de *Acanthamoeba* al igual que en la primera muestra. Para nosotros fue muy fácil hacer el diagnóstico, pero para las personas que no conocen a fondo la *Acanthamoeba* no es fácil reconocer su existencia. Es por esto que creo que deben existir casos de *Acanthamoeba* en Sudamérica, lo que ocurre es que no se han detectado. Es por esta razón que estoy dando mi conferencia sobre este tema.

El siguiente caso es muy interesante desde el punto de vista epidemiológico. Se trata de un paciente de California que tenía un jacuzzi y solía bañarse en él con la cabeza bajo el agua. La tempe-

ratura en un jacuzzi puede llegar hasta los 95 a 100 grados Fahrenheit, es decir, alrededor de 40 grados Celsius. La ameba es resistente al calor, por lo tanto puede crecer y proliferar en agua caliente. Y esto fue lo que hizo que el paciente desarrollara una queratitis por *Acanthamoeba*.

Para terminar mi conferencia de hoy, me gustaría comentarles que con respecto al diagnóstico, la biopsia corneal ha sido útil en diversos casos. En seis de ellos, en los que no se sospechaba la presencia de *Acanthamoeba*, se practicó una queratoplastía. En cuatro casos los ojos tuvieron que ser enucleados o eviscerados. En Texas han sido reportados seis o siete casos, en Nueva York dos, tres en

Inglaterra. Por mi parte, espero que ustedes informen en un futuro próximo casos en Sudamérica. Con este fin he tratado durante mi conferencia de darles a conocer los aspectos más importantes desde el punto de vista clínico de la enfermedad.

Finalmente, me gustaría destacar la importancia del descubrimiento de casos de *Acanthamoeba* en Latinoamérica. Para ello, los clínicos deben tener siempre in mente esta posibilidad. Muchas gracias.

Dr. Ramón Font.
Cullen Eye Institute
Baylor College of Medicine
Houston - Texas, USA

TUMORES DA PÁLPEBRA: NEOPLASIAS BENIGNAS E LESÕES PSEUDO-NEOPLÁSICAS

BURNIER JR., M.¹; BELFORT JR., R.²;
RIGUEIRO, M.P.³; MONTEZZO, L.C.³; CHIFERI JR., V.⁴

1. INTRODUÇÃO

Considerando que, do ponto de vista clínico, muitas lesões neoplásicas e pseudo-neoplásicas de pálpebra são confundíveis, torna-se indispensável o auxílio do exame anátomo-patológico para estabelecer o correcto diagnóstico e com isto beneficiar o doente em seu tratamento. Contudo, este diagnóstico esbarra com um problema: o de classificar as lesões não mais segundo um critério clínico-oftalmológico como ainda se encontra na literatura, mas conforme o critério dos processos patológicos gerais empregado pelo anatomopatologista.

Realmente, o uso de nomenclatura que foge a estes critérios traz confusão, como aliás foi assinalado por Beck & Jensen (1978) em estudo clínico-patológico realizado em 300 casos de neoplasias e lesões pseudo-neoplásicas oculares consecutivas. Daí o fato de insistirmos em aplicar, sempre que possível, às lesões de pálpebra um critério anatomopatológico geral, o que segundo consta, parece ser inédito na literatura corrente. Essa aplicação de critério anatomopatológico geral para classificar as lesões da pálpebra constitui o principal motivo deste trabalho.

Resta salientar que só foi possível colocar tal critério em prática graças à criação do Registro

Brasileiro de Patologia Ocular, de onde aliás procede todo o material deste trabalho.

De posse deste material, procurou-se traçar objetivos como segue:

1. Adaptar uma nomenclatura para neoplasias baseada na histogênese e no comportamento geral dos tumores a fim de evitar discordâncias entre os clínicos, cirurgiões e anatomopatologistas.

2. Dentro do mesmo pensamento, classificar as lesões pseudo-neoplásicas em inflamatórias ou não inflamatórias.

3. Separar através de critérios histológicos, limites nítidos entre as lesões malignas, benignas e pseudo-neoplásicas.

4. Aplicar técnicas histológicas modernas como a imunoperoxidase além da microscopia eletrônica, sempre que necessário.

5. Estabelecer uma estatística das lesões neoplásicas e pseudo-neoplásicas da pálpebra que possa ser utilizada facilmente na prática, em nosso meio.

6. Sempre que possível, neste material estudado, correlacionar os dados clínicos de localização, tamanho do tumor e exame macroscópico, com os achados histológicos.

Como o anatomopatologista geral não está bem familiarizado com a histologia normal da pálpebra, é conveniente tecer algumas considerações sobre a mesma, o que facilitará a compreensão das lesões e principalmente a sua interpretação histogenética, dentro dos processos patológicos gerais, os quais compreendem:

1. Alterações degenerativas.
2. Alterações circulatórias.
3. Inflamação.
4. Alterações do crescimento e desenvolvimento.
5. Neoplasias.

¹Prof. Adjunto - Doutor e Chefe do Departamento de Anatomia Patológica - Escola Paulista de Medicina.

²Prof. Adjunto - Doutor - Disciplina de Oftalmologia - Escola Paulista de Medicina.

³Médicos Residentes - Departamento de Anatomia Patológica - Escola Paulista de Medicina.

⁴Acadêmico Estagiário, Patologia Ocular - Departamento de Anatomia Patológica - Escola Paulista de Medicina.

Trabalho realizado no Registro Brasileiro de Patologia Ocular, Disciplina de Oftalmologia e Departamento de Anatomia Patológica da Escola Paulista de Medicina.

1.1. Histologia da pálpebra

As pálpebras superiores e inferiores, embora de constituição histológicas e comportamento patológico semelhante, apresentam diferenças anatômicas particulares. Essas diferenças já foram salientadas por Berke (1955), Lever (1967) e Zimmerman (1962).

Cada pálpebra é composta por 4 folhetos: a conjuntiva palpebral forma a camada mais interna enquanto a pele constitui a camada mais externa. Entre estas duas há uma camada muscular superficial (orbicularis oculi) e a camada tarsal profunda. Considerando a pálpebra superior a inserção do músculo de Müller e do elevador da pálpebra superior colaboram na formação da camada muscular. A junção entre a pele e a conjuntiva está localizada próxima à borda posterior da margem palpebral em posição posterior à abertura dos ductos das glândulas de Meibomius.

O sulco pigmentado (linha cinza), que se estende por toda a pálpebra é que serve como marco de divisão cirúrgica constituindo assim duas camadas, uma anterior formada por pele e músculo orbicular e uma posterior composta pelo tarso e pela conjuntiva. A pele da pálpebra, notadamente nos indivíduos jovens, é bastante delgada e o tecido celular subcutâneo bastante delicado. Do ponto de vista histológico a epiderme apresenta dois tipos celulares distintos, os queratinócitos e as células dendríticas.

Os queratinócitos diferem das células dendríticas porque possuem pontes intercelulares e grande quantidade de citoplasma, facilmente corado. Os queratinócitos e a sua diferenciação - células queratinizadas - estão colocados em quatro camadas: a camada basal, a camada de células espinhosas, a camada granular e a camada córnea.

Em algumas regiões como a palma da mão e a planta dos pés, a epiderme apresenta uma camada adicional, o estrato lucidum, raramente encontrado quando se examina a pele palpebral. A camada basal da epiderme está firmemente aderida ao derma subjacente. As células são colunares e se dispõem perpendicularmente, apresentando citoplasma basófilo e núcleos alongados ou ovais. Estas células fazem conexão entre si através de pontes intercelulares. Fazem conexão também com as células da camada superior.

A transição entre as células basais e o tecido conjuntivo do derma subjacente constitui a membrana basal, especialmente corada pelo método do PAS. A quantidade de melanina presente na camada basal é que, em última análise, confere aos

indivíduos a cor da pele. Na epiderme humana normal palpebral é freqüente o encontro de figuras de mitose que representam a divisão celular.

As figuras de mitose são mais freqüentes nos locais onde há maior descamação de pele e proliferação das células das camadas mais profundas.

O tempo médio que, na pele humana, uma célula da camada basal leva para ser incorporada na camada granular varia entre 36 e 42 dias (Lever, 1967). Do mesmo modo a passagem de uma célula da camada granular para a camada córnea foi calculada em 14 dias.

A segunda camada da epiderme está constituída de múltiplos estratos de células poligonais que possuem pontes inter-celulares bastante desenvolvidas e abundantes.

O citoplasma das células, quando examinados sob a luz polarizada, revela numerosas tonofibrilas que contêm grupos de sulfitos indicando que são precursoras de queratina. Estas células derivam das células da camada basal e constituem a chamado estrato de Malpighi. A camada de Malpighi está formada por 5 a 10 estratos constituindo sua espessura média. Acima desta camada está o estrato granular que contém células alongadas cujo citoplasma é basófilo, irregular, com grânulos de querato-hialina. Em outras regiões como a palma das mãos e a planta dos pés, esta camada é muito espessa, constituída algumas vezes de até 10 estratos. Ao contrário, na pálpebra, freqüentemente esta camada é pouco ou mal definida. Os grânulos de querato-hialina são, na realidade, uma substância intermediária entre as tonofibrilas ou fibrilas de queratina e queratina propriamente dita.

A presença de considerável quantidade de querato-hialina na epiderme de pálpebra revela baixo teor sulfúrico, dando origem à queratina mole. Ao contrário, nos pêlos e nas unhas, a queratina tem alto teor sulfúrico não sendo proveniente de grânulos de querato-hialina. Esta última então é chamada de queratina dura.

O resultado da completa queratinização das células forma o último estrato da epiderme que é o estrato córneo. As células completamente queratinizadas têm citoplasma grandemente eosinófilo e são anucleadas. A espessura desta camada depende da região estudada.

Quanto às células dendríticas da epiderme, a mais importante é melanócito. Essas células aparecem, na coloração de hematoxilina-eosina, como células claras que possuem um núcleo bem corado pequeno. Elas são encontradas em áreas entre as células da camada basal da epiderme. A quantidade

de melanócitos varia para cada região do corpo e aumenta quando há exposição repetida à luz ultravioleta.

Na pele da pálpebra o número médio encontrado de melanócitos é de 1 para cada 15 células da camada basal (Lever, 1967). A reação da Dopa é, nesses casos, positiva. A impregnação argêntica pelo método de Massom-Fontana também é positiva.

Recentemente, pelo método da peroxidase-anti-peroxidase, consegue-se demonstrar a presença de melanina através do uso da proteína S-100, marcador bastante utilizado para este fim.

O derma está formado por tecido conjuntivo, bastante delicado na pálpebra. Este tecido conjuntivo está constituído com fibroblastos que dão origem às fibras reticulares, fibras elásticas e fibras colágenas. As fibras colágenas são as mais numerosas, seguidas das fibras elásticas e por último das fibras reticulares.

Na pálpebra há uma grande variedade de apêndices e anexos epidérmicos. Em primeiro lugar as glândulas sebáceas, que não possuem lúmen e sua secreção é formada pela decomposição das próprias células.

A maioria destas glândulas esvazia sua secreção através de um ducto dentro de um folículo piloso. As glândulas de Zeis, também do tipo sebáceo, esvaziam sua secreção dentro dos folículos dos cílios. Estes ductos dos cílios e dos folículos pilosos estão revestidos por epitélio do tipo malpighiano.

Em segundo lugar as glândulas sudoríparas que são tubulares e de localização mais profunda do que as glândulas sebáceas. A porção secretora destas glândulas está revestida por uma dupla camada de células. A camada interna composta por células cubóides com capacidade de secreção e a camada externa composta por células mioepiteliais pequenas, de núcleos fusiformes e bem coradas. Os ductos das glândulas sudoríparas também estão revestidos por uma dupla camada celular e tem seu conteúdo esvaziado na superfície epidérmica.

Outras glândulas provavelmente apócrinas, se localizam próximas à margem palpebral e esvaziam sua secreção dentro de folículos pilosos. Essas glândulas são as glândulas de Moll.

O terceiro elemento encontrado no derma é o pêlo. Este, na pele palpebral é fino e escasso, diferente da pele de outras regiões porque possui duas ou três camadas de cílios e não possui músculo eretor. As papilas dérmicas e as cristas epiteliais são semelhantes às encontradas na pele de outras regiões.

O tecido celular sub-cutâneo está formado por tecido adiposo cujas células são grandes, de limites nítidos, citoplasma claro e núcleos excêntricos. Esta camada está fracamente aderida ao tecido muscular subjacente e por isso em muitas lesões é comum o intenso edema palpebral. A camada muscular está formada pelo músculo orbicular que é constituído por tecido muscular estriado esquelético com fascículos concêntricos.

Na pálpebra superior o tendão do músculo elevador da pálpebra passa através da inserção deste com a pele e o tarso. Mais profundamente a camada muscular apresenta, nesta localização, tecido muscular liso constituindo o músculo de Müller. As alterações desta estrutura muscular podem levar à ptose, ectrópio e entrópico.

Do ponto de vista anatômico, há ainda uma camada constituindo a fáscia fibrosa e que ajuda a formar o aspecto anterior da cavidade óssea orbitária, o septo orbitário. Do ponto de vista histológico esta camada é constituída por tecido conjuntivo tendinoso. Todos os processos patológicos posteriores a este septo são considerados como intra-orbitários.

O tarso é constituído por tecido conjuntivo fibroso e contribui para a rigidez da pálpebra. Nele há grande quantidade de tecido colágeno denso e fibras elásticas. Neste tecido conjuntivo são encontradas glândulas sebáceas do tarso (glândulas de Meibomius) e seus ductos abrem-se na margem palpebral. O epitélio da conjuntiva tarsal é pluriestratificado tipo epitélio Malpighiano ou cilíndrico. Nesta região o estroma conjuntival é delgado e firmemente aderido à região do tarso.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O material deste estudo compreende 163 casos de lesões neoplásicas benignas e pseudo-neoplásicas das pálpebras examinadas no Departamento de Anatomia Patológica da Escola Paulista de Medicina, durante um período de 5 anos (1978 a 1982).

Todas as peças, por menores que fossem, foram submetidas ao exame macroscópico e incluídas em parafina conforme metodologia usual e recomendada por Michalany (1981). Na maioria, as peças foram fixadas em formol a 10% e 10 delas no líquido de Bouin conforme fórmula de Masson (Michalany, 1981).

Além da coloração usada pela hematoxilina-eosina foram também empregados métodos especiais como mucicarmin de Mayer (1 caso), tricrô-

mio de Masson (12 casos) e método de Masson para impregnação de melanina (20 casos).

O método de peroxidase-anti-peroxidase (PAP) foi utilizado em 10 casos conforme técnica recomendada por Crun (1980). A microscopia eletrônica foi utilizada em 3 casos sendo realizada em material obtido dos blocos de parafina, submentidos à desparafinização com xilol, embebidos em plástico e cortados em ultra-micrótomo convencional. A faixa de aumento utilizado foi de 5.000 a 21.000 vezes.

A correlação clínico-patológica foi realizada nos casos onde havia informação clínica obtida da requisição de exame. Na grande maioria dos casos estava restrita à localização, sem menção de pálpebra inferior ou superior, à idade do paciente e raramente o tamanho do tumor.

3. RESULTADOS

1. Lesões neoplásicas benignas e pseudo-neoplásicas da pálpebra

Conforme se vê na Tabela I havia 99 casos de neoplasias benignas o que representou 63% e 64 casos de lesões pseudo-neoplásicas (39,27%) em um total de 163 casos.

TABELA I
LESÕES TUMORAIS DA PÁLPEBRA

Lesão	Frequência	%
Neoplasias benignas	99	60,73
L. Pseudo-Neoplásicas	64	39,27
Total	163	100,00

1.1. Neoplasias benignas

A análise do grupo de 99 neoplasias benignas, 60,73% de todas as lesões da pálpebra, revela que, neste material houve 10 tipos diferentes destas neoplasias, conforme verifica-se na Tabela II.

1.1.1. Queratose seborréica

A queratose seborréica foi encontrada em 34 casos, o que representou 20,74% das lesões da pálpebra e 34,34% das neoplasias benignas da pálpebra. Para o diagnóstico da queratose seborréica foram considerados os seguintes critérios histológicos principais: acantose irregular, papilomatose e intensa hiperqueratose. Em 4 havia atipia da base da lesão o que levou a classificação de queratose seborréica irritada. Essas atipias foram sempre discretas, re-

TABELA II
NEOPLASIAS BENIGNAS DA PÁLPEBRA

Lesão	Frequência	%
Queratose seborréica	34	34,34
Nevo melânico	29	29,30
Neoplasias dos anexos cutâneos	17	17,17
Hemangioma	10	10,10
Queratoacantoma	03	03,03
Neurilemoma	02	02,02
Neurofibroma	01	01,01
Lipoma	01	01,01
Tumor de cel. granulares	01	01,01
Linfangioma	01	01,01
Total	99	100,00

presentadas por relação núcleo-citoplasmática levemente alterada, porém com contornos nucleares regulares e sem hiperchromasia.

Em 8 casos havia pigmento melânico. Em 5 desses 8 casos o diagnóstico clínico foi de nevo melânico verrucoso. Desses 34 casos, conseguiu-se obter dados clínicos relativos a idade e ao sexo em 30, conforme indicado na Tabela III.

TABELA III
QUERATOSE SEBORRÉICA

Sexo	Frequência	%
Masculino	21	70,00
Feminino	09	30,00
Total	30	100,00

A Tabela IV é indicativa da faixa etária na qual ocorreu queratose seborréica. Em 30 doentes havia esta informação. Deste modo, entre 40 e 45 anos ocorreram 9 casos (30%), entre 45 e 50 anos, 19 casos (63,34%) e entre 50 e 55 anos, 2 casos (6,66%).

TABELA IV
QUERATOSE SEBORRÉICA

Idade	Frequência	%
40 - 45 Anos	09	30,00
45 - 50 Anos	19	63,34
50 - 55 Anos	02	06,66
Total	30	100,00

1.1.2. Nevo Melânico

O diagnóstico de nevo melânico, segundo tipo de neoplasia benigna mais freqüente, foi feito em 29

casos, o que representou 13,49% de todas as lesões da pálpebra e 29,30% das neoplasias benignas da pálpebra. Entre estes, o nevo melânico foi intradérmico em 18 casos (62,06%) e foi composto em 11 casos (37,94%).

Em todos, havia melanoblastos proliferados, grandes, formando blocos ou cordões celulares e dispostos irregularmente no derma. Em algumas áreas estas células se uniam dando origem às células gigantes multinucleadas.

Para o diagnóstico de nevo melânico composto o principal critério histológico usado foi o encontrado destes melanoblastos em conexão com a camada basal da epiderme.

Para a demonstração do pigmento melânico foi utilizada a técnica da peroxidase-anti-peroxidase (PAP) para a proteína S-100 em 10 casos, todos com reação positiva. Estes resultados estão reunidos na Tabela V.

TABELA V
NEVO MELÂNICO DA PÁLPEBRA

Lesão	Frequência	%
Nevo intradérmico	18	62,06
Nevo composto	11	37,94
Total	29	100,00

Em todos os casos o nevo composto, a atividade juncional foi moderada.

1.1.3. Neoplasias de anexos cutâneos

O terceiro tipo de lesão mais freqüente deste grupo (17 casos) foram tumores de anexos cutâneos. Este número representou 10,42% das lesões da pálpebra e 17,17% das neoplasias benignas da pálpebra.

Estas lesões foram sub-classificadas de acordo com a classificação proposta pela Organização Mundial de Saúde (1976). Com esta sub-classificação as neoplasias dos anexos cutâneos encontradas estão ordenadas na Tabela VI.

TABELA VI
NEOPLASIAS DOS ANEXOS CUTÂNEOS

Lesão	Frequência	%
Pilomatrixoma	07	41,17
Tricoepitelioma	05	29,41
Tricofolículo	03	17,64
Siringocistoadenoma	01	05,89
Espiroadenoma ecrino	01	05,89
Total	17	100,00

1.1.3.1. Pilomatrixoma

Foram encontrados 07 destes tumores, o que representou 41,17% dos tumores dos anexos cutâneos, sendo o mais freqüente deste grupo. A denominação Pilomatrixoma foi utilizada ao invés de Epitelioma calcificado de Malherbe. Todos os tumores apresentavam pseudo-cápsula fibrosa delimitando lóbulos constituídos por 2 tipos celulares distintos: células basofílicas ao lado de células necrosadas ("Shadow cells"). Estas células basofílicas possuem núcleos arredondados ou alongados e citoplasma escasso. As bordas celulares era freqüentemente pouco nítidas ou irregulares. Muitas vezes os núcleos apareciam na periferia das ilhotas tumorais. Em todos os tumores havia focos de calcificação distrófica.

Em 5 dos 7 casos de Pilomatrixoma, havia informação clínica quanto à idade e sexo. Estes resultados estão apresentados nas Tabelas VII e VIII, respectivamente.

TABELA VII
PILOMATRIXOMA DA PÁLPEBRA

Idade	Frequência	%
10 - 15 Anos	01	20,00
15 - 20 Anos	03	60,00
20 - 25 Anos	01	20,00
Total	05	100,00

TABELA VIII

Sexo	Frequência	%
Masculino	04	80,00
Feminino	01	20,00
Total	05	100,00

Verifica-se deste modo que um caso de Pilomatrixoma (20,0%) ocorreu em 10 a 15 anos de idade, três casos (60,0%) ocorreram entre 15 e 20 anos de idade e um caso (20,0%) ocorreu entre 20 e 25 anos. Quanto ao sexo, 4 casos (80,0%) do sexo masculino e um caso (20,0%) do sexo feminino.

1.1.3.2. Tricoepitelioma

O Tricoepitelioma foi diagnosticado em 5 casos representando 29,41% das neoplasias dos anexos cutâneos. Os principais critérios diagnósticos foram o encontro de blocos de células basalóides com

núcleos alongados e discretamente hiper cromáticos, ao lado de cistos córneos.

Em 2 casos, esses cistos estavam rôtos com presença de granulomas de tipo corpo estranho, isto é, células gigantes fagocitando partículas córneas. Havia ainda infiltrado inflamatório linfó e plasmocitário focal (inflamação crônica não granulomatosa).

Em todos os tumores ocorreram ilhotas de células neoplásicas cujos núcleos alongados, discretamente hiper cromáticos, constituíam blocos irregulares com arranjos em paliçada na periferia. Esses blocos eram delimitados por fibrose periférica. Em todos os casos havia informação clínica quanto a idade e sexo dos pacientes, conforme indicam as Tabelas IX e X respectivamente.

Verifica-se deste modo, que o Tricoepitelioma da pálpebra ocorreu em 3 casos (60%) entre os 10 e 15 anos de idade, 1 caso (20%) de 15 a 20 anos de idade e 1 caso (20%) entre 20 e 25 anos de idade. Quatro pacientes do sexo masculino (80%) e um paciente do sexo feminino (20%).

TABELA IX
TRICOEPI TELIOMA DA PÁLPEBRA

Idade	Freqüência	%
10 - 15 Anos	03	60,00
15 - 20 Anos	01	20,00
20 - 25 Anos	01	20,00
Total	05	100,00

TABELA X
TRICOEPI TELIOMA DA PÁLPEBRA

Sexo	Freqüência	%
Masculino	04	80,00
Feminino	01	20,00
Total	05	100,00

1.1.3.3. TRICOFOLICULOMA

Em quarto lugar neste grupo encontrou-se o Tricofoliculoma (3 casos) o que representou 17,64% destas neoplasias. O quadro histológico revelou intensa proliferação fibroblástica e numerosos folículos pilosos abortivos, malformados além de edema e hemorragia. Todos os pacientes eram do sexo masculino e todos no grupo etário entre 35 e 40 anos.

1.1.3.4. Siringocistoadenoma

Um único caso de Siringocistoadenoma papilífero ocorreu, o que representou 5,89% das lesões dos anexos cutâneos. No quadro histológico predominavam numerosas invaginações da epiderme constituindo estruturas papilíferas dentro de numerosas cavidades císticas.

A porção superior destas invaginações, e que formava a estrutura papilífera, esta revestida por epitélio de tipo malpighiano. A porção interna destas invaginações, bem como a superfície interna das cavidades estavam revestidas por epitélio glandular freqüentemente com duas camadas celulares.

Uma destas camadas estava constituída por células colunares com núcleos arredondados, citoplasma eosinofílico e abundante. A outra camada de células estava formada por pequenas células com citoplasma escasso e núcleos arredondados.

A estrutura papilífera estava sustentada por um eixo conjuntivo vascular com edema e áreas focais de infiltrado inflamatório linfó e plasmocitário.

O paciente, do sexo feminino, grupo etário entre 15 e 20 anos de idade (18 anos).

1.1.3.5. Espiroadenoma écrino

Um caso de espiroadenoma écrino, 5,89%, foi diagnosticado em paciente com 21 anos de idade. O quadro histológico consistia de lóbulos bem delimitados, localizados no derma papilar e profundo, que eram constituídos por células epiteliais formando agregados ou cordões separados por tecido conjuntivo frouxo. As células epiteliais presentes eram de dois tipos, ambas possuindo pouca quantidade de citoplasma.

As células do primeiro tipo possuíam pequenos núcleos hiper cromáticos e estavam localizados na periferia dos blocos celulares. As células do segundo tipo com núcleos grandes e pálidos, estavam localizados no centro dos lóbulos, ao redor de pequenos ductos. A luz destes, possuía freqüentemente pequena quantidade de material granular, eosinofílico, PAS positivo.

1.1.4. Hemangioma

Os 10 casos de hemangioma (10,10%) foram subdivididos em 2 tipos: hemangioma capilar, 8 casos (80,00%), e hemangioma cavernoso, 2 casos (20,00%). Estes dados estão demonstrados na Tabela XI.

TABELA XI
HEMANGIOMA DA PÁLPEBRA

Lesão	Frequência	%
Hemangioma capilar	08	80,00
Hemangioma cavernoso	02	20,00
Total	10	100,00

Em ambos os casos o quadro histológico revelou blocos constituídos por proliferação de capilares, a maioria congesta, revestidos por células endoteliais achatadas, fusiformes, cujos núcleos eram alongados, sem atipias. Essas massas capilares estavam separadas entre si por tecido conjuntivo fibroso, freqüentemente com áreas de edema. Nos dois hemangiomas cavernosos os capilares eram muito dilatados e congestos. Em todos os casos havia informação clínica quanto a idade e sexo dos pacientes. Estes dados estão demonstrados na tabela XII e XIII, respectivamente.

TABELA XII
HEMANGIOMA DA PÁLPEBRA

Idade	Frequência	%
01 - 05 Anos	06	60,00
05 - 10 Anos	02	20,00
20 - 25 Anos	01	10,00
35 - 40 Anos	01	10,00
Total	10	100,00

TABELA XIII
HEMANGIOMA DA PÁLPEBRA

Sexo	Frequência	%
Masculino	06	60,00
Feminino	04	40,00
Total	10	100,00

Desta maneira, 6 casos (60,00%) entre 1 e 5 anos de idade, dois casos (20,00%) entre 5 a 10 anos de idade, um caso (10,00%) entre 20 e 25 anos de idade e um caso (10,00%) entre 35 e 40 anos de idade. Seis casos (60,00%) do sexo masculino e quatro casos (40,00%) do sexo feminino.

1.1.5. Queratoacantoma

O queratoacantoma, encontrado em 3 casos, correspondeu a 1,84% de todas as lesões palpebrais e 3,03% das neoplasias benignas da pálpebra. O quadro histológico revelou intensa hiperplasia com

acantose e hiperqueratose, principalmente na borda da lesão cujo centro apresentava uma cratera hiperqueratótica. Na derme superficial em todos os casos, foi encontrado intenso infiltrado inflamatório linfó e plasmocitário. A lesão crateriforme central era irregular com grande quantidade de queratina e pérolas córneas.

As 3 lesões ocorreram em pacientes do sexo masculino entre 45 e 50 anos de idade.

1.1.6. Neurilemoma (Schwannoma)

Dois casos de Schwannoma foram encontrados, o que representou 1,22% de todas as lesões da pálpebra e 2,02% das neoplasias benignas da pálpebra. Em ambos os casos, os pacientes eram do sexo masculino, entre 30 e 35 anos.

Os principais critérios histológicos para o diagnóstico foram: células cujos núcleos eram alongados e formavam fascículos com disposição em paliçada, ao redor de material homogêneo e discretamente eosinófilo. Estas formações definiam os chamados corpúsculos de Verocay. Havia pouca quantidade de fibras de colágeno nestas áreas. Estas formações definiam o tipo classificado como de Antoni A. As áreas de Antoni B consistiam em estroma com intenso edema, e cujas células possuíam núcleos de formas variadas. Nestas áreas foram freqüentes os focos de degeneração cística, hemorragia e degeneração mucinóide.

Em ambos os casos, estavam presentes tanto áreas de Antoni A, quanto áreas de Antoni B. Não houve, nestes dois casos, predomínio algum destes caracteres histológicos.

1.1.7. Neurofibroma

Um caso de neurofibroma foi encontrado, o que correspondeu a 0,6% de todos os tumores da pálpebra e 1,1% das neoplasias benignas da pálpebra. O paciente possuía múltiplos nódulos no tronco, membros e na pálpebra, bilateralmente. Não havia manchas "café com leite". O paciente do sexo masculino, com 20 anos de idade.

Os principais critérios para diagnóstico histológico foram áreas compostas por fibras entrecruzadas, em várias direções, eosinófilas, cujos núcleos ovais ou fusiformes, regulares, possuíam cromatina disposta regularmente.

Em algumas áreas do tumor havia degeneração mucinóide com formação de substância levemente basófila e homogênea. A pesquisa clínica revelou que este paciente era portador de neurofibromatose

múltipla ou Doença de Von Recklinghausen. Os nódulos retirados das pálpebras eram idênticos, histologicamente, aos nódulos retirados do tronco e membros.

1.1.8. Lipoma

O único de lipoma palpebral deste material, 0,61% das lesões da pálpebra e 1,01% das neoplasias benignas da pálpebra, foi encontrado em paciente de 40 anos de idade, do sexo feminino. O exame microscópico revelou células adiposas grandes, bem formadas, com citoplasma claro e núcleos excêntricos, regular, cuja cromatina era uniformemente distribuída. As células adiposas constituíam nódulos delimitados por delgada faixa de tecido conjuntivo com vasos sanguíneos dilatados e congestos.

1.1.9. Tumor de células granulares

Foi encontrado em um paciente, o que representou 0,61% das lesões da pálpebra e 1,01% das neoplasias benignas da pálpebra. O principal critério histológico foi o achado de células poligonais alongadas, com membrana celular facilmente distinguível e citoplasma pálido com grânulos pequenos, uniformes e eosinofílicos. O núcleo destas células, pequeno, oval ou arredondado, era de localização central.

Uma quantidade pequena destas células possuía mais de um núcleo, nunca excedendo a três núcleos por célula. A coloração pelo PAS demonstrou que estes grânulos citoplasmáticos eram PAS positivos. A epiderme da superfície revelou acantose irregular e discreta hiperacantose.

1.1.10. Linfangioma

O linfangioma, correspondendo a 0,61% de todas as lesões da pálpebra e 1,01% das neoplasias benignas da pálpebra, foi encontrado em paciente do sexo feminino, 30 anos de idade.

O quadro histológico revelou espaços vasculares dilatados, revestidos por células endoteliais muito achatadas, pequenas, sem atipias. Estes espaços vasculares eram vazios sem hemácias. O tecido conjuntivo do derma, entre os espaços vasculares, revelou edema e discreto infiltrado inflamatório linfocitário e plasmocitário.

1.2. Lesões pseudo-neoplásicas

Os resultados obtidos com o grupo de lesões pseudo-neoplásicas estão relacionados na Tabela XIV.

TABELA XIV
LESÕES PSEUDO-NEOPLÁSICAS DA PÁLPEBRA

Lesão	Frequência	%
Xantelasma	15	23,44
Cisto dermóide	15	23,44
Granuloma piogênico	12	18,75
Verruga vulgar	07	10,93
Cisto de inclusão	05	07,81
Chalázio	03	04,69
Hiperplasia sebácea	03	04,69
Molusco contagioso	02	03,13
Hidrocistoma écrino	01	01,56
Verruga plana	01	01,56
Total	64	100,00

Estas lesões constituíam processos patológicos bastante distintos, de etiologia diversa, cujo ponto comum era a expressão clínica sempre tumoral.

1.2.1. Xantelasma

O xantelasma ocorreu 15 vezes, ou seja, 9,20% de todas as lesões palpebrais e 23,44% das lesões pseudo-neoplásicas. Três das pacientes apresentavam hipercolesterolemia. Microscopicamente havia um processo granulomatoso com histiócitos vacuolizados. Concomitantemente em oito casos observou-se atrofia do epitélio de revestimento. Ainda no quadro microscópico, foram encontradas células gigantes do tipo Touton. Havia informação clínica sobre idade e sexo de todos os 15 pacientes. Dados estes estão relacionados respectivamente na Tabela XV e XVI.

TABELA XV
XANTELASMA

Idade	Frequência	%
25 - 30 Anos	01	06,66
30 - 35 Anos	01	06,66
35 - 40 Anos	01	06,66
40 - 45 Anos	02	13,34
45 - 50 Anos	06	40,00
50 - 55 Anos	04	26,68
Total	15	100,00

TABELA XVI
XANTELASMA

Sexo	Frequência	%
Masculino	03	20,00
Feminino	12	80,00
Total	15	100,00

Desde modo um paciente tinha idade entre 25 e 30 anos (6,66%), 2 pacientes estavam entre 40 e 45 anos (13,34%), 6 entre 45 e 50 anos (40,00%) e 4 entre 50 e 55 anos (26,68%). Três pacientes eram masculinos (20,00%) e 12 pacientes eram do sexo feminino (80,00%).

1.2.2. Cisto dermóide

O cisto dermóide, foi encontrado em 15 casos, ou seja, 9,20% de todas as lesões da pálpebra e 23,44% das lesões pseudo-neoplásicas da pálpebra. O quadro histológico sempre demonstrou cisto cuja parede era revestida por epiderme de espessura normal ou delgada, em cujo derma havia sempre anexos cutâneos representados principalmente pelas glândulas sebáceas.

Dos 15 pacientes, 10 deles apresentavam informação quanto à idade e em 12 deles havia informação quanto ao sexo conforme achados demonstrados nas Tabelas XVII e XVIII.

TABELA XVII
CISTO DERMÓIDE

Idade	Frequência	%
15 - 20 Anos	01	10,00
20 - 25 Anos	01	10,00
25 - 30 Anos	03	30,00
30 - 35 Anos	03	30,00
35 - 40 Anos	02	20,00
Total	10	100,00

TABELA XVIII
CISTO DERMÓIDE

Sexo	Frequência	%
Masculino	06	50,00
Feminino	06	50,00
Total	12	100,00

Em 3 casos a parede cística estava róta e havia formação de granulomas com células gigantes de tipo corpo estranho fagocitando cristais de colesterol.

1.2.3. Granuloma piogênico

O granuloma piogênico ocorreu em 12 pacientes representando 7,36% das lesões da pálpebra e 18,75% das lesões pseudo-neoplásicas da pálpebra. Em todos os pacientes havia antecedente de trauma,

e clinicamente, o nódulo era sempre pediculado. O exame histológico revelou ulceração superficial com crosta fibrino-leucocitária e nódulo saliente, formando um "colarinho" em relação a epiderme, constituindo pela proliferação de vasos sanguíneos, e infiltrado inflamatório linfo-plasmocitário em meio a edema e extensas áreas de hemorragia.

Em 10 casos havia informação clínica quanto a idade e sexo dados estes relacionados nas Tabelas XIX e XX:

TABELA XIX
GRANULOMA PIOGÊNICO DA PÁLPEBRA

Idade	Frequência	%
15 - 20 Anos	01	10,00
20 - 25 Anos	03	30,00
25 - 30 Anos	04	40,00
30 - 35 Anos	02	20,00
Total	10	100,00

TABELA XX
GRANULOMA PIOGÊNICO DA PÁLPEBRA

Sexo	Frequência	%
Masculino	02	20,00
Feminino	08	80,00
Total	10	100,00

1.2.4. Verruga vulgar

O encontro da verruga vulgar em 7 casos representou 4,29% de todas as lesões da pálpebra e 10,93% das lesões pseudo-neoplásicas da pálpebra. O quadro histológico apresentava como principais características, intensa papilomatose, acantose irregular e hiperqueratose além de paraqueratose. No ápice desses lesões havia corpúsculos nucleares de inclusão viral.

Em todos os casos havia informação clínica quanto a idade e sexo dos pacientes, demonstrados nas Tabelas XXI e XXII.

TABELA XXI
VERRUGA VULGAR

Idade	Frequência	%
10 - 15 Anos	01	14,29
15 - 20 Anos	02	28,57
20 - 25 Anos	02	28,57
25 - 30 Anos	02	28,57
Total	07	100,00

TABELA XXII
VERRUGA VULGAR

Sexo	Frequência	%
Masculino	02	28,57
Feminino	05	71,43
Total	07	100,00

Deste modo a verruga vulgar foi encontrada em um paciente entre 10 e 15 anos de idade (14,29%). Os restantes, 6 pacientes eram da faixa etária entre 15 e 30 anos de idade (85,71%). Ocorreu duas vezes no sexo masculino (28,57%) e cinco vezes no sexo feminino (71,43%).

1.2.5. Cisto de inclusão epidérmico

O cisto de inclusão epidérmico foi encontrado em 5 casos, o que representou 3,06% de todas as lesões da pálpebra e 7,81% das lesões pseudo-neoplásicas da pálpebra. O quadro histológico revelou cisto revestido por epiderme delgada, cujo conteúdo estava representado por lâminas de queratina em disposição paralela. No derma da parede cística não havia anexos cutâneos. Em 3 casos a parede cística estava róta e havia grânulos de tipo corpo estranho com células gigantes multi-nucleadas além de intenso infiltrado inflamatório linfo-plasmocitário.

Em todos os pacientes foi possível obter informação clínica quanto a idade e sexo, conforme dados das Tabelas XXIII e XXIV.

TABELA XXIII
CISTO DE INCLUSÃO EPIDÉRMICO

Idade	Frequência	%
10 - 15 Anos	01	20,00
15 - 20 Anos	02	40,00
15 - 30 Anos	02	40,00
Total	05	100,00

TABELA XXIV
CISTO DE INCLUSÃO EPIDÉRMICO

Sexo	Frequência	%
Masculino	04	80,00
Feminino	01	20,00
Total	05	100,00

Deste modo verificou-se que quanto à idade, um paciente (20,00%) entre 10 e 14 anos, 2 pacientes

(40,00%) entre 15 e 20 anos e 2 pacientes (40,00%) entre 25 e 30 anos. Quanto ao sexo, 4 pacientes do sexo feminino (80,00%) e um paciente do sexo masculino (20,00%).

1.2.6. Chalázio

O chalázio representou com 3 casos, 1,84% de todas as lesões palpebrais e 4,69% das lesões pseudo-neoplásicas. Microscopicamente houve o encontro de granuloma com células gigantes cujo citoplasma era levemente eosinófilo e os núcleos regularmente dispostos, característicos das células gigantes de tipo Touton.

Em um dos casos havia intenso infiltrado inflamatório predominantemente linfocitário, difuso. Em todos os casos houve formação focal de micro-abscessos com neutrófilos íntegros e degenerados. Todos os pacientes eram do sexo feminino. Todos os pacientes estavam entre 35 e 40 anos de idade.

1.2.7. Hiperplasia sebácea

A hiperplasia sebácea ocorreu em 3 casos, 1,84% de todas as lesões da pálpebra e 4,69% das lesões pseudo-neoplásicas da pálpebra.

Microscopicamente havia glandulas sebáceas volumosas, numerosas em torno das quais encontrou-se discreto infiltrado inflamatório linfo e plasmocitário. A maioria destas glândulas possuía ducto central. Dois pacientes eram do sexo feminino e um do sexo masculino. Quanto a idade todos os pacientes estavam entre 45 e 50 anos.

1.2.8. Molusco contagioso

Foram encontrados 2 casos, 1,22% de todas as lesões da pálpebra e 3,13% das lesões pseudo-neoplásicas da pálpebra. Microscopicamente havia intensa acantose irregular da epiderme e hiperqueratose constituindo verdadeiros lóbulos com células epidérmicas grandes de citoplasma claro contendo numerosos corpúsculos de inclusão intra-citoplasmáticos. Estes corpúsculos de inclusão de molusco, apareciam tanto no estrato de Malpighi quanto nas camadas mais superficiais. Havia na camada córnea numerosos corpúsculos de molusco em meio às células eosinófilas corneificadas.

No derma superficial havia discreto infiltrado inflamatório linfo e plasmocitário.

Ambos os pacientes eram do sexo feminino entre 30 e 35 anos de idade.



Fig. 1. Molusco contagioso da pálpebra. Aspecto clínico.

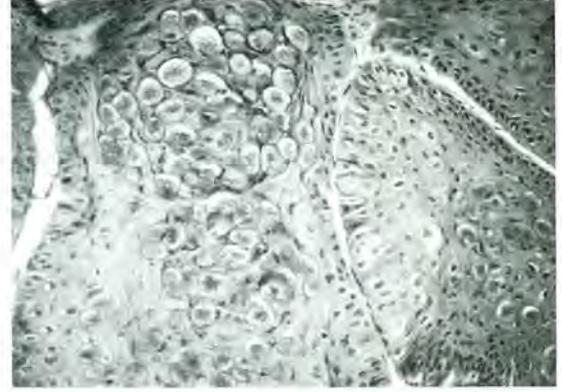


Fig. 2. Molusco contagioso da pálpebra. Corpúsculos de molusco com inclusões de natureza viral. (H & E, 420x).

1.2.9. Hidrocistoma écrino

O hidrocistoma écrino ocorreu em um caso, 0,61% de todas as lesões da pálpebra e 1,56% das lesões pseudo-neoplásicas da pálpebra.

Microscopicamente havia cavidade dérmica, sem projeções papilíferas e revestida por duas camadas de células pequenas, cúbicas. Em algumas áreas a parede cística estava revestida apenas por uma camada de células achatadas. Em um dos numerosos cortes foi achado um ducto écrino logo abaixo do cisto. O paciente era do sexo feminino com 25 anos de idade.

1.2.10. Verruga plana

Verificou-se um caso de verruga plana, ou seja, 0,61% de todas as lesões da pálpebra e 2,56% das lesões pseudo-neoplásicas da pálpebra.

Microscopicamente os principais achados foram hiperqueratose e acantose, sem papilomatose. Havia também alongamento das cristas epiteliais. Em algumas células epiteliais encontrou-se intensa vacuolização principalmente na camada granular. Paciente do sexo feminino, 35 anos de idade.

4. DISCUSSÃO

A classificação das neoplasias e das lesões pseudo-neoplásicas do ponto de vista histogenético foi realizada por diversos autores, principalmente Zimmerman (1962), Leventhal (1972), Smith (1974) e Nicholson (1979). Todos esses autores trabalharam com grupos específicos de lesões conjuntivais e palpebrais.

Bech & Jensen (1978), publicaram excelente série com 300 tumores oculares consecutivos classificados em neoplasias benignas, neoplasias malignas e lesões pseudo-neoplásicas. Esse trabalho visou, como objetivo principal, o tratamento cirúrgico e o seguimento posterior desses pacientes. As lesões foram agrupadas do ponto de vista histogenético, porém a classificação das lesões pseudo-neoplásicas não obedeceu a critérios histológicos. Boniuk (1962) também publicou uma série de lesões tumorais e tumoriformes da pálpebra, conjuntiva e órbita com correlação clínico-patológica.

Há atualmente uma grande necessidade do diagnóstico rápido e classificação correta para estabelecer o tratamento e o prognóstico do paciente.

A variação da terminologia empregada por diferentes oftalmologistas e anatomopatologistas gerais e oculares, leva a enorme confusão (Nicholson, 1979). A comparação estatística da incidência das várias lesões palpebrais só é possível se estas alterações forem colocadas em grupos perfeitamente nítidos de acordo com sua histogênese (Ashton, 1979) (Cogan, 1959).

Os critérios histológicos são extremamente importantes para o diagnóstico diferencial entre lesões benignas, lesões pré-malignas e lesões francamente malignas. Nestas últimas, a histologia também pode caracterizar o grau de malignidade e o grau de infiltração, em última análise, os principais critérios para o prognóstico e o tratamento (Zimmerman, 1962) (Elsas, 1974).

A patologia cirúrgica experimentou enorme avanço tecnológico nos últimos 10 anos. Deste modo, o diagnóstico histológico das diferentes lesões

palpebrais, deve ser apurado e até modificado. O uso dos avanços mais recentes da patologia cirúrgica quer sob a forma de técnica de coloração, técnicas de imuno-patologia (peroxidase e anti-peroxidase) ou ainda microscopia eletrônica, foram aplicados com grande utilidade prática. A informação clínica foi, para a nosso meio, bastante significativa, já que 92% dos casos possuía relato mínimo sobre o sexo e a idade dos pacientes, o que para o patologista cirúrgico representa bem mais do que a média de informações que ele, costumeiramente, recebe nesses casos.

Quando se agrupam as lesões segundo critérios histogenéticos automaticamente, há certeza de ausência ou presença de malignidade e principalmente, nas lesões pseudo-neoplásicas a certeza do prognóstico favorável.

Os dados estatísticos aqui obtidos são publicados, com a esperança de servirem de base e encorajamento para outros trabalhos de mesmo teor.

4.1. Pálpebra

Os 163 casos de lesões palpebrais denotam grande frequência dessas lesões em relação às do globo ocular e também a preocupação, por serem lesões externas e facilmente visíveis, da procura imediata de assistência médica. O encontro de maior incidência de neoplasias benignas também é bastante significativo, dado este já evidenciado por outros autores (Bech & Jensen, 1978).

A maioria dos autores usa o termo tumores oculares externos e engloba também os tumores da órbita. Nestes casos, a incidência de pseudo-neoplasia é sempre maior do que a de neoplasia maligna, como demonstraram os trabalhos de Nicholson (1979) com tumores em crianças e Bech & Jensen (1978) em tumores oculares externos.

4.1.1. Neoplasias benignas

Queratose seborréica

O grupo de 99 neoplasias benignas revelou alta incidência da queratose seborreica (34 casos - 34,34%). Esta lesão foi histologicamente caracterizada por papilomatose a cantose irregular. Não foram usadas as subclassificações propostas por Lever (1967), onde há tipos acantóticos e hiperqueratóticos. Explica-se o não uso dessa classificação, pelo fato de não haver nenhuma implicação prognóstica (Lever, 1967). O mesmo autor inclui a queratose seborréica em um grupo amplo de lesões, classificadas como papilomas hiperqueratóticos. A

preferência de isolar o termo queratose seborréica, tem como objetivo incluir a variedade acantótica destas lesões, excluída quando do uso do termo papiloma hiperqueratótico. Muito mais importante, no entanto, foi caracterizar queratose seborréica irritada - 4 casos - pela confusão histológica e principalmente clínica com a queratose actínica, considerada lesão pré-cancerosa (Zimmerman, 1962). A queratose seborréica irritada nada mais é do que queratose com inflamação do derma superficial que, repercutindo na epiderme, leva à atipia celular, principalmente junto a camada basal, ao nível da lesão. A queratose actínica, ao contrário, é entidade clínico-patológica bem definida, onde existe atipia marcada dos elementos epiteliais e degeneração basófila do colágeno, no derme papilar.

É também fundamental a distinção entre as atipias epiteliais da queratose seborréica irritada com as atipias epiteliais encontradas na vizinhança de um carcinoma espinocelular (Zimmerman, 1962).

A incidência para queratose seborréica da pálpebra encontrada, quanto a idade e sexo, é semelhante àquela encontrada para outras localizações cutâneas (Lever & Pinkus, 1967).

Nevo melânico

O nevo melânico foi a segunda neoplasia benigna mais frequente encontrada na pálpebra. A subclassificação em intra-dérmico e composto, na dependência da atividade juncional, é de enorme importância. Essa importância tem dois aspectos: o primeiro é o diagnóstico diferencial com o melanoma cutâneo, lesão muito pouco frequente em localização palpebral (Zimmerman, 1962). O diagnóstico de melanoma de pele da pálpebra deve ser feito sempre quando a atividade juncional é intensa e há presença de melanoblastos anaplásicos com pigmento nas camadas superficiais da epiderme. Deste modo, alguns nevos compostos com atividade juncional intensa podem ser confundidos histologicamente com lesão maligna. O segundo aspecto, é o nevo palpebral com atividade juncional intensa deve ser considerado como sinal de alerta para pesquisa, no mesmo paciente, de outras lesões cutâneas, melanoblásticas que podem originar melanoma principalmente em localizações onde a malignização é mais frequente, tais como: leito ungueal, áreas facilmente traumatizáveis, região genital externa. As lesões melânicas inflamadas, mesmo que benignas, podem levar também a confusão histológica com o melanoma. A incidência, quanto ao sexo dos pacientes é semelhante, nas lesões palpe-

brais, àquela encontrada para outras regiões da pele (Lever, 1967).

Neoplasias dos anexos cutâneos

A classificação das neoplasias de anexos cutâneos e a sua incidência relativamente alta na pálpebra ganham importância quando se verifica que o principal diagnóstico diferencial é o carcinoma basocelular, lesão maligna mais freqüente nesta localização (Zimmerman, 1962).

O pilomatrixoma foi o mais freqüente (41,17%) seguido do tricoepitelioma (29,41%), do tricofolliculoma (17,64%) e do siringocistoadenoma papilífero e espiroadenoma écrino (5,89% cada um deles). A faixa etária de incidência das neoplasias dos anexos cutâneos é muito mais baixa do que aquela encontrada para o carcinoma basocelular, fato que, clinicamente, ajuda muito na orientação do caso. Nesta série, alguns desses tumores receberam um diagnóstico clínico de neoplasia maligna, por serem nódulos endurecidos e aderentes a planos profundos. Neste caso se enquadra o pilomatrixoma, porque possui extensas áreas de calcificação.

Neoplasias vasculares

Para efeito de discussão vamos agrupar o encontro de hemangioma, 10 casos (10,10%) e do linfangioma, 1 caso (1%), sob a denominação genérica de neoplasias vasculares. Verifica-se que os adolescentes são mais atingidos, conforme também dados encontrados na literatura (Aurora, 1970). Nas crianças o diagnóstico histológico de hemangioma, principalmente o de tipo capilar tem grande importância porque apresenta proliferação endotelial mais intensa do que no adulto e pode ser diagnosticado erroneamente como sarcoma angioblástico. O linfangioma, encontrado em outras áreas da pele desde o nascimento, deve ser diagnosticado quando os vasos neoplásicos e todas as fendas vasculares forem revestidas por células achatadas, sem hemácia alguma em seu interior (Lever, 1967) (Halnan, 1968) (Jakobiek, 1978).

Queratoacantoma

O queratoacantoma, pouco freqüente na pálpebra, 3,03%, é uma entidade anátomo-clínico bem conhecida e que deve ser bem estudada porque seu diagnóstico histológico deve ser feito sempre que a lesão for retirada por inteiro, porque é o estudo da sua arquitetura o principal fator de diferença com o carcinoma espinocelular (Zimmerman, 1962). As-

sim sendo, biópsias em queratoacantoma podem levar freqüentemente a diagnóstico errôneo de carcinoma espinocelular. As margens de ressecção cirúrgica são fundamentais neste tipo de lesão porque em 10% delas ocorre recidiva (Lever, 1967) (Jones, 1967) (Font, 1977) (Hydayat, 1980) (Jakobiek, 1979).

Neoplasias do tecido nervoso

As neoplasias benignas do tecido nervoso encontradas nesta série em localização palpebral, foram o Schwannoma ou neurilemoma, 2 casos (2,02%), o neurofibroma em um caso (0,01%) e tumor de células granulares, também um caso (1,01%).

O Schwannoma foi diagnosticado pela presença tanto de áreas de Antoni A, quanto áreas Antoni B. No neurofibroma, essas áreas Antoni A, quando existem, são muito pouco nítidas. É importante ressaltar que tanto o neurofibroma quanto o Schwannoma, embora de origens histológicas diferentes - o primeiro das células da bainha de Schwann e o segundo do revestimento conjuntivo e da porção fibrilar dos nervos periféricos - podem ocorrer nos casos de síndrome de Von Recklinghausen ou neurofibromatose múltipla. O tumor de células granulares, descrito pela primeira vez por Abrikossoff e que era colocado no grupo dos tumores do tecido muscular (mioblastoma), é classificado atualmente como neoplasia de origem nervosa. Foi encontrada mielina degenerada, semelhante àquela encontrada nos schwannomas, quando uma série desses tumores foram submetidas a métodos histoquímicos de coloração (Lever, 1967). Deste modo, preferimos a classificação desta neoplasia, no grupo dos tumores do tecido nervoso. As células neoplásicas são grandes de citoplasmas claro e finamente granular, o que pode levar à confusão com neoplasia metastática, principalmente de origem renal. A coloração pelo PAS é fundamental, pois é positiva nos carcinomas de células renais e é negativa nos tumores de células granulares. Na literatura mundial consultada, nos últimos 20 anos, não se encontrou relato de tumor de células granulares em localização palpebral.

Lipoma

Um caso de lipoma, 1,0%, revela baixa incidência de neoplasia originada do tecido adiposo em região palpebral. Essas neoplasias são de fácil diagnóstico e freqüentemente relatadas como cistos por terem consistência elástica. Em 300 casos consecutivos,

relatados por Bech & Jensen (1978), foram encontrados 10 casos de fibroma, dos quais em apenas 2 havia célula gordurosa caracterizando fibrolipomas. Não é imprescindível no entanto, a denominação fibrolipoma quando da presença de tecido conjuntivo fibroso em meio às células gordurosas (Lever, 1967).

4.1.2. Lesões pseudo-neoplásicas

As lesões pseudo-neoplásicas foram classificadas histologicamente em 10 diferentes grupos e representam 39,27% de todas as lesões palpebrais.

Xantelasma

O xantelasma foi uma das lesões mais freqüentes (23,44%) e ocorreu em localização palpebral uni ou bilateralmente, 80% dos pacientes eram do sexo feminino e 3 destas apresentavam hipercolesterolemia. O quadro histológico foi de um processo granulomatoso com, histiócitos vacuolizados e células gigantes de Touton. Estas últimas, embora freqüentemente presentes, não são exclusivas do xantelasma (Lever, 1967). Doze dos quinze pacientes tinham mais de 40 anos achado semelhante ao de Bech & Jensen (1978).

Cisto dermóide e cisto de inclusão epidérmico

O cisto dermóide, 23,44% das lesões pseudo-neoplásicas da pálpebra, deve ser diferenciado do cisto de inclusão epidérmico, este último muito mais freqüente em outras regiões do corpo. Microscopicamente, a lesão palpebral do cisto dermóide apresentava sempre, na parede cística, anexos cutâneos, o que nunca ocorreu no cisto de inclusão epidérmico. A freqüência igual para o sexo masculino e sexo feminino já foi relatada anteriormente em outros trabalhos (Bech e Jensen, 1978) (McMahon, 1976) (Maddox, 1980).

Granuloma Piogênico

O granuloma piogênico foi caracterizado histologicamente por uma ulceração superficial e deve ser diferenciado de um hemangioma-neoplasia verdadeira-infectado. A proliferação vascular encontrada no granuloma piogênico parece não ser neoplásica e sim de natureza inflamatória, do tipo do tecido de granulação (Lever, 1967). Os adultos jovens do sexo feminino são preferencialmente afetados.

Nesta série, 90% dos pacientes estavam entre 20 e 35 anos de idade e 80% deles eram mulheres, dados semelhantes aos encontrados em outras publicações (Bech & Jensen, 1978) (Lever, 1967).

Verruga vulgar; verruga plana e molusco contagioso

Estas 3 lesões tem em comum a natureza viral e representaram em conjunto, 15,62% das lesões pseudo-neoplásicas na presente série. Em todas elas foram encontrados corpúsculos de inclusão nucleares ou citoplasmáticos. A verruga vulgar foi a mais freqüente em localização palpebral, assim como acontece em relação a pele de outras regiões do corpo. O sexo feminino foi mais afetado do que o masculino na proporção 3:1, fato semelhante ao que ocorre com estas lesões da pele.

Chalázio

O Chalázio, lesão granulomatosa, pode também ser denominado de lipogranuloma (Zimmerman, 1962). Assim como o xantelasma, ele também apresenta células gigantes de tipo Touton. Em meio a estas, encontram-se também, e com maior freqüência, células gigantes do tipo corpo estranho. Da mesma forma que o xantelasma, o encontro de gordura fagocitada pelas células gigantes é imprescindível para o diagnóstico histológico, e o sexo feminino foi muito mais afetado do que o sexo masculino. O diagnóstico diferencial mais importante do ponto de vista clínico deve ser feito com o carcinoma de células sebáceas (Zimmerman, 1962).

Hiperplasia sebácea

A hiperplasia sebácea representou 4,69% das lesões pseudo-neoplásicas. A pálpebra não é a localização predileta destas lesões que são muito mais freqüentes na face, próximo à asa do nariz (Lever, 1967). O diagnóstico diferencial deve ser estabelecido também com o carcinoma sebáceo, muito mais freqüente na pálpebra do que em outra região da pele. A existência do adenoma sebáceo verdadeiro é discutível (Lever, 1967). Para este diagnóstico, do ponto de vista histológico, é necessário o encontro de uma cápsula verdadeira de tecido conjuntivo fibroso, envolvendo a proliferação de células sebáceas. A predileção pelo sexo feminino parece ser ocasional (Zimmerman, 1962).

Hidrocistoma écrino

O hidrocistoma écrino foi representado por uma cavidade cística dérmica, onde após cortes semi-seriados, numerosos, encontrou-se um ducto écrino. A natureza desta lesão é controversa, mas a maioria dos autores não a consideram neoplasia de anexos cutâneos e sim lesão cística pseudo-neoplásica (Lever, 1967).

5. CONCLUSÕES

1. Da mesma maneira que as lesões de pele e mucosas, as lesões da pálpebra devem ser classificadas segundo sua histogênese.

2. As neoplasias e as lesões pseudo-neoplásicas da pálpebra devem ser classificadas segundo a nomenclatura dos processos patológicos gerais.

3. A padronização dos diagnósticos anatomo-patológicos segundo os processos patológicos gerais é imprescindível para a correta correlação anatomo-clínica.

4. A neoplasia benigna mais freqüente da pálpebra é a queratose seborréica.

5. As lesões pseudo-neoplásicas mais freqüentes da pálpebra são o xantelasma e o cisto dermóide.

6. O tumor de células granulares, variedade benigna, é neoplasia de origem neural, e pela primeira vez é descrito em localização palpebral.

BIBLIOGRAFIA

- Allwn, A.C.: Reorientation on histogenesis and clinical significance of cutaneous nevi and melanomas. *Cancer.*, 2: 28-56, 1949.
- Anderson, W.A.D.: *Pathology*, 6th ed., St. Louis, The C.V. Mosby Co., Ltd., 1971, vol. 2.
- Ashton, N. & Cook, C.: Allergic granulomatous nodules of the eyelid and conjunctiva. *Am. J. Ophthalm.*, 86: 8-42, 1979.
- Ashton, N. & Rey, A.: Hyaline infiltration of eyelid. *Brit. J. Ophthalm.*, 35: 125-133, 1951.
- Aurora, A.L.: Lesions of the eyelids: a clinic pathological study. *Surgvey Ophthalm.*, 15: 94-104, 1970.
- Beck & Jensen, O.: *External ocular tumors* - 2nd ed., London, W. B. Saunders Co., Ltd., 1978.
- Boniuk, M.: Tumors of the eyelids. In: Symmers, W.C., *Systemic Pathology*, 2nd ed., London. Churchill Livingstone, 1979, vol. 6, pp. 2863-2895.
- Boniuk, M. & Zimmerman, L.E.: Epibulbar osteoma (osseous choristoma). *Am. J. Ophthalm.*, 53: 290-296, 2962.
- Busacca, A.: Biomicroscopy of the skin. In: Lever, W.F., *Histopathology of the skin.*, 4th ed., London, Pitman Medical Publishing Co., Ltd., 1967, pp. 46-49.
- Crum, C.P. & Fenoglio, C.M.: The immunoperoxidase technique. *Dig. Gyn. Obstet.*, 2: 103-115, 1980.
- Cutz, E. & Chan, W.: Immunoperoxidase staining for serotonin, bombesin and calcitonin in pulmonary tumorlets, bronchial carcinoids and oat cell carcinomas. *Lab. Invest.*, 46: 16-17, 1982.
- Duello, T.M. & Halmi, N.S.: Immunocytochemistry of prolactin-producing human pituitary adenomas. *Am. J. Anat.*, 158: 463-469.
- Duggan, J.W. & Gaines, S.R.: Ocular complications of erythema multiforme. *Am. J. Ophthalm.*, 34: 189-197, 1951.
- Frazier, P.D. & Wong, V.G.: Cystinosis. Histologic examination of crystal in eye tissues. *Arch. Ophthalm.*, 80: 87-91, 1968.
- Gelender, H. & Forster, R.E.: Papanicolaou cytology in the diagnosis and management of external ocular tumors. *Arch. Ophthalm.*, 98: 909-912, 1980.
- Green, W.R. & Zimmerman, L.E.: Ectopic lacrimal gland tissue. *Arch. Ophth.*, 78: 318-327, 1967.
- Halnan, K. & Briten, M.H.: Late functional and cosmetics results of treatment of eyelid tumors. *Brit. J. Ophthalm.*, 52: 43-53, 1968.
- Hidayat, A.A.: Trichilemmoma of eyelid and eyebrow. A clinicoathologic study of thirty one cases. *Arch. Ophthalm.*, 98: 844-848, 1980.
- Hogan, M.J. & Zimmerman, L.E.: *Ophthalmic Pathology. An atlas and textbook*, 2nd ed., Philadelphia, W.B. Saunders Co., Ltd.
- Holmes, W.J.: Leprosy of the eye. *Trans. Am. Ophthalm. Soc.*, 55: 145-187, 1957.
- Jakobiek, F.A. & Chattock, A.: Aspiration cytodagnosis of lid tumors. *Arch. Ophthalm.*, 97: 1907-1916, 1979.
- Jones, L.S.: Tumors of the lacrimal sac. *Am. J. Ophthalm.*, 55: 145-187, 1957.
- Kallos, A.: Giant keratoacantoma. *Arch. Derm.*, 78: 207-209, 1958.
- Lever, W.F.: *Histopatologia of the skin*, 4th ed., London, Pitman Medical Publishing Co., Ltd., 1967.
- Maddox, J.: Ring dermoid syndrome. *Arch. Ophthalm.*, 98: 1059-1961, 1980.
- McMahon, R.T.: Phacomatous choristoma of eyelid. Electron microscopic confirmation of lenticular origin. *Arch. Ophthalm.*, 94: 1778-1782, 1976.
- Michalany, J.: *Técnica Histológica em Anatomia Patológica*. Editora Pedagógica e Universitária Ltda., São Paulo, 1981.
- Naidoff, M. & Bernardino, V.: Melanocytic lesions of the eyelid skin and conjunctiva. *Am. J. Ophthalm.*, 82: 371-376, 1976.
- Nicholson, D.: *Pediatric Ocular Tumors*, 2nd ed., New York, Masson Publishing Co., Ltd., 1981.
- Perez, R.C. & Nicholson, D.: Maherbe's calcifying epithelioma of the eyelid. *Arch. Ophthalm.*, 97: 314-318, 1979.
- Reese, A.B.: *Tumors of the eye*, 2nd ed., New York, Harper & Row Publishers Co., Ltd., 1963.
- Straatsma, B.R.: Meibomian gland tumors. *Arch. Ophthalm.*, 56: 71-93, 1956.
- Taylor, C.R.: Immunoperoxidase techniques. Practical and theoretical aspects. *Arch. Path. Lab. Med.*, 102: 113-121, 1978.
- Taylor, C.R. & Kledizik, G.S.: Immunohistologic techniques in surgical pathology. *Human Path.*, 12: 7-12, 1981.
- Yanoff, M. & Fine, B.S.: *Ocular Pathology*, 2nd ed., London, Harper & Row Co., Ltd., 1975.
- Zimmerman, L.E.: Melanocytic tumors of interest to the ophthalmologist. *Ophthalmol.*, 87: 497-502, 1980.

Dr. Miguel Burnier J.R.
 Profesor Adjunto
 Jefe Depto. Anatomía Patológica
 Escuela Paulista de Medicina
 Brasil

NEOPLASIAS MALIGNAS DA PÁLPEBRA

BURNIER JR., M¹; BELFORT JR., R.²; RIGUEIRO, M.P.³;
MONTEZZO, L.C.³; CHIFERI JR., V.⁴

1. INTRODUÇÃO

Considerando que, do ponto de vista clínico, muitas lesões neoplásicas malignas da pálpebra são confundíveis, torna-se indispensável o auxílio do exame anátomo-patológico para estabelecer o correto diagnóstico e com isto beneficiar o doente em seu tratamento. Contudo, este diagnóstico esbarra com um problema: o de classificar as lesões não mais segundo um critério clínico-oftalmológico como ainda se encontra na literatura, mas conforme o critério dos processos patológicos gerais empregado pelo anatomopatologista.

Realmente, o uso de nomenclatura que foge a estes critérios traz confusão, como aliás foi assinalado por Bech & Jensen (1978) em estudo clínico-patológico realizado em 300 casos de neoplasias e lesões pseudo-neoplásicas oculares consecutivas. Daí o fato de insistirmos em aplicar, sempre que possível, às lesões neoplásicas malignas da pálpebra um critério anatomopatológico geral, o que segundo consta parece ser inédito na literatura corrente. Essa aplicação de critério anatomopatológico geral para classificar as lesões da pálpebra constitui o principal motivo deste trabalho.

Resta salientar que só foi possível colocar tal critério em prática graças à criação do Registro Brasileiro de Patologia Ocular, de onde aliás procede todo o material deste trabalho.

De posse deste material, procurou-se traçar objetivos como segue:

1. Adaptar uma nomenclatura para neoplasias baseada na histogênese e no comportamento geral dos tumores afim de evitar discordâncias entre os clínicos, cirurgiões e anatomopatologistas.

2. Separar através de critérios histológicos, limites nítidos entre as lesões malignas, benignas e pseudo-neoplásicas.

3. Aplicar técnicas histológicas modernas como a imunoperoxidase além da microscopia eletrônica, sempre que necessário.

4. Estabelecer uma estatística das lesões neoplásicas e pseudo-neoplásicas da pálpebra que possa ser utilizada facilmente na prática, em nosso meio.

5. Demonstrar que um diagnóstico preciso da espécie neoplásica maligna e do seu grau de malignidade histológica além do estudo de sua infiltração tanto em profundidade como nas margens de ressecção, constituem dados de importância capital para o diagnóstico e prognóstico de cada caso.

6. Sempre que possível, neste material estudado, correlacionar os dados clínicos de localização, tamanho do tumor e exame macroscópico, com achados histológicos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O material deste estudo compreende 79 casos de lesões neoplásicas malignas das pálpebras, examinados no Departamento de Anatomia Patológica da Escola Paulista de Medicina, durante um período de 5 anos (1978-1982).

Todas as peças, por menores que fossem, foram submetidas ao exame macroscópico e incluídas em parafina conforme metodologia usual e recomendada por Michalany (1981). Na maioria, as peças foram fixadas em formol a 10% e 6 delas no líquido

¹Prof. Adjunto - Doutor e Chefe do Departamento de Anatomia Patológica - Escola Paulista de Medicina.

²Prof. Adjunto Doutor - Disciplina de Oftalmologia - Escola Paulista de Medicina.

³Médicos Residentes - Departamento de Anatomia Patológica - Escola Paulista de Medicina.

⁴Acadêmico Estagiário, Patologia Ocular - Departamento de Anatomia Patológica - Escola Paulista de Medicina.

Trabalho realizado no Registro Brasileiro de Patologia Ocular, Disciplina de Oftalmologia e Departamento de Anatomia Patológica da Escola Paulista de Medicina.

de Bouin conforme fórmula de Masson (Michalany, 1981).

Além da coloração usual pela hematoxilina-eosina foram também empregados métodos especiais como mucicarmin de Mayer (1 caso), tricrômio de Masson (6 casos) e método de Masson (10 casos) para impregnação da melanina, além de coloração pelo Sudan (1 caso).

O método da peroxidase-anti-peroxidase (PAP) foi utilizada em 5 casos conforme técnica recomendada por Crum (1980). A microscopia eletrônica utilizada em 2 casos, foi realizada em material obtido dos blocos de parafina, submetidos a desparafinização com xilol, embebidos em plástico e cortados em ultra-micrótomo convencional. A faixa de aumento utilizada foi de 5.000 a 21.000 vezes.

A correlação clínico-patológica foi realizada nos casos onde havia informação clínica obtida da requisição do exame. Na grande maioria dos casos esta informação estava restrita à localização, sem menção de pálpebra superior ou inferior, à idade do paciente e raramente ao tamanho do tumor.

3. RESULTADOS

1. Neoplasias Malignas

Conforme está demonstrado na Tabela I, foram encontradas 79 neoplasias malignas. Estas foram classificadas em 2 grupos: neoplasias malignas primárias da pálpebra e neoplasias metastáticas na pálpebra.

No primeiro grupo, neoplasias primárias, foram encontrados 74 casos de neoplasia epitelial subdivididos em carcinoma basocelular, 64 casos, ou seja, 81,03% das neoplasias malignas da pálpebra e carcinoma espinocelular, 7 casos ou 8,87% das neoplasias malignas da pálpebra. Em um caso foi encontrado o carcinoma sebáceo o que representou 0,41% das neoplasias malignas.

No grupo de neoplasias mesenquimais verificou-se um caso de lipossarcoma ou 1,26% das neoplasias malignas da pálpebra, ao lado de um caso de rabdomyosarcoma ou 1,26% das neoplasias malignas de pálpebra.

No grupo das neoplasias metastáticas ou secundárias foram encontrados 2 casos de metástases de carcinoma mamário (2,53%) além de 1 caso de metástase de carcinoma renal (1,26%).

Foram encontrados 2 casos de linfoma, 2,53% das neoplasias malignas da pálpebra.

1.1. Carcinoma basocelular

Os 64 casos - 81,03% das neoplasias malignas da pálpebra - de carcinoma basocelular foram analisadas de acordo com o tipo histológico, compreendendo 4 formas: tipo comum, adenóide cístico, fibrosante e queratótico. Estes achados estão relacionados na Tabela II.

TABELA I
NEOPLASIAS MALIGNAS DA PÁLPEBRA

Lesão	Frequência	%
Carcinoma basocelular	64	81,03
Carcinoma espinocelular	07	08,87
Carcinoma sebáceo	01	01,26
Lipossarcoma	01	01,26
Rabdomyosarcoma	01	01,26
Linfoma	02	02,53
Metástase de CA mamário	02	02,53
Metástase de CA renal	01	01,26
Total	79	100,00

TABELA II
CARCINOMA BASOCELULAR DA PÁLPEBRA

Lesão	Frequência	%
Comum	46	71,87
Adenóide cístico	10	16,62
Fibrosante	05	07,81
Queratótico	03	04,70
Total	64	100,00

O tipo comum de carcinoma basocelular, 71,87%, apresentou ulceração superficial em 30 casos (40,86%) e foi caracterizado por blocos de células formando paliçada na periferia da lesão. Destes 64 casos, em 4 ocorreram recidivas. Entre os tumores recidivados, 3 apresentavam margens cirúrgicas comprometidas por ocasião da primeira exérese.

O segundo tipo de carcinoma basocelular, adenóide cístico, 10 casos, 16,62%, foi caracterizado pela presença de blocos de células com arranjo em paliçada na periferia ao lado de células neoplásicas formando estruturas tubulares ou glanduliformes. As células cancerosas também formavam cordões entre estas ilhotas de padrão glandular. O tecido conjuntivo do derma, além do tecido entre as células malignas, apresentava material amorfo, granular.

O carcinoma basocelular tipo fibrosante, 5 casos, 7,81%, foi caracterizado por uma intensa proli-

feração reacional de tecido conjuntivo fibroso do derma - reação desmoplásica - muito maior do que nos outros tipos de carcinoma basocelular. Embebido neste estroma fibroso denso, foram observados numerosos grupos de células formando pequenos cordões alongados cujos núcleos eram hipercromáticos e fusiformes. Estas células penetravam profundamente no derma.

O tipo fibrosante foi o responsável pelas 4 recidivas ocorridas, relatadas acima.

O tipo queratótico, 3 casos, 40,70%, caracterizou-se pela presença de cistos córneos ou células com disqueratose individual. Estas possuíam núcleos alongados e citoplasma eosinófilo que contrastava com citoplasma basófilo das células da periferia do tumor. As células neoplásicas cresciam em algumas áreas em volta dos cistos córneos.

Todos os casos de carcinoma basocelular possuíam dados clínicos relativos a idade e sexo, relacionados nas Tabelas III e IV, respectivamente.

TABELA III
CARCINOMA BASOCELULAR

Idade	Frequência	%
30 - 35 Anos	01	01,57
35 - 40 Anos	05	07,81
40 - 45 Anos	10	15,62
45 - 50 Anos	07	10,94
50 - 55 Anos	20	31,24
55 - 60 Anos	09	14,16
60 - 65 Anos	08	12,44
65 - 70 Anos	04	06,22
Total	64	100,00

TABELA IV
CARCINOMA BASOCELULAR

Sexo	Frequência	%
Masculino	36	56,25
Feminino	28	43,75
Total	64	100,00

Deste modo encontramos entre 30 e 35 anos de idade, 1 caso (1,57%), entre 35 e 40 anos 5 casos (7,81%), 40 a 45 anos 10 casos (15,62%), de 45 a 50 anos 7 casos (10,94%), de 50 a 55 anos 20 casos (31,24%), 55 a 60 anos 9 casos (14,16%), 60 a 65 anos de idade 8 casos (12,44%) e de 65 a 70 anos 4 casos (6,22%).

Quanto ao sexo, 36 pacientes masculinos (56,25%) e 28 pacientes femininos (43,75%).

1.2. Carcinoma espinocelular

O carcinoma espinocelular, 7 casos (8,87%) das neoplasias malignas da pálpebra, foi caracterizado pela proliferação de células grandes, de citoplasma eosinófilo, núcleos hipercromáticos, ligados entre si por pontes inter-celulares.

Estas células neoplásicas formavam blocos ou cordões irregulares e em alguns casos havia células bizarras multi-nucleadas. Este grupo foi analisado quanto ao seu grau de infiltração e o grau de diferenciação. Quanto ao grau de infiltração foi encontrado o seguinte resultado:

Grupo 1 - 5 casos: invasão superficial (derma papilar) ou menor que 1 mm.

Grupo 2 - 1 caso: invasão mediana; até o limite superior do tecido muscular.

Grupo 3 - 1 caso: invasão profunda até o subcutâneo. Apenas neste caso houve encontro de metástase para linfonodos pré-auriculares.

Quanto ao grau de diferenciação as neoplasias espinocelulares foram classificadas em:

1. bem diferenciadas ou de grau I (3 casos)
2. moderadamente diferenciadas ou de grau II (3 casos)
3. pouco diferenciadas ou de grau III (1 caso).

Estes achados estão demonstrados nas Tabelas V e VI.

TABELA V
CARCINOMA ESPINOCELULAR

Grau de invasão	Frequência	%
I	05	71,40
II	01	14,30
III	01	14,30
Total	07	100,00

TABELA VI

Grau de diferenciação	Frequência	%
I	03	42,85
II	03	42,85
III	01	14,30
Total	07	100,00

O grau de diferenciação foi caracterizado pelo encontro de produção de queratina sob a forma de pérolas córneas ou disqueratose individual.

Em 5 dos 7 casos de carcinoma espinocelular havia informação clínica quanto à idade. Três deles eram pacientes entre 45 e 50 anos. Em 2 deles os

pacientes estavam entre 55 e 60 anos de idade. Nos 7 casos havia informação quanto ao sexo. Cinco deles do sexo masculino e dois do sexo feminino.

1.3. Carcinoma sebáceo

O carcinoma sebáceo ocorreu em paciente do sexo feminino, 55 anos de idade. O exame histológico revelou massa delimitada por tecido conjuntivo fibroso frouxo, formando arranjo lobulado, constituído por células grandes e citoplasma eosinófilo, núcleos hiper cromáticos, com numerosas figuras de mitose atípicas. As células malignas formavam arranjos glanduliformes ou cordões celulares cutâneos. Presença de extensas áreas de necrose em meio aos nódulos neoplásicos.

Muitas células apresentavam citoplasma claro e vacuolizado. As figuras de mitose foram freqüentemente encontradas bem como invasão "pagetóide" do epitélio superficial.

O carcinoma sebáceo foi representado por um caso, ou seja, 1,26% das lesões malignas da pálpebra.

1.4. Lipossarcoma

Ocorreu em paciente masculino, 61 anos de idade. Este caso representou 1,26% das neoplasias malignas da pálpebra. O exame microscópico revelou proliferação de células fusiformes com núcleos alongados, regulares, discretamente hiper cromáticos, e separados por substância amorfa e levemente eosinófila. Entre as células malignas havia tecido adiposo bem formado. As figuras de mitose foram raras: 3 em 10 campos de grande aumento. A coloração pelo método do Sudan em cortes de congelação, foi positiva.

1.5. Rbdomiossarcoma

Um caso, correspondendo a 1,26% das lesões malignas da pálpebra, em paciente masculino, de 5 anos de idade. O exame histológico revelou células fusiformes, de citoplasma eosinófilo, núcleos muito irregulares e hiper cromáticos. Presença de células semelhantes a rbdomioblastos, onde a coloração de hematoxilina ácida fosfotúngstica de Mallory evidenciou raras estrias transversais. Este caso mereceu a classificação de rbdomiossarcoma tipo embrionário. A pesquisa de mioglobina e desmina pelo método de peroxidase-anti-peroxidase foi positiva.

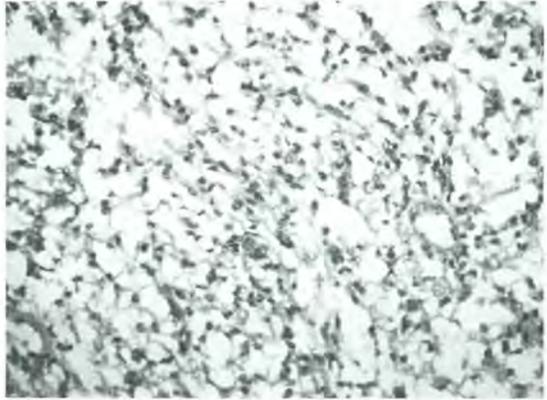


Fig. 1. Lipossarcoma da pálpebra. Células grandes, desordenadamente dispostas, com citoplasma claro (H & E, 128 x).



Fig. 2. Lipossarcoma da pálpebra. Pesquisa de gordura foi positiva (Sudan, 240 x).



Fig. 3. Rbdomiossarcoma da pálpebra. Células grandes de citoplasma eosinófilo e núcleos hiper cromáticos (H & E, 450 x).

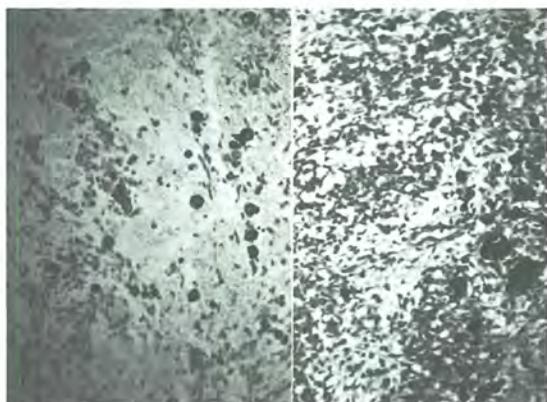


Fig. 4. Rabdomiossarcoma da pálpebra. Notar à direita aspecto das células cancerosas pela coloração convencional do H & E. À esquerda coloração positiva pra mioglobulina em rabdomioblastos pela técnica da peroxidase-anti-peroxidase (150 x).

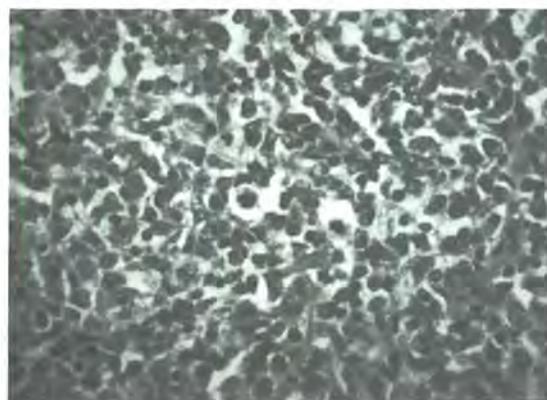


Fig. 5. Linfoma linfocítico da pálpebra. Células grandes com escasso citoplasma e hiper cromasia nuclear (H & E, 350 x).

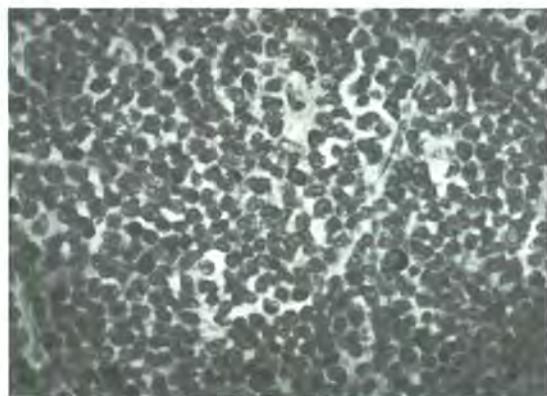


Fig. 6. Linfoma linfocítico da pálpebra. Coloração positiva para marcadores de linfócitos B pela técnica da peroxidase-anti-peroxidase (350 x).

1.6. Linfoma

No grupo dos linfomas - 2 casos - os principais critérios diagnósticos foram: proliferação monótona de elementos linfocitários com citoplasma escasso, núcleos hipercromáticos, com figuras de mitose. Não havia folículos com centros germinativos organizados. Neste grupo empregou-se a classificação de Rappaport usada por Zimmerman (1962). Deste modo os 2 casos foram classificados como linfomas linfocíticos difusos, bem diferenciados.

A pesquisa pela técnica da peroxidase-anti-peroxidase, de marcadores para linfócitos, revelou neoplasia derivada de células B.

No 2 caso havia informação quanto a sexo e idade dos pacientes. Ambos eram do sexo masculino e ambos entre 45 e 50 anos de idade.

1.7. Carcinoma de ductos mamários, metastático

Entre as neoplasias malignas metastáticas, havia 2 casos -2,53% das neoplasias malignas da pálpebra, representados por carcinoma de ductos mamários. Em ambos a neoplasia apresentava- blocos ou estruturas glandulares constituídas por células grandes de citoplasma eosinófilo, núcleos polimórficos e hipercromáticos, com numerosas figuras de mitose. As pacientes estavam na faixa entre 45 e 50 anos de idade, ambas sofriam de carcinoma infiltrativo da mama direita, tratado com mastectomia radical. A pesquisa de prolactina pela técnica de peroxidase-anti-peroxidase nas células neoplásicas foi positiva.

1.8. Carcinoma renal, metastático

Um caso, em paciente masculino, 52 aos de idade, com neoplasia metastática do rim para a pálpebra. Esta foi caracterizada microscopicamente por proliferação de células neoplásicas grandes, com núcleos discretamente polimórficos e hipercromáticos e de citoplasma PAS positivo.

Este caso foi a primeira manifestação da doença renal. Seis meses após a retirada do nódulo, paciente foi submetido a nefrectomia direita que evidenciou neoplasia idêntica.

4. DISCUSSÃO

A classificação das neoplasias do ponto de vista histogenético foi realizada por vários autores, principalmente Zimmerman (1962), Leventhal (1972), Smith (1974) e Nicholson (1979). Todos estes auto-

res trabalharam com grupos específicos, de lesões não só palpebrais como também conjuntivais.

Bech & Jensen (1978) publicaram excelente série com 300 tumores oculares classificados em neoplasias benignas, malignas e pseudo-neoplásicas. Esse trabalho visou, como objetivo principal, o tratamento cirúrgico e o segmento posterior destes pacientes. Boniuk (1962) também publicou uma série de lesões tumorais e tumoriformes da pálpebra, conjuntiva e órbita com correlação clínico-patológica.

Há atualmente uma grande necessidade do diagnóstico rápido e classificação correta para estabelecer o tratamento e prognóstico do paciente.

A variação da terminologia empregada por diferentes oftalmologistas e anátomo-patologistas gerais e oculares, leva a enorme confusão (Nicholson, 1979). A comparação estatística das várias lesões palpebrais, só é possível se estas alterações forem colocadas em grupos perfeitamente nítidos de acordo com a sua histogênese (Ashton, 1979) (Coogan, 1959).

Os critérios histológicos são extremamente importantes para o diagnóstico diferencial entre lesões benignas, pré-malignas e lesões francamente malignas. Nestas últimas a histologia também pode caracterizar o grau de malignidade e o grau de infiltração, em última análise, os principais critérios para o prognóstico e o tratamento (Zimmerman, 1962) (Elsas, 1974).

A patologia cirúrgica experimentou enorme avanço tecnológico nos últimos 10 anos. Deste modo, o diagnóstico histológico das diferentes lesões palpebrais deve ser apurado e até modificado. O uso dos avanços mais recentes da patologia cirúrgica, quer sob a forma de técnicas de coloração, técnicas de imuno-patologia (peroxidase-anti-peroxidase), microscopia eletrônica ou ainda citomorfometria, foram aplicados com grande utilidade técnica. A informação clínica foi, para a nosso meio, bastante significativa, já que 92% dos casos possuía relato mínimo sobre o sexo e idade dos pacientes, o que para o patologista cirúrgico representava bem mais do que a média de informações que ele, costumeiramente, recebe nestes casos.

A caracterização do grau de infiltração tem como consequência a verificação das margens de ressecção cirúrgica, critério também muito importante para o prognóstico.

Quando se agrupam as lesões segundo os critérios histogênicos, automaticamente há certeza de ausência ou presença de malignidade e principal-

mente, nas lesões pseudo-neoplásicas a certeza do prognóstico favorável.

Os dados estatísticos aqui obtidos são publicados com a esperança de servirem de base e encorajamento para outros trabalhos de mesmo teor.

4.1. Pálpebra

Os 79 casos de lesões palpebrais denotam a grande freqüência dessas lesões em relação as do globo ocular e também a preocupação por serem lesões externas e facilmente visíveis, da procura imediata de assistência médica. A maioria dos autores usa o termo tumores oculares externos e engloba também os tumores da órbita. Nestes casos, a incidência de pseudo-neoplasia é sempre maior do que a de neoplasia maligna, como demonstraram os trabalhos de Nicholson (1979) com tumores em crianças e Bech & Jensen (1978) em tumores oculares externos.

4.1.1. Neoplasias malignas da pálpebra

As neoplasias malignas da pálpebra foram encontradas em 79 casos. A grande maioria - 72 casos - foi do grupo das neoplasias primárias epiteliais. Este achado está de acordo com os principais trabalhos da literatura, onde a freqüência das neoplasias epiteliais entre as neoplasias malignas palpebrais é muito grande (Zimmerman, 1962) (Ash, 1942) (Jensen, 1978) (Boniuk, 1962) e (Kallos, 1958). Leventhal (1972), em sua série de tumores malignos da pálpebra, também encontrou grande freqüência de neoplasias epiteliais primárias. As neoplasias mesenquimais e as neoplasias metastáticas foram, nesta série, muito menos freqüentes.

Carcinoma basocelular

O carcinoma basocelular foi a mais freqüente das neoplasias malignas da pálpebra e a mais freqüente de todas as lesões palpebrais. Esta lesão é neoplasia mais freqüente na pele, em qualquer região do corpo. Embora histologicamente maligna, faz metástase muito raramente (Lever, 1967). A recidiva destas lesões está intimamente ligada com ressecção cirúrgica insuficiente, o que deve ser mencionado no exame histopatológico. Nesta série todos os casos de recidiva foram fibrosantes. O carcinoma basocelular fibrosante possui ninhos pequenos de células e invade em profundidade com muita rapidez e facilidade, fazendo, deste modo, recidivas mais freqüentes do que outros tipos de neoplasias basocelulares (Lever, 1967).

Quanto ao sexo e idade, a freqüência do carcinoma basocelular da pálpebra foi semelhante à encontrada em outras regiões. A forma adenóide cística do carcinoma basocelular, é, do ponto de vista de diagnóstico diferencial, a mais importante entre estas neoplasias. O quadro histológico de células neoplásicas contendo cavidade, leva muitas vezes a confusão diagnóstica com o adenocarcinoma primário, ou adenocarcinoma metastático, ambos mais agressivos que o carcinoma basocelular palpebral. O carcinoma basocelular tipo queratótico, também deve ser examinado com cuidado para evitar confusão com carcinoma espinocelular da pálpebra que tem prognóstico e comportamento biológico muito mais perigoso e completamente diferente (Lever, 1967). Nesta série a ulceração superficial não teve nenhuma implicação diagnóstica.

Carcinoma sebáceo

A freqüência do carcinoma sebáceo em pele palpebral é muito maior do que na pele outras regiões do corpo (Lever, 1967). É clinicamente facilmente confundível com o chalázio, lesão palpebral de natureza inflamatória e benigna. A invasão epitelial caracterizando o chamado aspecto "pagetóide" é sinal de pior prognóstico (Zimmerman, 1962). Esse fenômeno é caracterizado pela infiltração da epiderme por células neoplásicas grandes de citoplasma claro e vacuolizado, bastante atípicas. O aspecto histológico mais importante é o encontro de células claras e vacuolizadas e que possuem numerosas figuras de mitose atípicas. Quando a diferenciação sebácea não é muito evidente, este tumor pode ser confundido com carcinoma espinocelular pouco diferenciado.

Carcinoma espinocelular

O carcinoma espinocelular da pálpebra, assim como da pele de outras regiões do corpo, é encontrado em pacientes da 5ª e 6ª década de vida (Lever, 1967). O grau de diferenciação e o grau de invasão são importantes para o prognóstico. Desta forma, levando-se em consideração a anatomia e histologia da pálpebra, os carcinomas foram classificados quanto ao grau de invasão: invasão superficial, me-

diana e profunda, para tanto usando a camada superficial do músculo orbicularis oculi. Quanto ao grau de diferenciação, o carcinoma espinocelular foi de comportamento semelhante ao da pele de outras regiões (Lever, 1967).

Neoplasias malignas mesenquimais

O estudo, nesta série, das neoplasias malignas mesenquimais, revelou um lipossarcoma bem diferenciado, de difícil diagnóstico diferencial com lesões mesenquimais pseudo-neoplásicas do tipo das fibromatoses, além de neoplasias malignas como o fibrossarcoma quando bem diferenciado. A coloração pelo Sudan foi imprescindível para o diagnóstico definitivo. É necessário, portanto, reservar sempre um fragmento do tumor para submeter a cortes por congelamento, para posterior coloração pelo método de Sudan (Michalany, 1981). O diagnóstico de rabiomiossarcoma foi feito em tumor palpebral de paciente de 5 anos de idade, e foi classificado como do tipo embrionário (Enzinger, 1969). Os autores nesses casos, são controversos quanto a necessidade do encontro de estrias transversais para se confirmar definitivamente o diagnóstico de rabiomiossarcoma. Para os casos de rabiomiossarcoma tipo embrionário, as características citológicas - células em "raquete", tipo rabdoblato - são tão importantes quanto o encontro das estrias transversais (Enzinger, 1969). No caso da presente série, foi realizada coloração pela hematoxilina ácida fosfotúngstica de Mallory que revelou estrias transversais raras. O uso da peroxidase-anti-peroxidase é de grande importância, sendo método tão sensível, para o encontro de diferenciação quanto à microscopia eletrônica.

Linfoma

O encontro de acometimento palpebral por linfoma difuso bem diferenciado, é fenômeno raro (Zimmerman, 1962). Esse envolvimento, no entanto, já foi descrito por diversos autores (Boniuk, 1962) (Zimmerman, 1962). O diagnóstico diferencial mais importante é com o linfocitoma cutis e devem ser usados os seguintes critérios histológicos:

Linfoma

Infiltração difusa
Figuras de mitose
Destruição de anexos cutâneos
Padrão monoclonal

Linfocitoma cutis

Formação de nódulos
Raras figuras de mitose
Anexos preservados
Padrão policlonal

Pelo uso da peroxidase-anti-peroxidase (PAP) ficou demonstrado o aspecto monoclonal das duas leões encontradas na série, o que caracterizou definitivamente a proliferação linfóide como maligna.

Neoplasias epiteliais metastáticas

As neoplasias epiteliais metastáticas para a pálpebra são muito raras em relação àquelas encontradas na órbita (Boniuk, 1962). Das neoplasias metastáticas, as mais freqüentes são a metástase do carcinoma de ductos mamários e a metástase do carcinoma renal. Nesta série, os 2 casos de metástase por carcinoma mamário apresentaram um aspecto histológico de um adenocarcinoma muco-secretor. O passado de mastectomia radical nestas pacientes é também relatado na literatura (Zimmermann, 1962). A metástase do carcinoma renal como primeira manifestação da doença não é acometimento raro (Mostoffi, 1969). O carcinoma renal e o carcinoma de cauda de pâncreas, têm, muitas vezes, como primeira manifestação da doença, o encontro de metástase à distância.

4.2. A técnica da peroxidase-anti-peroxidase nas lesões da pálpebra

Não é incomum, na prática da patologia cirúrgica da pálpebra, o encontro de lesões de difícil classificação quando o estudo histológico é baseado apenas em colorações convencionais ou até mesmo colorações especiais. Utilizando a técnica da peroxidase-anti-peroxidase em casos de lesões da pálpebra, verifica-se a grande utilidade deste método.

Lesões linfo-proliferativas

A técnica da peroxidase-anti-peroxidase para marcador de linfócitos foi utilizada em 1 caso de linfoma de pálpebra. Foi demonstrada proliferação monoclonal característica neste caso.

Neoplasia de origem muscular

A técnica de peroxidase-anti-peroxidase para mioglobina e desmina foi utilizada em um caso de rabiomiossarcoma da pálpebra com resultado positivo para ambas as substâncias. A desmina, não é, isoladamente, característica de proliferação originária em fibra muscular, mas a produção por uma célula neoplásica de mioglobina associada a desmina confirma definitivamente a origem muscular da neoplasia (Crum, 1980).

Neoplasias metastáticas

O uso da técnica da peroxidase-anti-peroxidase para demonstrar substâncias específicas produzidas pelas células tumorais afim de comprovar com certeza absoluta a sede primária da neoplasia, tem sido realizada em patologia cirúrgica com grande freqüência (Crum, 1980). A pesquisa de prolactina em 1 caso de carcinoma mamário metastático para pálpebra resultou positiva e foi o dado mais importante que permitiu caracterizar com certeza a origem primária da neoplasia metastática.

5. CONCLUSÕES

1. Da mesma maneira que as lesões de pele e mucosas, as lesões da pálpebra devem ser classificadas segundo sua histogênese.

2. A padronização dos diagnósticos anatomo-patológicos segundo os processos patológicos gerais é imprescindível para a correta correlação anatomo-clínica.

3. O uso da microscopia eletrônica e da técnica da peroxidase-anti-peroxidase tem grande utilidade para o diagnóstico das lesões palpebrais e conjuntivais.

4. A técnica da peroxidase-anti-peroxidase é fundamental para o reconhecimento da sede primária de uma neoplasia a partir do exame histológico de sua metástase conjuntival ou palpebral.

5. A neoplasia maligna mais freqüente da pálpebra é o carcinoma basocelular.

6. A determinação do grau de diferenciação e do grau do carcinoma espinocelular da pálpebra tem importância prognóstica.

7. A determinação do grau de invasão e do tipo histológico do carcinoma basocelular da pálpebra tem importância prognóstica.

BIBLIOGRAFIA

- Allen, A.C.: Reorientation on histogenesis and clinical significance of cutaneous nevi and melanomas. *Cancer.*, 2:28-56, 1949.
- Anderson, W.A.D.: *Pathology*, 6th ed., St. Louis, The C.V. Mosby Co. Ltd., 1971, vol. 2.
- Ashton, N. & Cook, C.: Allergic granulomatous nodules of the eyelid and conjunctiva. *Am. J. Ophthalm.*, 86:8-42, 1979.
- Aurora, A.L.: Lesions of the eyelids: a clinicopathological study. *Survey Ophthalm.*, 15:94-104, 1970.
- Beck & Jensen, O.: *External ocular tumors* - 2nd. ed., London, W.B. Saunders Co. Ltd., 1978.
- Biggs, S.L. & Font, R.L.: Oncocytic lesions of the caruncle and other ocular adnexa. *Arch. Ophthalm.*, 95:474-478, 1977.

- Boniuk, M.:** Tumors of the eyelids. In: Symmers, W.C., *Systemic Pathology* 2nd. ed., London, Churchill Livingstone, 1979, vol. 6, p. 2863-2895.
- Busacca, A.:** Biomicroscopy of the skin. In: Lever, W.F., *Histopathology of the skin*. 4th ed., London, Pitman Medical Publishing Co. Ltd., 1967, p. 46-49.
- Crum, C.P. & Fenoglio, C.M.:** The immunoperoxidase technique. *Dig. Gyn. Obstet.*, 2:103-115, 1980.
- Cutz, E. & Chan, W.:** Immunoperoxidase staining for serotonin, bombesin and calcitonin in pulmonary tumorlets, bronchial carcinoids and oat cell carcinomas. *Lab. Invest.*, 46:16-17, 1982.
- Duello, T.M. & Halmi, N.S.:** Immunocytochemistry of prolactin-producing human pituitary adenomas. *Am. J. Anat.*, 158:463-469, 1980.
- Foot, N.C.:** Adnexal carcinoma of the skin. *Am. J. Path.*, 23:1-27, 1947.
- Gelender, H. & Forster, R.E.:** Papanicolaou cytology in the diagnosis and management of external ocular tumors. *Arch. Ophthalmol.*, 93:909-912, 1980.
- Halnan, K. & Britten, M.H.:** Late functional and cosmetics results of treatment of eyelid tumors. *Brit. J. Ophthalmol.*, 52: 43-53, 1968.
- Hogan, M.J. & Zimmerman, L.E.:** *Ophthalmic Pathology. An atlas and textbook.*, 2nd. ed., Philadelphia, W.B. Saunders Co., Ltd., 1962.
- Jakobiek, F.A. & Chattock, A.:** Aspiration cytodiagnosis of lid tumors. *Arch. Ophthalmol.*, 97: 1916, 1979.
- Jakobiek, F.A. & Gibraltar, R.A.:** Lymphoid tumors of the lids. *Ophthalmol.*, 87:1058-1069, 1980.
- Kallos, A.:** Giant keratoacantoma. *Arch. Derm.*, 78:207-209, 1958.
- Leventhal, H. & Messer, R.J.:** Malignant tumors of eyelid. *Am. J. Surg.*, 124: 522-526, 1972.
- Lever, W.F.:** *Histopatology of the skin*. 4th ed., London, Pitman Medical Publishing Co. Ltd., 1967.
- McLean, I.W.:** Hereditary benign intraepithelial dyskeratosis. *Ophthalmol.*, 88:164-168, 1981.
- Mephan, B.L.; Frater, W. & Mitchell, B.S.:** The use of enzymes to improve IGG staining by PAP technique. *J. Histochem.*, 11:345-373, 1979.
- Michalany, J.:** *Técnica Histológica em Anatomia Patológica*. Editora Pedagógica e Universitária Ltda., São Paulo, 1981.
- Naidoff, M. & Bernardino, V.:** Melanocytic lesions of the eyelid skin and conjunctiva. *Am. J. Ophthalmol.*, 82:371-376, 1976.
- Nicholson, D.:** *Pediatric Ocular Tumors*. 2nd. ed., New York, Masson Publishing Co. Ltd., 1981.
- Reese, A.B.:** *Tumors of the eye*, 2nd. ed., New York, Harper & Row Publishers Co. Ltd., 1963.
- Straatsma, B.R.:** Meibomian gland tumors. *Arch. Ophthalmol.*, 56:71-93, 1956.
- Taylor, C.R.:** Immunoperoxidase techniques. Practical and theoretical aspects. *Arch. Path. Lab. Med.*, 102:113-121, 1978.
- Taylor, C.R. & Kledizik, G.S.:** Immunohistologic techniques in surgical pathology. *Human Path.*, 12:7-12, 1981.
- Yanoff, M. & Fine, B.S.:** *Ocular Pathology*, 2nd. ed., London, Harper & Row Co. Ltd., 1975.
- Zimmerman, L.E.:** Melanocytic tumors of interest to the ophthalmologist. *Ophthalmol.*, 87: 497-502, 1980.
- Zimmerman, L.E. & Hood, I.:** Metastatic mammary carcinoma in the eyelid. *Cancer.*, 31: 793-796, 1973.

Dr. Miguel Burnier J.R.
 Profesor Adjunto
 Jefe Depto. Anatomía Patológica
 Escuela Paulista de Medicina
 Brasil

TUMORES DA CONJUNTIVA: NEOPLASIAS BENIGNAS E LESÕES PSEUDO-NEOPLÁSICAS

BURNIER JR., M.¹; BELFORT JR., R.²; RIGUEIRO, M.P.³;
MONTEZZO, L.C.³; CHIFERI JR., V.⁴

1. INTRODUÇÃO

Considerando que, do ponto de vista clínico, muitas lesões neoplásicas benignas e pseudo-neoplásicas da conjuntiva são confundíveis, torna-se indispensável o auxílio do exame anátomo-patológico para estabelecer o correto diagnóstico e com isto beneficiar o doente em seu tratamento. Contudo, este diagnóstico esbarra com um problema: o de classificar as lesões não mais segundo um critério clínico-oftalmológico como ainda se encontra na literatura, mas conforme o critério dos processos gerais empregado pelo anatomopatologista.

Realmente, o uso de nomenclatura que foge a estes critérios traz confusão, como aliás foi assinalado por Bech & Jensen (1978), em estudo clínico-patológico realizado em 300 casos de neoplasias e lesões pseudo-neoplásicas oculares consecutivas. Daí o fato de insistirmos em aplicar, sempre que possível, às lesões da conjuntiva um critério anatomopatológico geral, o que segundo consta, parece ser inédito na literatura corrente. Essa aplicação de critério anatomopatológico geral para classificar as lesões da conjuntiva constitui o principal motivo deste trabalho.

Resta salientar que só foi possível colocar tal critério em prática graças à criação do Registro

Brasileiro de Patologia Ocular, de onde aliás procede todo o material de estudo deste trabalho.

De posse deste material, procurou-se traçar objetivos como segue:

1. Adaptar uma nomenclatura para neoplasias baseada na histogênese e no comportamento dos tumores a fim de evitar discordâncias entre os clínicos, cirurgiões e anatomopatologistas.

2. Dentro do mesmo pensamento, classificar as lesões pseudo-neoplásicas em inflamatórias e não inflamatórias.

3. Separar através de critérios histológicos, limites nítidos entre as lesões malignas, benignas e pseudo-neoplásicas.

4. Aplicar técnicas histológicas modernas como a imunoperoxidase além da microscopia eletrônica, sempre que necessário.

5. Estabelecer uma estatística das lesões neoplásicas e pseudo-neoplásicas da conjuntiva que possa ser utilizada facilmente na prática, em nosso meio.

6. Sempre que possível, neste material estudado, correlacionar os dados clínicos de localização, tamanho do tumor e exame macroscópico, com os achados histológicos.

Como o anatomopatologista geral não está bem familiarizado com a histologia normal da conjuntiva, é conveniente tecer algumas considerações sobre a mesma, o que facilitará a compreensão das lesões e principalmente a sua interpretação histogênica dentro dos processos patológicos gerais, os quais compreendem:

1. Alterações degenerativas.
2. Alterações circulatórias.
3. Inflamação.
4. Alterações do crescimento e desenvolvimento.
5. Neoplasias.

¹Prof. Adjunto - Doutor e Chefe do Departamento de Anatomia Patológica - Escola Paulista de Medicina.

²Prof. Adjunto - Doutor - Disciplina de Oftalmologia - Escola Paulista de Medicina.

³Médicos Residentes - Departamento de Anatomia Patológica - Escola Paulista de Medicina.

⁴Acadêmico Estagiário, Patologia Ocular - Departamento de Anatomia Patológica - Escola Paulista de Medicina.

Trabalho realizado no Registro Brasileiro de Patologia Ocular, Disciplina de Oftalmologia e Departamento de Anatomia Patológica da Escola Paulista de Medicina.

1.1. Histologia da conjuntiva

A conjuntiva é uma membrana mucosa que recobre a superfície posterior da pálpebra e a superfície anterior do globo ocular exceto na região da córnea. Embora seja uma membrana contínua, é conveniente para o entendimento de suas alterações, subdividi-la em regiões: a conjuntiva palpebral, a conjuntiva do fórnix superior e inferior e a conjuntiva bulbar. Há ainda regiões anatomicamente importantes e constituídas por invaginações conjuntivais que são a dobra semi-lunar e a carúncula. A conjuntiva bulbar do fórnix superior e inferior une a pálpebra com a conjuntiva bulbar que por sua vez é fracamente aderida à esclera.

Invaginações que constituem as dobras conjuntivais são importantes para a mobilidade do globo ocular e também para aumentar a superfície de secreção. A carúncula é formada também por invaginação no canto interno do olho. Esta é constituída por duas ou mais camadas de células cilíndricas formando um epitélio estratificado colunar. Este será alternado por trechos de epitélio malpighiano especialmente na margem palpebral.

As células da camada basal são cilíndricas e podem conter pigmento melânico (Busacca, 1962). O pigmento melânico é mais abundante na zona conjuntival próxima ao limbo. O epitélio cilíndrico da conjuntiva bulbar é muito interrompido por trechos de epitélio malpighiano. As áreas de epitélio malpighiano na conjuntiva da região do tarso são mais freqüentes que os da conjuntiva bulbar. As células caliciformes estão presentes nas camadas superficiais deste epitélio.

O estroma conjuntival é constituído por tecido conjuntivo denso, delgado na região sobre o tarso e espesso sobre o fórnix. Na altura do limbo, o tecido conjuntivo do córion conjuntival forma papilas. Verifica-se no córion superficial em muitas regiões conjuntivais, a formação de agregados linfocitários ao lado de invaginações epiteliais. Estes agregados não possuem centros germinativos, não sendo por isso folículos linfóides verdadeiros ou ativados.

O uso da técnica da peroxidase-anti-peroxidase (PAP) nestas formações revela infiltrado policlonal, principalmente constituído de linfócitos B.

Ao nível do córion superficial encontram-se também melanócitos, principalmente na região bulbar. Ao nível da margem superior da região do tarso, o estroma de tecido conjuntivo começa a ficar abundante e faz invaginações constituindo as pregas em ambos os fórnices.

Entre as pregas o epitélio conjuntival faz invagi-

nações e forma criptas chamadas pseudo-glândulas de Henle. Frequentemente são encontradas glândulas de Krause semelhantes estruturalmente às glândulas lacrimais. Estas glândulas são muito numerosas na pálpebra superior.

Três ou mais glândulas acessórias também podem ocorrer na margem superior do tarso. Estas últimas são chamadas glândulas de Wolfring (Zimmerman, 1962).

O epitélio da prega semi-lunar contém numerosas células caliciformes. Verifica-se na substância própria nesta região, focos de tecido cartilagenoso. A carúncula apresenta epitélio espesso e do tipo malpighiano.

São numerosas nesta região as glândulas sebáceas. No córion há numerosas fibras elásticas e musculares estriadas da parte lacrimal do músculo orbicularis oculi (músculo de Horner) ao lado de glândulas lacrimais acessórias e glândulas sudoríparas.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O material deste estudo compreende 55 casos de lesões neoplásicas benignas e pseudo-neoplásicas da conjuntiva, examinadas no Departamento de Anatomia Patológica da Escola Paulista de Medicina, durante um período de 5 anos (1978-1982).

Todas as peças, por menores que fossem, foram submetidas ao exame macroscópico e incluídas em parafina conforme metodologia usual e recomendada por Michalany (1981). Na maioria as peças foram fixadas em formol a 10% e uma delas no líquido de Bouin conforme fórmula de Masson (Michalany, 1981).

Além da coloração usual pela hematoxilina e eosina foram também empregados métodos especiais como mucicarmin de Mayer (1 caso) e tricrômio de Masson (2 casos).

O método da peroxidase-anti-peroxidase (PAP) foi utilizado em 2 casos conforme técnica recomendada por Crum (1980). A microscopia eletrônica utilizada em 1 caso, foi realizada em material obtido dos blocos de parafina, submetidos a desparafinização com xilol, embebidos em plástico e cortados em ultra-micrótomo convencional. A faixa de aumento utilizada foi de 5.000 a 21.000 vezes.

A correlação clínico-patológica foi realizada nos casos onde havia informação clínica obtida da requisição do exame. Na grande maioria dos casos esta informação estava restrita à localização, sem menção da idade do paciente e raramente o tamanho do tumor.

3. RESULTADOS

1. Lesões neoplásicas e pseudo-neoplásicas da conjuntiva

1.1. Lesões tumorais

A análise dos 55 casos de lesões neoplásicas benignas e pseudo-neoplásicas da conjuntiva, revelou 25 casos (45,45%) de neoplasias benignas e 30 casos (54,55%) de lesões pseudo-neoplásicas, conforme dados da Tabela I.

TABELA I
1. NEOPLÁSICAS E PSEUDO-NEOPLÁSICAS DA CONJUNTIVA

Lesão	Frequência	%
Neoplasias benignas	25	45,45
L. Pseudo-neoplásicas	30	54,55
Total	55	100,00

1.1. Neoplasias benignas

Foram encontrados 25 casos de neoplasias benignas o que representou 45,45% das lesões tumorais da conjuntiva. Estas neoplasias foram classificadas segundo sua natureza histológica em: papiloma, nevo melânico, hemangioma e linfangioma. A frequência em que estas neoplasias ocorreram foi: papiloma 8 casos ou 32% das neoplasias benignas, hemangioma 2 casos, 8%, e linfangioma 2 casos, também 8% das neoplasias benignas. Estes dados estão ordenados na Tabela II. De nevo melânico tivemos 13 casos ou 52% das neoplasias benignas.

TABELA II
NEOPLASIAS BENIGNAS DA CONJUNTIVA

Lesão	Frequência	%
Nevo melânico	13	52,00
Papiloma	08	32,00
Hemangioma	02	08,00
Linfangioma	02	08,00
Total	25	100,00

1.1.1. Nevo melânico

Neste material foram encontrados 13 nevos melânicos, 52% das neoplasias benignas da conjuntiva e 23,63% das lesões tumorais da conjuntiva. Microscopicamente todos apresentavam proliferação de melanoblastos agrupados ou isolados, constituindo blocos ou cordões celulares, muitos deles carregados de pigmento melânico. Em 5 casos havia células gigantes multi-nucleadas.

Destes 13 nevos, 10 apresentavam atividade juncional. A inflamação, sempre linfocítica e plasmocitária, estava associada à neoplasia em 8 casos. Restos epiteliais no córion foram encontrados 9 vezes.

As informações clínicas de sexo e idade foram obtidas em 10 casos, dados estes apresentados nas Tabelas III e IV.

TABELA III
NEVO MELÂNICO

Idade	Frequência	%
05 - 10 Anos	01	10,00
10 - 15 Anos	04	40,00
15 - 20 Anos	02	20,00
20 - 25 Anos	02	20,00
40 - 45 Anos	01	10,00
Total	10	100,00

TABELA IV
NEVO MELÂNICO

Sexo	Frequência	%
Masculino	03	30,00
Feminino	07	70,00
Total	10	100,00

1.1.2. Papiloma

O papiloma foi diagnosticado em 8 casos, 32% de todas as neoplasias benignas da conjuntiva e 14,54% das lesões tumorais da conjuntiva. Caracterizou-se microscopicamente, por eixo conjuntivo vascular evidente constituído por tecido conjuntivo frouxo edemaciado e numerosos vasos sanguíneos dilatados. Esta papila estava revestida por epitélio estratificado pavimentoso não corneificado que em áreas apresentava células secretoras.

Nos 8 casos foram obtidos dados clínicos sobre a idade e sexo dos pacientes, relacionados nas Tabelas V e VI.

TABELA V
PAPILOMA

Idade	Frequência	%
20 - 25 Anos	04	50,00
35 - 40 Anos	03	37,50
50 - 55 Anos	01	12,50
Total	08	100,00

TABELA VI
PAPILOMA

Sexo	Frequência	%
Masculino	06	75,00
Feminino	02	25,00
Total	08	100,00

Deste modo verifica-se que 4 casos, ou seja, 50% ocorreram entre 20 e 25 anos. Três casos, 37,50% entre 35 e 40 anos e um caso, 12,50% entre 50 e 55 anos. Quanto ao sexo, 6 casos (75%) do sexo masculino e 2 casos (25%) do sexo feminino.

1.1.3. Hemangioma

O hemangioma ocorreu 2 vezes, 8% das neoplasias benignas da conjuntiva e 3,64% de todas as lesões tumorais da conjuntiva. Esta neoplasia foi caracterizada pela proliferação de capilares, discretamente dilatados, congestos e revestidos por epitélio achatado sem atípias. Entre os vasos sanguíneos havia tecido conjuntivo frouxo, edemaciado. As 2 lesões foram do tipo hemangioma capilar.

Os dois pacientes eram do sexo feminino, na terceira década de vida (Tabelas VII e VIII).

TABELA VII
HEMANGIOMA

Idade	Frequência	%
20 - 25 Anos	01	50,00
25 - 30 Anos	01	50,00
Total	02	100,00

TABELA VIII
HEMANGIOMA

Sexo	Frequência	%
Masculino	00	00,00
Feminino	02	100,00
Total	02	100,00

1.1.4. Linfangioma

O linfangioma ocorreu em 2 casos e representou 8% das neoplasias benignas da conjuntiva e 3,64% de todas as lesões tumorais da conjuntiva. Microscopicamente foi caracterizado por espaços vasculares dilatados, dispostos irregularmente e revestidos por

endotélio muito achatado com núcleos alongados e fusiformes, sem atípias. Os espaços vasculares eram vazios e havia discreto edema no tecido conjuntivo adjacente. Os dados de idade e sexo estão ordenados nas Tabelas IX e X.

TABELA IX
LINFANGIOMA

Idade	Frequência	%
10 - 15 Anos	01	50,00
15 - 20 Anos	01	50,00
Total	02	100,00

TABELA X
LINFANGIOMA

Sexo	Frequência	%
Masculino	01	50,00
Feminino	01	50,00
Total	02	100,00

1.2. Lesões pseudo-neoplásicas

Foram encontrados 30 casos de lesões pseudo-neoplásicas e estes resultados estão ordenados na Tabela XI.

TABELA XI
LESÕES PSEUDO-NEOPLÁSICAS
DA CONJUNTIVA

Lesão	Frequência	%
Pterígio	20	66,68
Granuloma piogénico	06	20,00
Cisto dermóide	02	06,66
Coristoma	02	06,66
Total	30	100,00

1.2.1. Pterígio

O pterígio ocorreu em 20 casos, o que representou 66,68% das lesões pseudo-neoplásicas da conjuntiva e 36,36% de todas as lesões tumoriformes da conjuntiva. Os principais caracteres microscópicos foram: encontro de atrofia do epitélio de revestimento ao lado de áreas de discreta acantose em cujo córion havia sempre degeneração basófila do colágeno, além de infiltrado inflamatório linfó e plasmocitário e discreta congestão.

Foram obtidos dados clínicos de idade e sexo em todos os 20 pacientes conforme revelam as Tabelas XII e XIII.

**TABELA XII
PTERÍGIO**

Idade	Frequência	%
15 - 20 Anos	01	05,00
20 - 25 Anos	04	20,00
25 - 30 Anos	02	10,00
30 - 35 Anos	05	25,00
35 - 40 Anos	05	25,00
40 - 45 Anos	02	10,00
45 - 50 Anos	01	05,00
Total	20	100,00

TABELA XIII

Sexo	Frequência	%
Masculino	08	40,00
Feminino	12	60,00
Total	20	100,00

Deste modo foi encontrado 1 caso (5%) entre 15 e 20 anos de idade, 4 casos (20%) entre 20 e 25 anos, 2 casos (10%) entre 25 e 30 anos, 5 casos (25%) entre 30 e 35 anos, 4 casos (25%) entre 35 e 40 anos, 2 casos (10%) entre 40 e 45 anos e 1 caso (5%) entre 45 e 50 anos. Quanto ao sexo, 8 pacientes do sexo masculino (40%) e 12 do sexo feminino (60%).

1.2.2. Granuloma piogênico

O granuloma piogênico ocorreu em 6 casos, 20% das lesões pseudo-neoplásicas da conjuntiva e 10,90% de todas as lesões tumorais da conjuntiva. O quadro histológico foi constituído por proliferação dos vasos sanguíneos neoformados, com intenso edema e infiltrado inflamatório linfó e plasmocitário cujo epitélio de revestimento esta ulcerado com crosta fibrino-leucocitária. A lesão era saliente e fazia um "colarinho" em relação a altura do epitélio. Nos seis casos havia informação quanto a idade e sexo dos pacientes, dados estes apresentados nas Tabelas XIV e XV.

Deste modo, de 15 a 20 anos de idade, 1 caso (16,66%), de 20 a 25 anos (33,34%), de 25 a 30 anos, 2 casos (33,34%) e de 35 a 40 anos, 1 caso (16,66%). Dois pacientes eram do sexo masculino (33,33%) e 4 do sexo feminino (66,67%).

**TABELA XIV
GRANULOMA PIOGÊNICO**

Idade	Frequência	%
15 - 20 Anos	01	16,66
20 - 25 Anos	02	33,34
25 - 30 Anos	02	33,34
30 - 35 Anos	01	16,66
Total	06	100,00

TABELA XV

Sexo	Frequência	%
Masculino	02	33,33
Feminino	04	66,67
Total	06	100,00

1.2.3. Cisto dermóide

Dois casos de cisto dermóide representando 6,66% das lesões tumoriformes da conjuntiva e 3,36% de todas as lesões tumorais da conjuntiva. Os cistos, microscopicamente, estavam revestidos por epitélio estratificado do tipo malpighiano e havia, no córion, anexos cutâneos representados por glândulas sebáceas e folículos pilosos. Ambos os pacientes eram do sexo feminino entre 30 e 35 anos de idade.

1.2.4. Coristoma

Os coristomas foram caracterizados em 2 casos representando 6,66% das lesões pseudo-neoplásicas conjuntivais e 3,36% de todas as lesões tumorais da conjuntiva. Microscopicamente eram constituídos de células adiposas ao lado de tecido conjuntivo denso e fibroso e fibras musculares lisas. Ambos os pacientes eram do sexo masculino, um deles entre 10 e 15 anos e o outro entre 20 e 25 anos, conforme Tabelas XVI e XVII.

**TABELA XVI
CORISTOMA**

Idade	Frequência	%
10 - 15 Anos	01	50,00
15 - 20 Anos	01	50,00
Total	02	100,00

TABELA XVII

Sexo	Frequência	%
Masculino	02	100,00
Feminino	00	00,00
Total	02	100,00

4. DISCUSSÃO

A classificação das neoplasias e das lesões pseudo-neoplásicas do ponto de vista histogenético foi realizada por diversos autores, principalmente Zimmerman (1962), Leventhal (1974) e Nicholson (1979). Todos esses autores trabalharam com grupos específicos de lesões conjuntivais e palpebrais.

Bech & Jensen (1978) publicaram um trabalho excelente com 300 tumores oculares consecutivos classificados em neoplasias benignas, neoplasias malignas e lesões pseudo-neoplásicas. Esse trabalho visou, como objetivo principal, o tratamento cirúrgico e o segmento posterior desses pacientes. As lesões foram agrupadas do ponto de vista histogenético, porém a classificação das lesões pseudo-neoplásicas não obedeceu a critérios histológicos. Boniuk (1962) também publicou uma série de lesões tumorais e tumoriformes da pálpebra, conjuntiva e órbita com correlação clínico-patológica.

Há atualmente uma grande necessidade do diagnóstico rápido e classificação correta para estabelecer o tratamento e o prognóstico do paciente.

A variação da terminologia empregada por diferentes oftalmologistas e anatomopatologistas gerais e oculares, leva a enorme confusão (Nicholson, 1979). A comparação estatística das várias lesões conjuntivais só é possível se estas alterações forem colocadas em grupos perfeitamente nítidos de acordo com a sua histogênese (Ashton, 1979) (Cogan, 1959).

Os critérios histológicos são extremamente importantes para o diagnóstico diferencial entre lesões benignas, pré-malignas e francamente malignas. Nestas últimas, a histologia também pode caracterizar o grau de malignidade e o grau de infiltração, em última análise, os principais critérios para o prognóstico e o tratamento (Zimmerman, 1962) (Elsas, 1974).

A patologia cirúrgica experimentou enorme avanço tecnológico nos últimos 10 anos. Deste modo, o diagnóstico histológico das diferentes lesões conjuntivais deve ser apurado e até modificado. O uso dos avanços mais recentes da patologia cirúrgica quer sob a forma de técnicas de coloração, técnicas de imunoperoxidase (técnicas de imuno-patologia) ou ainda microscopia eletrônica, foram aplicados com grande utilidade prática. A informação clínica foi, para o nosso meio, bastante significativa, já que 92% dos casos possuía relato mínimo sobre o sexo e idade dos pacientes o que para o patologista cirúrgico representa bem mais do que a

média de informações que ele, costumeiramente, recebe nesses casos.

A caracterização do grau de infiltração, nos casos de neoplasia maligna tem como consequência a verificação das margens de ressecção cirúrgica, critério também muito importante para o prognóstico.

Quando se agrupam as lesões segundo critérios histogenéticos, automaticamente, há certeza de ausência ou presença de malignidade e principalmente, nas lesões pseudo-neoplásicas a certeza do prognóstico favorável.

Os dados estatísticos aqui obtidos são publicados, com a esperança de servirem de base encorajamento para outros trabalhos do mesmo teor.

4.1. Conjuntiva

O encontro de predomínio de lesões pseudo-neoplásicas (43,98%) em relação às neoplasias benignas (36,91%) já foi descrito em trabalhos anteriores (Bech & Jensen, 1978). Isto ocorre porque a lesão conjuntival mais freqüente é o pterígio, correspondendo a cerca de 30% dos casos, aqui classificado como lesão pseudo-neoplásica.

4.1.1. Neoplasia benigna

Os 25 casos de neoplasias benignas, foram classificados em 3 grupos distintos para efeito de discussão.

Nevo melânico

O nevo melânico foi a neoplasia benigna mais comum da conjuntiva e a segunda lesão conjuntival mais freqüente, podendo perder só para o pterígio. O nevo conjuntival apresentou atividade juncional em maior número de casos do que o nevo cutâneo e palpebral. Nestes casos, de intensa atividade juncional, o diagnóstico diferencial com o melanoma da conjuntiva pode ser muito difícil. As inclusões ou restos epiteliais encontrados no córion da mucosa conjuntival, principalmente em crianças e adultos jovens, também dificulta sobremaneira o diagnóstico histológico (Zimmerman, 1962). O sexo feminino foi mais afetado na proporção de 3:1. Este número é semelhante ao encontrado na literatura (Liver, 1967) (Bernardino, 1976) (Crawford, 1980) (Jakobiek, 1981).

Papiloma

O papiloma foi a neoplasia epitelial mais freqüente da conjuntiva, muitas vezes, papilífero, outras ve-

zes pediculado e mais raramente sésil. O exame histológico teve como objetivo detectar atipias, principalmente na base da lesão, o que sugere recidiva (Zimmerman, 1962). Nos casos de papiloma sésil, o diagnóstico diferencial com queratose actínica deve ser feito (Bech & Jensen, 1978) (Cohen, 1980) (Kennedy, 1952) (McLean, 1981).

Neoplasia vascular

O hemangioma e o linfangioma ocorreram em igual proporção e foram caracterizados pelos mesmos critérios histológicos utilizados e descritos usualmente para a pele e pálpebra. Os linfangiomas conjuntivais, mais comumente do que os hemangiomas, se associavam à inflamação crônica, sem caráter específico.

5. CONCLUSÕES

1. Da mesma maneira que as lesões de pele e outras mucosas, as lesões da conjuntiva devem ser classificadas segundo sua histogênese.

2. As neoplasias e as lesões pseudo-neoplásicas da conjuntiva, devem ser classificadas segundo nomenclatura dos processos patológicos gerais.

3. A padronização dos critérios anatomopatológicos segundo os processos patológicos gerais é imprescindível para a correta correlação anatômico-clínica.

4. A neoplasia benigna mais freqüente da conjuntiva é o nevo melânico.

5. A lesão pseudo-neoplásica mais freqüente da conjuntiva é o pterígio.

BIBLIOGRAFIA

- Allen, A.C.: Reorientation on histogenesis and clinical significance of cutaneous nevi and melanomas. *Cancer.*, 2: 28-56, 1949.
- Anderson, W.A.D.: *Pathology*, 6th ed., St. Louis, The C.V. Mosby Co. Ltd., 1971, vol. 2.
- Ash, J.E. & Wilder, H.C.: Epithelial tumors of limbus. *Trans. Am. Acad. Ophthalm. Otol.*, 46: 215-222, 1942.
- Ashton, N. & Cook, C.: Allergic granulomatous nodules of the eyelid and conjunctiva. *Am. J. Ophthalm.*, 86: 8-42, 1979.
- Bech & Jensen, O.: *External ocular tumors - 2nd ed.*, London, W.B. Saunders Co. Ltd., 1978.
- Boniuk, M. & Zimmerman, L.E.: Epibulbar osteoma (osseous choristoma). *Am. J. Ophthalm.*, 53: 290-296, 1962.
- Brownstein, S.: Cryotherapy for precancerous melanosis of the conjunctiva. *Arch. Ophthalm.*, 99: 1224-1231, 1981.
- Cogan, D.G.: Ocular manifestations of systemic cystinosis. *Arch. Ophthalm.*, 55: 36-41, 1956.
- Cogan, D.G. & Howard, J.: The nature of the pingueculas. *Arch. Ophthalm.*, 61: 388-389, 1959.
- Crum, C.P. & Fenoglio, C.M.: The immunoperoxidase technique. *Dig. Gyn. Obstet.*, 2: 103-115, 1980.
- Deutsch, A.R. & Duckworth, J.H.: Oncocytoma of the caruncle. *Am. J. Ophthalm.*, 64: 458-461, 1967.
- François, J. & Rabaey, M.: Adenoma of limbal conjunctiva. *Brit. J. Ophthalm.*, 35: 237-241, 1951.
- Frazier, P.D. & Wong, V.G.: Cystinosis. Histologic examination of crystal in eye tissues. *Arch. Ophthalm.*, 80: 87-91, 1968.
- Gelender, H. & Forster, R.E.: Papanicolaou cytology in the diagnosis and management of external ocular tumors. *Arch. Ophthalm.*, 98: 909-919, 1980.
- Gonder, J.R.: Idiopathic acquired melanosis. *Ophthalmol.*, 87: 835-840, 1980.
- Green, W.R. & Zimmerman, L.E.: Ectopic lacrimal gland tissue. *Arch. Ophthalm.*, 78: 318-327, 1967.
- Hogan, M.J. & Zimmerman, L.E.: *Ophthalmic Pathology. An atlas and textbook*, 2nd ed., Philadelphia, W.B. Saunders Co., Ltd., 1962.
- Holmes, W.J.: Leprosy of the eye. *Trans. Am. Ophthalm. Soc.*, 55: 145-187, 1957.
- Jakobiek, F.A.: Conjunctival adnexal cysts and dermoids. *Arch. Ophthalm.*, 96: 1404-1409, 1978.
- Jakobiek, F.A. & Twamamoto, T.: Cryotherapy for precancerous melanosis of the conjunctiva. *Arch. Ophthalm.*, 101: 904-914, 1983.
- Jao, W.: Ballon cell nevus of the conjunctiva. *Arch. Pathol.*, 96: 124-126, 1983.
- Johnson, F.B. & Zimmerman, L.E.: Barium sulfate and zinc sulfide deposits resulting from golf ball injury of the conjunctiva and eye-lid. *Am. J. Clin. Pathol.*, 64: 736-740, 1967.
- Jones, I.S.: Tumors of the lacrimal sac. *Am. J. Ophthalm.*, 55: 145-187, 1957.
- Kallos, A.: Giant keratoacantoma. *Arch. Derm.*, 78: 207-209, 1958.
- Kennedy, R.J. & Sullivan, J.V.: Epithelial plaques of conjunctiva. *Am. J. Ophthalm.*, 35: 843-847, 1952.
- Lopez-Cardoso, P.: Exfoliative cytology in the diagnosis of conjunctival tumors. *Ophthalmol.*, 182: 157-164, 1981.
- Luthra, C.: Lesions of the caruncle: a clinical histopathology study. *Survey Ophthalm.*, 23: 183-195, 1978.
- Maddox, J.: Ring dermoid syndrome. *Arch. Ophthalm.*, 98: 1059-1061, 1980.
- Manshot, W.A.: Melanotic lesions of the conjunctiva. *Mod. Prob. Ophthalm.*, 14: 344-348, 1975.
- McCallan, A.F.: The epidemiology of the tracoma. *Brit. J. Ophthalm.*, 15: 369-411, 1931.
- McGavic, J.J.: Intraepithelial epithelioma of cornea and conjunctiva. *Am. J. Ophthalm.*, 25: 167-170, 1942.
- McLean, I.W.: Hereditary benign intraepithelial dyskeratosis. *Ophthalm.*, 88: 164-168, 1981.
- Mephan, B.L.; Frater, W. & Mitchell, B.S.: The use of enzymes to improve IGG staining by PAP technique. *J. Histochem.*, 11: 345-373, 1979.
- Michalany, J.: *Técnica Histológica em Anatomia Patológica*. Editora Pedagógica e Universitária Ltda., São Paulo, 1981.
- Naidoff, M. & Bernardino, V.: Melanocytic lesions of the eyelid skin and conjunctiva. *Am. J. Ophthalm.*, 82: 371-376, 1976.
- Nicholson, D.: *Pediatric Ocular Tumors*, 2nd ed., New York, Masson Publishing Co. Ltd., 1981.

- Pico, G.: Chronic pseudotumoral edema of the conjunctiva of possible amyloid origin. *Trans. Am. Ophthalm. Soc.*, 58: 132-154, 1960.
- Reese, A.B.: *Tumors of the eye*, 2nd ed., New York, Harper & Row Publishers Co. Ltd., 1963.
- Rones, B.: Ochronosis oculi. *Am. J. Ophthalm.*, 49: 440-446, 1960.
- Smith, M.E. & Zimmerman, L.E.: Amyloidosis of the eyelid and conjunctiva. *Arch. Ophthalm.*, 75: 42-50, 1966.

- Taylor, C.R.: Immunoperoxidase techniques. Practical and theoretical aspects. *Arch. Path. Lab. Med.*, 102: 113-121, 1978.
- Taylor, C.R. & Kledizik, G.S.: Immunohistologic techniques in surgical pathology. *Human Path.*, 12: 7-12, 1981.

Dr. Miguel Burnier J.R.
Profesor Adjunto
Jefe Depto. Anatomía Patológica
Escuela Paulista de Medicina
Brasil

NEOPLASIAS MALIGNAS DA CONJUNTIVA

BURNIER JR., M.¹; BELFORT JR., R.²; RIGUEIRO, M.P.³;
MONTEZZO, L.C.³; CHIFERI JR., V.⁴

1. INTRODUÇÃO

Considerando que, do ponto de vista clínico, muitas lesões neoplásicas malignas da conjuntiva são confundíveis, torna-se indispensável o auxílio do exame anatomo-patológico para estabelecer o correto diagnóstico e com isto beneficiar o doente em seu tratamento. Contudo, este diagnóstico esbarra com um problema: o de classificar as lesões não mais segundo um critério clínico-oftalmológico como ainda se encontra na literatura, mas conforme o o critério dos processos patológicos gerais empregado pelo anatomopatologista.

Realmente, o uso de nomenclatura que foge a estes critérios traz confusão, como aliás foi assinado por Bech & Jensen (1978) em estudo clínico-patológico realizado em 300 casos de neoplasias e lesões pseudo-neoplásicas oculares consecutivas. Daí o fato de insistirmos em aplicar, sempre que possível, às lesões da conjuntiva um critério anatomopatológico geral, o que segundo consta, parece inédito na literatura corrente. Essa aplicação de critério anatomopatológico geral para classificar as lesões da conjuntiva constitui o principal motivo deste trabalho.

Resta salientar que só foi possível colocar tal critério em prática graças a criação do Registro Brasileiro de Patologia Ocular, de onde aliás procede todo o material deste trabalho.

De posse deste material, procurou-se traçar objetivos como segue:

1. Adaptar uma nomenclatura para neoplasias baseada na histogênese e no comportamento gerais dos tumores afim de evitar discordâncias entre clínicos, cirurgiões e anatomopatologistas.

2. Separar através de critérios histológicos, limites nítidos entre as lesões malignas, benignas e pseudo-neoplásicas.

3. Aplicar técnicas histológicas modernas como a imunoperoxidase além da microscopia eletrônica, sempre que necessário.

4. Estabelecer uma estatística das lesões neoplásicas e pseudo-neoplásicas da conjuntiva que possa ser utilizada facilmente na prática, em nosso meio.

5. Demonstrar que um diagnóstico preciso da espécie neoplásica maligna e do seu grau de malignidade histológica além de estudo de sua infiltração tanto em profundidade como nas margens de ressecção, constituem dados de capital importância para o prognóstico de cada caso.

6. Sempre que possível, neste material estudado, correlacionar os dados clínicos de localização, tamanho do tumor e exame macroscópico, com achados histológicos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O material deste estudo compreende 13 casos de lesões neoplásicas malignas da conjuntiva, examinadas no Departamento de Anatomia Patológica da Escola Paulista de Medicina, durante um período de 5 anos (1978-1982).

Todas as peças por menores que fossem, foram submetidas ao exame macroscópico e incluídas em parafina conforme metodologia usual e recomendada por Michalany (1981). Na maioria, as peças (16) foram fixadas em formol a 10% e 2 delas no líquido de Bouin conforme fórmula de Masson (Michalany, 1981).

¹Prof. Adjunto - Doutor e Chefe do Departamento de Anatomia Patológica - Escola Paulista de Medicina.

²Prof. Adjunto - Doutor - Disciplina de Oftalmologia - Escola Paulista de Medicina.

³Médicos Residentes - Departamento de Anatomia Patológica - Escola Paulista de Medicina.

⁴Acadêmico Estagiário, Patologia Ocular - Departamento de Anatomia Patológica - Escola Paulista de Medicina.

Trabalho realizado no Registro Brasileiro de Patologia Ocular, Disciplina de Oftalmologia e Departamento de Anatomia Patológica da Escola Paulista de Medicina.

Além da coloração usual pela hematoxilina e eosina foram também empregados métodos especiais como mucicarmin de Mayer (1 caso), tricrômio de Masson (2 casos) e método de Masson para impregnação da melanina (2 casos).

O método da peroxidase-anti-peroxidase (PAP) foi utilizado em 9 casos conforme técnica recomendada por Crum (1980). A microscopia eletrônica utilizada em 2 casos, foi realizada em material obtido dos blocos de parafina, submetidos a desparafinização com xilo, embebidos em plástico e cortados em ultra-micrótomo Convencional. A faixa de aumento foi de 5.000 a 21.000 vezes.

A correlação clínico-patológica foi realizada nos casos onde havia informação clínica obtida da requisição do exame. Na grande maioria dos casos esta informação estava restrita a localização, sem menção de idade do paciente e raramente constando o sexo e o tamanho do tumor.

3. RESULTADOS

3.1. Neoplasias malignas da conjuntiva

O grupo das neoplasias malignas da conjuntiva foi subdividido em neoplasias primárias conjuntivais e neoplasias metastáticas. Estes dados estão relacionados na Tabela I.

TABELA I
NEOPLASIAS MALIGNAS DA CONJUNTIVA

Lesão	Frequência	%
Carcinoma espinocelular	08	61,53
Melanoma	02	15,38
Linfoma	02	15,38
Carcinoma de ductos mamários metastáticos	01	07,71
Total	13	100,00

3.1.1. Carcinoma espinocelular

Encontrado em 8 casos representando 61,53% das neoplasias da conjuntiva. Foi classificado quanto a seu grau de invasão em: carcinoma "in situ" ou pré-invasivo, quando restrito ao epitélio, carcinoma superficialmente invasivo, quando a invasão não ultrapassou 0,5 mm e, finalmente carcinoma invasivo.

Os resultados estão apresentados na Tabela II e demonstram a frequência dos diferentes graus de invasão da neoplasia.

TABELA II
CARCINOMA ESPINOCELULAR
DA CONJUNTIVA

Lesão	Frequência	%
Carcinoma "In Situ"	04	50,00
Carcinoma sup. invasivo	02	25,00
Carcinoma invasivo	02	25,00
Total	08	100,00

Deste modo verifica-se que o carcinoma foi pré-invasivo em 4 casos ou 50,00%. O carcinoma foi superficialmente invasivo em 2 casos (25%) e francamente invasivo em 2 casos (25%).

O diagnóstico microscópico foi caracterizado pela presença de células grandes com citoplasma eosinófilo, perda de polaridade celular e hiperplasia nuclear. Havia também pontes intercelulares e até formação de pérolas córneas.



Fig. 1. Carcinoma espinocelular. Aspecto clínico.

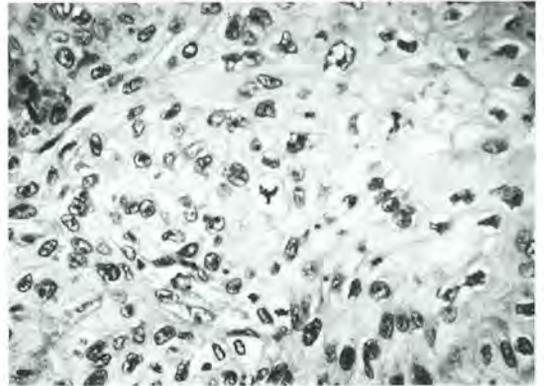


Fig. 2. Carcinoma espinocelular. Células anaplásicas unidas por pontes intercelulares e presença de mitoses atípicas (HE 420 x).

Os carcinomas espinocelulares invasivos - 4 casos - foram classificados quanto ao grau histológico de malignidade ou diferenciação celular. Destes 4 casos, 3 eram moderadamente diferenciados a 1 pouco diferenciado. Para tanto foi considerada a quantidade de produção de queratina sob a forma de disqueratose individual e a formação de pérolas córneas.

Seis casos de carcinoma espinocelular foram submetidos a pesquisa de cito-queratina pelo método da peroxidase-anti-peroxidase. Destes, 4 eram carcinomas "in situ", 1 superficialmente e outro francamente invasivo. Nestes 6 casos, a pesquisa desta substância foi positiva nas células epiteliais cancerosas.

Nos casos de carcinoma "in situ" toda a espessura do epitélio de revestimento apresentava positividade para cito-queratina. Nos casos dos carcinomas invasivos, a grande maioria dos blocos neoplásicos também apresentavam positividade para esta substância.

3.1.2. Melanoma

O melanoma ocorreu em 2 casos, 15,38% das neoplasias malignas. Nestes casos a neoplasia era composta decélulas anaplásicas formando blocos ou cordões celulares que invadiam o epitélio de revestimento conjuntival até a camada superficial. As células eram poligonais, grandes, cheias de pigmento melânico e com figuras de mitose. O córion conjuntival também estava intensamente invadido. O 2 pacientes eram do sexo feminino, 1 deles com 35 anos e o outro com 65 anos de idade. A microscopia eletrônica, em ambos os casos, demonstrou células com grandes invaginações nucleares, nucléolos evidentes e grânulos eletron-densos de melanina.

TABELA III
MELANOMA

Idade	Freqüência	%
35 - 40 Anos	01	50,00
60 - 65 Anos	01	50,00
Total	02	100,00

TABELA IV

Sexo	Freqüência	%
Masculino	00	00,00
Feminino	02	100,00
Total	02	100,00



Fig. 3. Melanoma da conjuntiva. Aspecto clínico.

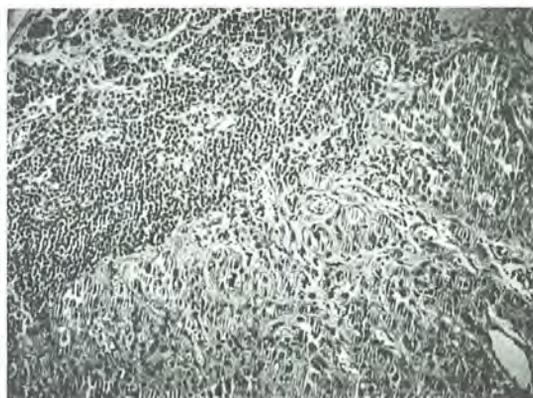


Fig. 4. Melanoma da conjuntiva. Notar células cancerosas ao lado de proliferação de melanoblastos benignos (HE 320 x).

3.1.3. Linfoma

Foram encontrados 2 casos de linfoma (15,38%) das lesões malignas da conjuntiva. Em ambos os casos o linfoma foi de tipo linfocítico difuso bem diferenciado. O quadro histológico caracterizou-se por linfócitos dispostos irregularmente, sem formação de agregados ou folículos, revelando quadro histológico monótono.

As células linfocitárias possuíam núcleos grandes, com citoplasma escasso e várias figuras de mitose. Um dos pacientes do sexo feminino e outro do sexo masculino, ambos na faixa da 6ª década de vida. A pesquisa de marcadores para linfócitos B foi positiva, pela técnica da peroxidase-anti-peroxidase.

TABELA V
LINFOMA

Idade	Frequência	%
50 - 55 Anos	01	50,00
55 - 60 Anos	01	50,00
Total	02	100,00

TABELA VI
LINFOMA

Sexo	Frequência	%
Masculino	01	50,00
Feminino	01	50,00
Total	02	100,00

3.1.4. Carcinoma dos ductos mamários metastático

Um caso de carcinoma de ductos mamários metastático, representando 7,71% das neoplasias malignas da conjuntiva foi encontrado. A paciente, de 50 anos, havia sido operada de um carcinoma invasivo de ductos da mama esquerda e apresentava metástases em vários órgãos (fígado, pulmões, conjuntiva).

Microscopicamente havia, em meio ao córion conjuntival, blocos de células grandes, com citoplasma eosinófilo, núcleos polimórficos e hiperclomáticos. Alguns blocos apresentavam áreas de necrose na região central.

A coloração para mucoproteína pelo mucicarmin de Mayer foi positiva. A microscopia eletrônica revelou glóbulos eletrôn densos e homogêneos, característicos de mucossecreção.

A pesquisa de prolactina, pelo PAP foi positiva.

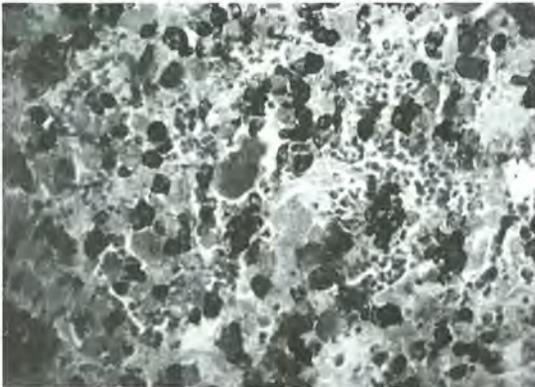


Fig. 5. Carcinoma de ductos mamários metastático na conjuntiva. Peroxidase-anti-peroxidase. Pesquisa de prolactina positiva (180 x).

4. DISCUSSÃO

4.1. Neoplasias malignas da conjuntiva

Carcinoma espinocelular

O carcinoma espinocelular foi a neoplasia mais frequente entre as malignas. A classificação quanto ao grau de diferenciação celular já foi usada por diversos autores (Bech & Jensen, 1978) (Zimmerman, 1962). O carcinoma "in situ" ocorreu na metade dos casos, 4 vezes, e é tão frequente quanto o carcinoma espinocelular da conjuntiva (Zimmerman, 1962). Caracteristicamente o carcinoma espinocelular da conjuntiva invade muito mais a superfície do que a profundidade. A graduação de superficialmente invasivo e invasivo, deve contudo ser tentada e o critério utilizado foi a medida microscópica em invasão maior ou menor que 0,5 mm. A pesquisa da citoqueratina pelo método do PAP foi bastante útil

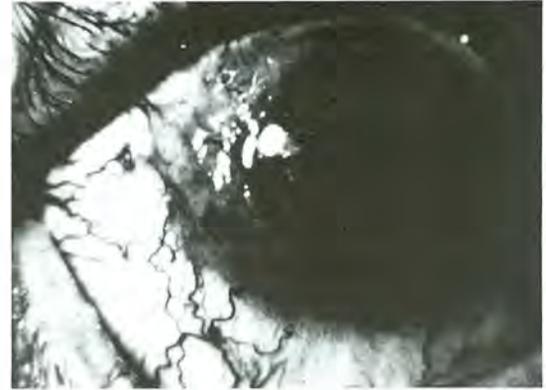


Fig. 6. Carcinoma "in situ". Aspecto clínico.

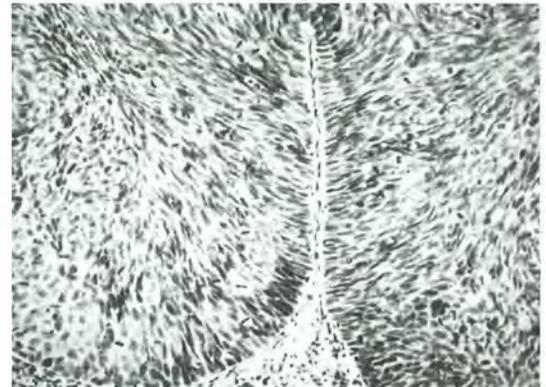


Fig. 7. Carcinoma "in situ". Notar que as células anaplásicas estão restritas ao epitélio, não ultrapassando a membrana basal (HE 420 x).

para distinguir os carcinomas espinocelulares pouco diferenciados de outras neoplasias epiteliais como carcinomas metastáticos e o carcinoma sebáceo. A citoqueratina também pode ser útil para diferenciar o carcinoma "in situ" das hiperplasias epiteliais atípicas (Crum, 1980). Os 4 casos da presente série, submetidos a pesquisa de citoqueratina revelam positividade em toda a espessura epitelial.

Melanoma

O melanoma da conjuntiva é lesão relativamente rara e a sua agressividade depende fundamentalmente do seu tamanho e do seu grau de infiltração (Zimmerman, 1962). Nos 2 casos desta série a microscopia eletrônica foi fundamental para estabelecer características citológicas muito bem definidas das células malignas: presença de material eletrôn denso, característico de pigmento melânico e núcleos com nucléolo proeminente e grandes invaginações da membrana nuclear. Principalmente em lesões melânicas de pacientes jovens, nas quais há dúvida quanto à malignidade histológica, a microscopia eletrônica tem se revelado de grande importância. Em relação ao melanoma cutâneo, o melanoma conjuntival é lesão mais rara (Lever, 1967).

Linfoma

O linfoma da conjuntiva pode ocorrer isoladamente ou estar associado a manifestações clínicas de doença sistêmica e que afeta outros órgãos (Zimmerman, 1962). A grande maioria dos linfomas está representada por linfomas de células B, que são demonstrados por marcadores monoclonais, utilizando o método do PAP. Nos 2 casos dessa série o linfoma foi linfocítico bem diferenciado e os marcadores foram positivos para linfócitos B.

Carcinoma metastático

Um caso de adenocarcinoma metastático da mama em paciente com metástase em vários órgãos foi encontrado nesta série. A técnica da peroxidase-anti-peroxidase foi utilizada com o marcador de prolactina que resultou positiva. Esta positividade é exclusiva para a neoplasia originária em tecido mamário (Crum e Fenoglio, 1980). O quadro histológico encontrado era de um adenocarcinoma muco-secretor. Tanto a coloração pelo mucicarmin de Mayer quanto a microscopia eletrônica de transmissão revelaram secreção de muco pelas células neoplásicas. O encontro de secreção de muco em

célula neoplásica pode ocorrer em adenocarcinoma primitivo de várias localizações, tais como estômago, mama, intestino delgado e grosso. O uso do PAP e que revelou pesquisa de prolactina positiva foi o dado mais importante e que caracterizou definitivamente a neoplasia como metástase de carcinoma mamário.

4.1.2. A técnica da peroxidase-anti-peroxidase nas lesões da conjuntiva

Não é incomum, na prática da patologia cirúrgica da conjuntiva, o encontro de lesões de difícil classificação quando o estudo histológico é baseado apenas em colorações convencionais ou até mesmo colorações especiais. Utilizando a técnica da peroxidase-anti-peroxidase em casos de lesões da conjuntiva, verifica-se a grande utilidade deste método.

Lesões linfo-proliferativas

A técnica da peroxidase-anti-peroxidase para marcador de linfócitos foi utilizada em 2 casos de linfoma da conjuntiva. Foi demonstrada proliferação monoclonal característica dos linfomas nos 2 casos.

Carcinoma espinocelular

A pesquisa de citoqueratina nas células neoplásicas do carcinoma espinocelular da conjuntiva foi positiva em 6 casos. Este método é patognomônico e é excelente para distinguir o carcinoma espinocelular pouco diferenciado de neoplasia epitelial indiferenciada primitiva ou metastática.

Neoplasias metastáticas

O uso da técnica do PAP para demonstrar substâncias específicas produzidas pelas células tumorais a fim de comprovar com certeza absoluta a sede primária da neoplasia, tem sido realizada em patologia cirúrgica com grande frequência (Crum, 1980). A pesquisa de prolactina em 1 caso de carcinoma mamário metastático para a conjuntiva resultou positiva e foi dado mais importante que permitiu caracterizar com certeza a origem primária da neoplasia metastática.

5. CONCLUSÕES

1. Da mesma maneira que as lesões de pele e outras mucosas, as lesões da conjuntiva devem ser classificadas segundo sua histogênese.

2. A padronização dos diagnósticos anatomo-patológicos, segundo os processos patológicos gerais é imprescindível para a correta correlação anatomo-clínica.

3. O uso da microscopia eletrônica e da técnica da PAP tem grande utilidade para o diagnóstico das lesões conjuntivais.

4. A técnica da PAP é fundamental para o reconhecimento da sede primária de uma neoplasia a partir do exame histológico de sua metástase conjuntival.

5. A neoplasia maligna mais freqüente da conjuntiva é o carcinoma espinocelular.

6. A determinação do grau de diferenciação e do grau de invasão do carcinoma espinocelular da conjuntiva tem importância prognóstica.

BIBLIOGRAFIA

- Allen, A.C.: Reorientation on histogenesis and clinical significance of cutaneous nevi and melanomas. *Cancer*, 2: 28-56, 1949.
- Anderson, W.A.D.: *Pathology*, 6th ed., St. Louis, The C.V. Mosby Co., Ltd., 1971, vol. 2.
- Ash, J.E. & Wilder, H.C.: Epithelial tumors of limbus. *Trans. Am. Acad. Ophthalm. Otol.*, 46:215-222, 1942.
- Ashton, N. & Cook, C.: Allergic granulomatous nodules of the eyelid and conjunctiva. *Am. J. Ophthalm.*, 86: 8-42, 1979.
- Bech & Jensen, O.: *External ocular tumors - 2nd ed.*, London, W.B. Saunders Co. Ltd., 1978.
- Bernardino, V.B.: Malignant melanomas of conjunctiva. *Am. J. Ophthalm.*, 82: 383-394, 1976.
- Biggs, S.L. & Font, R.L.: Oncocytic lesions of the caruncle and other ocular adnexa. *Arch. Ophthalm.*, 95: 474-478, 1977.
- Boniuk, M. & Zimmerman, L.E.: Epibulbar osteoma (osseous choristoma). *Am. J. Ophthalm.*, 53: 290-296, 1962.
- Brownstein, S.: Malignant melanoma of the conjunctiva after eleven years. *Can. J. Ophthalm.*, 14: 142-146, 1979.
- Brownstein, S.: Cryotherapy for precancerous melanosis of the conjunctiva. *Arch. Ophthalm.*, 99: 1224-1231, 1981.
- Charles, N.C.: Epibulbar malignant melanoma in black patient. *Arch. Ophthalm.*, 97: 316-318, 1979.
- Cogan, D.G. & Howard, J.: The nature of the pingueculas. *Arch. Ophthalm.*, 61: 388-389, 1959.
- Cohen, E.H.: Spindle cell carcinoma of the conjunctiva. *Arch. Ophthalm.*, 98: 1809-1813, 1980.
- Crawford, J.B.: Conjunctival melanoma-prognostic factors, a review and analysis of a series. *Trans. Am. Ophthalm. Soc.*, 78: 467-502, 1980.
- Crum, C.P. & Fenoglio, C.M.: The imunoperoxidase technique. *Dig. Gyn. Obstet.*, 2: 103-115, 1980.
- Cutz, E. & Chan, W.: Imunoperoxidase staining for serotonin, bombesin and calcitonin in pulmonary tumorlets, bronchial carcinoids and oat cell carcinomas. *Lab. Invest.*, 46: 16-17, 1982.
- Deutsch, A.R. & Duckworth, J.H.: Oncocytoma of the caruncle. *Am. J. Ophthalm.*, 64: 458-461, 1967.
- Duello, T.M. & Halmi, N.S.: Immunocytochemistry of prolactin-producing human pituitary adenomas. *Am. J. Anat.*, 158: 463-469, 1980.
- Elsas, F.J.: Benign pigmented tumors arising in acquired conjunctival melanosis. *Am. J. Ophthalm.*, 78: 229-232, 1974.
- François, J. & Rabaey, M.: Adenoma of limbal conjunctiva. *Brit. J. Ophthalm.*, 35: 237-241, 1951.
- Gelender, H. & Forster, R.E.: Papanicolaou cytology in the diagnosis and management of external ocular tumors. *Arch. Ophthalm.*, 98: 909-912, 1980.
- Gonder, J.R.: Idiopathic acquired melanosis. *Ophthalmol.*, 87: 835-840, 1980.
- Green, W.R. & Zimmerman, L.E.: Ectopic lacrimal gland tissue. *Arch. Ophthalm.*, 78: 318-327, 1967.
- Grove, A.S.: Melanomas of the conjunctiva. *Int. Ophthalm. Clin.*, 20: 161-175, 1980.
- Hogan, M.J. & Zimmerman, L.E.: *Ophthalmic Pathology. An atlas and textbook*, 2nd ed., Philadelphia, W.B. Saunders Co., Ltd.
- Jakobiek, F.A.: Conjunctival adnexal cysts and dermoids. *Arch. Ophthalm.*, 96: 1404-1409, 1978.
- Jakobiek, F.A.: Conjunctival melanomas. *Arch. Ophthalm.*, 99: 513-516, 1981.
- Jakobiek, F.A. & Iwamoto, T.: Cryotherapy for precancerous melanosis of the conjunctiva. *Arch. Ophthalm.*, 101: 904-912, 1983.
- Jao, W.: Ballon cells nevus of the conjunctiva. *Arch. Path.*, 96: 124-126, 1983.
- Jones, I.S.: Tumors of the lacrimal sac. *Am. J. Ophthalm.*, 55: 145-187, 1957.
- Kallos, A.: Giant Keratoacantoma. *Arch. Derm.*, 78: 207-209, 1958.
- Kennedy, R.J. & Sullivan, J.V.: Epithelial plaques of conjunctiva. *Am. J. Ophthalm.*, 35: 843-847, 1952.
- Lever, W.F.: *Histopathology of the skin*, 4th ed., London, Pitman Medical Publishing Co. Ltd., 1967.
- Lewis, P.M. & Zimmerman, L.E.: Delayed recurrences of malignant melanomas of the bulbar conjunctiva. *Am. J. Ophthalm.*, 90: 697-701, 1980.
- Li, W.: Intra ocular invasion by squamous cell carcinoma of the conjunctiva. *Am. J. Ophthalm.*, 45: 536-543, 1958.
- Lisegang, T.J. & Campbell, R.J.: Mayo Clinic experience with conjunctival melanomas. *Arch. Ophthalm.*, 98: 1385-1389, 1980.
- Lopez-Cardoso, P.: Exfoliative cytology in the diagnosis of conjunctival tumors. *Ophthalmol.*, 182: 157-164, 1981.
- Luthra, C.: Lesions of the caruncle: a clinical histopathologic study. *Survey Opt.*, 23: 183-195, 1978.
- Maddox, J.: Ring dermoid syndrome. *Arch. Ophthalm.*, 98: 1059-1061, 1980.
- Manshot, W.A.: Melanotic lesions of the conjunctiva. *Mod. Prob. Ophthalm.*, 14: 344-348, 1975.
- McGavie, J.J.: Intraepithelial epithelioma of cornea and conjunctiva. *Am. J. Ophthalm.*, 25: 167-170, 1942.
- McLean, I.W.: Hereditary benign intraepithelial dyskeratosis. *Ophthalm.*, 88: 164-168, 1981.
- Mephan, B.L.; Frater, W. & Mitchell, B.S.: The use of enzymes to improve IGG staining by PAP technique. *J. Histochem.*, 11: 345-373, 1979.
- Michalany, J.: *Técnica Histológica em Anatomia Patológica*. Editora Pedagógica e Universitária Ltda., São Paulo, 1981.
- Naidoff, M. & Bernardino, V.: Melanocytic lesions of the eyelid and conjunctiva. *Am. J. Ophthalm.*, 82: 371-376, 1976.
- Nicholson, D.: *Pediatric Ocular Tumors*, 2nd ed., New York, Masson Publishing Co., Ltd., 1981.

- Pico, G.:** Chronic pseudotumoral edema of the conjunctiva of possible amyloid origin. *Trans. Am. Ophthalm. Soc.*, 58: 132-154
- Rao, N.A. & Font, R.L.:** Mucoepidermoid carcinoma of the conjunctiva. A clinical pathological study of five cases. *Cancer*, 38: 1699-1709, 1976.
- Reese, A.B.:** *Tumors of the eye*, 2nd ed., New York, Harper & Row Publishers Co., Ltd., 1963.
- Taylor, C.R.:** Imunoperoxidase techniques. Pratical and theoretical aspects. *Arch. Path. Lab. Med.*, 102: 113-121, 1978.
- Taylor, C.R. & Kledizik, G.S.:** Immunohistologic techniques in surgical pathology. *Human Path.*, 12: 7-12, 1981.

Dr. Miguel Burnier J.R.
Profesor Adjunto
Jefe Depto. Anatomía Patológica
Escuela Paulista de Medicina
Brasil