



Colombia Médica

ISSN: 0120-8322

colombiamedica@correounivalle.edu.co

Universidad del Valle

Colombia

La Torre, Alejandro de; Núñez, María Ximena
Inmunología ocular: síndromes de ojo seco
Colombia Médica, vol. 33, núm. 3, 2002, pp. 113-122
Universidad del Valle
Cali, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=28333304>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Inmunología ocular: síndromes de ojo seco**Alejandro de La Torre, M.D.¹, María Ximena Núñez, M.D.²**

*“Los cuatro pilares de la educación:
Aprender a conocer, Aprender a hacer, Aprender a vivir juntos, Aprender a ser”
Jacques Delors*

RESUMEN

Propósito. Entender las reacciones inmunológicas fundamentales que ocurren en los síndromes de ojo seco, que tienen unos pasos comunes pero con una vía preponderante en cada una que conduce a una alteración de la unidad funcional.

Resultado. A partir de una extensa revisión de la literatura, se definen conceptos inmunológicos claros sobre los síndromes de ojo seco, que muestran la necesidad de hacer una correlación clínico-inmunológica que permite clasificar, actualizar los manejos y definir pronóstico.

Conclusión. Gracias al avance del conocimiento en inmunohistoquímica se puede entender la esencia de los síndromes clínicos de ojo seco que afectan la unidad funcional definida como córnea, conjuntiva, glándulas lagrimales, glándulas de meibomio y párpados unidos por un arco reflejo neural.

Palabras clave: Unidad funcional. Instantes inmunológicos. Sistema inmunoprivilegiado. Síndromes de ojo seco. Células presentadoras del antígeno.

Gracias a la inmunología cada día se entiende más esas complicadas redes de reacciones celulares con factores tisulares o humorales que permiten reconocer lo propio y lo ajeno. Este artículo presenta los conceptos recientes de las interrelaciones inmunológicas entre la glándula lagrimal, conjuntiva, córnea y película lagrimal conducentes a mantener una superficie ocular sana y muestra cómo su desequilibrio produce la enfermedad. Se debe leer familiarizándose con el lenguaje tratando de entender los pasos esenciales en las respuestas inmunológicas, que siempre se repiten en las diferentes entidades.

**UNIDAD FUNCIONAL:
GLÁNDULA LAGRIMAL Y
SUPERFICIE OCULAR**

La unidad funcional es un concepto fisiológico dinámico que define la esta-

bilidad y los cambios que ocurren en la película lagrimal. La estabilidad depende de unos factores composicionales definidos como córnea, conjuntiva, glándulas lagrimales y glándulas de meibomio que están interconectados neurológicamente por medio de un arco reflejo neural sensorio autonómico y unos factores hidrodinámicos que responden por el parpadeo.

Los factores composicionales generan la secreción de la película lagrimal en concentraciones adecuadas y los factores hidrodinámicos la extienden y la depuran, de tal modo que protege de factores ambientales como infecciones, cuerpos extraños, aire, sequedad y proporciona una superficie óptica lisa¹⁻⁴.

El arco reflejo neural⁵. La innervación de la córnea ocurre por la rama oftálmica del trigémino que da las ramas ciliares posteriores largas que entran a la esclera, luego pasan al espa-

cio supracoroidal y penetran a la córnea a través del limbo, avanzan por el tercio medio estromal y dan una rama anterior formando el plexo subepitelial cuyas fibras penetran a la capa de Bowman y luego al epitelio donde llegan los axones terminales

La superficie ocular está exquisitamente innervada con 30 a 40 veces más terminaciones nerviosas que el pulpejo de los dedos. La sensación corneal es muy aguda, centralmente procesada e interpretada únicamente como dolor. El estímulo en la córnea, conjuntiva o mucosa nasal genera una secreción en su mayoría refleja e inconsciente de la glándula.

El estímulo de la córnea a los párpados viaja por las ramas motoras del facial (VII) y se produce parpadeo que cumple la función de extensión y depuración de la película lagrimal, viaja de la córnea a la glándula por ramas parasimpáticas del facial (VII), de la glándula sale la vía aferente hacia el sistema nervioso central (SNC) por el nervio lagrimal que es rama del nervio

1. Profesor Asistente, Servicio de Oftalmología, Departamento de Cirugía, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali.
2. Residente de Oftalmología, Departamento de Cirugía, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali.

oftálmico del trigémino. Del SNC sale la vía eferente parasimpática hacia la glándula por el nervio facial y estimula la secreción lagrimal, que es regulada por reflejos sensitivos y por la emoción, la eferencia simpática está dada por fibras postganglionares cervicales que viajan por el plejo carotídeo y van a la glándula por el zigomático o por fibras que viajan con la arteria lagrimal

Cuando existen alteraciones de esta unidad funcional se tiene como consecuencia el ojo seco por deficiencias en cualquiera de los componentes de la película. Esta unidad funcional se puede alterar por terapia antiandrogénica, insensibilidad androgénica, edad, desórdenes autoinmunes, lentes de contacto, alergias, infecciones de la superficie ocular que producen respuestas inmunológicas capaces de producir inflamación de la superficie ocular, reduce la función de las glándulas lagrimales, de las de Meibomio y de las Goblet conjuntivales; estos aspectos serán detallados más adelante.

LA PELÍCULA LAGRIMAL

Es una bicapa compuesta por lípidos y un gel hidratado de agua, proteínas y mucinas^{6,7}, recubre la superficie ocular, tiene 10 micras de espesor y sirve para lubricar, como defensa y como lente de contacto que optimiza refractivamente la superficie óptica.

Capa lipídica. Producida principalmente por las glándulas de Meibomio, donde existen receptores androgénicos, colinérgicos y físicos que estimulan su secreción holocrina. Tiene 0.1 micras de espesor y consta de dos superficies:

1. Superficie interna o hidrofílica polar, que constituye la superficie activa pues está en contacto con la capa acuosa y consta de fosfolípidos, ácidos grasos y colesterol libre.
2. Superficie externa o hidrofóbica no polar que está en contacto con la

conjuntiva palpebral y consta de esteroides de colesterol y fosfolípidos.

Esta capa retarda la evaporación de la película lagrimal pues al disminuir la tensión superficial aumenta su adherencia a la superficie corneal. Puede alterarse por bacterias productoras de lipasas que hidrolizan los lípidos, como ocurre en las blefaritis anteriores, meibomitis y acné rosácea.

Capa acuosa-mucinas. Es un gel que contiene mucinas, proteínas y electrolitos. Las mucinas epiteliales son secretadas por el epitelio conjuntival y las células Goblet⁸⁻¹⁰ y forman parte de un grupo de glicoproteínas de alto peso molecular que representa el mayor componente proteico de la fase acuosa de la película lagrimal. Se les ha atribuido varias funciones tales la estabilización de la película lagrimal, proveer una superficie refractiva lisa con alta calidad óptica, lubricar el epitelio corneal y conjuntival durante el parpadeo, prevenir la desecación a través de la retención de agua por su carácter hidrofílico, defensa pues poseen receptores que ligan bacterias y virus. Las mucinas de la película lagrimal son: MUC-1, SMC/MUC-4, MUC-4, MUC-5AC, H185, MEM.

Las proteínas y electrolitos son secretados por las glándulas lagrimales principales y accesorias: Krause y Wolfring. Estas glándulas trabajan simultáneamente durante la secreción basal y refleja. Las proteínas y electrolitos son: Na⁺, K⁺, HCO₃⁻, Ca⁺⁺, Mg⁺, glucosa, ácido ascórbico, serotonina, histamina, albúmina, lactoferrina, lisozima, IgA, IgM, IgE, IgG, transferrina, factor de crecimiento epidérmico (EGF), α 2-macroglobulina, factor transformador de crecimiento (TGF- β 2), TGF α , HGF.

La S-IgA o IgA soluble es un anticuerpo poco importante en la inmunidad humoral sistémica pero tiene una función clave en la inmunidad mucosa;

su principal característica es poder ser transportada a la luz de las mucosas; constituye la inmunoglobulina más importante en la película lagrimal por su papel en la protección inmunológica de agentes infecciosos en la superficie ocular. Existen dos estimuladores del *switching* o reclutamiento de la IgA que permiten su salida de la glándula lagrimal y son el TGF α producido por las células T y macrófagos y la IL-5 producida por los LT CD4 activados. Durante la noche los niveles de IgA llegan casi a 80% del total de proteínas de la lágrima.

La lisozima es la proteína más abundante, constituye entre 20% y 40% de la proteína total. Entre otros realiza hidrólisis de las sustancias mucoides que conforman la membrana bacteriana, así cumple la función de defensa antibacteriana. La lactoferrina es otra proteína abundante, constituye 25% de la proteína total, realiza quelación del hierro de manera que no queda disponible para las bacterias las cuales lo necesitan para su respiración y metabolismo. Interactúa con la IgA para proveer defensa antimicrobiana en la lágrima. Por tanto, son cuatro los componentes de la película lagrimal que actúan contra agentes microbianos: la lisozima, la lactoferrina, la IgA y las mucinas.

La producción de proteínas y electrolitos se ve afectada en la enfermedad de Sjögren y la de mucina en alteraciones autoinmunes, keratoconjuntivitis, penfigoide, Steven Johnson, tracoma, quemaduras químicas y enfermedades inducidas por medicamentos¹. La capa acuosa está anclada por uniones químicas al glicocálix de las células del epitelio corneal; este glicocálix está representado por una membrana de mucina.

INMUNOLOGÍA BÁSICA

El término inmunidad se deriva de

la palabra latina *immunitas*, que se refiere a la exención de diferentes deberes cívicos y procesos legales que se ofrecía a los senadores romanos mientras permanecían en el cargo¹¹. La inmunidad es la facultad que tiene un individuo para reconocer una sustancia extraña, reaccionar contra ella y eliminarla. Es la capacidad del organismo para combatir la infección.

Antígeno es cualquier sustancia extraña que induce una inmunidad específica. Respuesta inmunológica es el conjunto de reacciones orientadas a proteger un individuo frente al ataque de sustancias extrañas y ajenas para él. Para que exista una respuesta inmunológica se requiere de diversos mecanismos; uno por medio de la inmunidad innata o natural, es un mecanismo de defensa que está ahí presente sin la previa exposición a microorganismos infecciosos o antígenos, no aumenta por tales exposiciones y no discriminan entre la mayor parte de sustancias extrañas. Da lugar a la inmunidad adquirida, es la primera línea de defensa. Tiene dos componentes: un componente físico como epitelios y mucosas y un componente celular del cual hacen parte los neutrófilos, los macrófagos, las *natural killer* y las células dendríticas.

El otro mecanismo es por medio de la inmunidad adquirida o específica, que es inducida o estimulada por la exposición a sustancias extrañas y se desarrolla cuando los agentes infecciosos logran evadir los mecanismos de defensa y está generada por la penetración de una dosis inicial de antígenos; se hace efectiva sólo después de unos días, tiempo suficiente para que los linfocitos T y B reconozcan a dichos antígenos, se diferencien y se conviertan en células efectoras (Cuadro 1).

Las respuestas inmunitarias específicas se clasifican en dos tipos:

1. Inmunidad humoral que está mediada por anticuerpos.

Cuadro 1
Tipos de inmunidad. Diferencias entre la inmunidad natural y específica de acuerdo con barreras, células, estímulo y producción celular

Inmunidad	Natural	Específica
Barreras	Piel, mucosas	Acs: mucosas, IgA
Células	PMN, macrófagos, NK, dendritas	Linfocitos T y B
Estímulo	Complemento	Anticuerpos IgA, IgE, IgD, IgG, IgM
Producción	Citoquinas INF γ FNT α	Activa complemento Produce citoquinas

2. Inmunidad celular mediada por linfocitos T.

La inmunidad humoral es mediada por una familia de glicoproteínas llamadas anticuerpos producidos por los linfocitos B por secreción ante un estímulo antigénico. En los seres humanos los anticuerpos se llaman IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. Los anticuerpos inician sus efectos biológicos cuando se unen al antígeno.

Células presentadoras del antígeno (APC). Son las células dendríticas, macrófagos y linfocitos B encargadas de permitir el reconocimiento por parte de los linfocitos T, de multitud de diferentes partículas del organismo tanto propias como ajenas. Las APC son una población heterogénea que tiene una alta capacidad inmunoestimuladora induciendo la actividad de los LT CD4. Las APC se encuentran en órganos como la piel, nódulos linfáticos, bazo, debajo del epitelio y en el timo.

Las células dendríticas son las células estrella y más potentes de las APC como iniciadoras y moduladoras de la respuesta inmune. Las localizadas en el ojo en el epitelio corneal, endotelio corneal y epitelio pigmentado retinal se denominan células de Langerhans.

El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) es una región genética grande que codifica moléculas de clase I y II que en el ser humano se llaman antígenos leucocitarios humanos (HLA) que se expresan en las superficies de varias células. Las moléculas que codi-

fica el MHC son extremadamente polimórficas; las de clase I son HLA A, B, C, D y L; las de clase II son HLA DR, DQ y DP.

Cuando un antígeno llega a la APC, esta lo internaliza y se estimula la producción de moléculas HLA I o HLA II, dependiendo si es un organismo extracelular o intracelular, los organismos intracelulares estimulan la producción de HLA-I los cuales son reconocidos por los LT CD8. Los organismos extracelulares estimulan la producción de HLA II que es la más frecuente y son reconocidos por los LT CD4.

El sistema del complemento es un conjunto de proteínas plasmáticas y de la superficie celular, permanecen naturalmente inactivas y sólo se activan ante la presencia de un antígeno unido a LT o LB en forma de cascada destruyendo al agente invasor. El complemento cumple las funciones de opsonización, citólisis e interviene en la inflamación.

Opsonización. El complemento se une a los microorganismos y gracias a los receptores que tienen los macrófagos para el complemento, el complejo complemento-microorganismos, entra al macrófago y de este modo se facilita la fagocitosis.

Citolisis. El complemento forma poros en la superficie de microorganismos y así hace lisis del mismo.

Inflamación. El complemento activa los mastocitos que liberan prostaglandinas y leucotrienos que producen

la inflamación.

El complemento se activa a través de dos vías:

1. La clásica se activa por medio de la proteína C1 que encuentra la IgM o la IgG unidas a la superficie de un microorganismo.
2. La alterna que se activa por medio de la proteína C3 al reconocer ciertas partes del microorganismo y es independiente de anticuerpos.

Macrófagos. Son fagocitos que están inactivos en condiciones normales, pero preparados para responder a la presencia de los microorganismos al igual que lo hace el sistema del complemento. En la respuesta inmune natural primero aparecen los polimorfos nucleares (PMN) y luego los macrófagos. La función de los macrófagos es la de realizar fagocitosis de los microorganismos y también producir citoquinas que aumentan la respuesta inmune y estimulan la inmunidad específica.

Citoquinas. Son moléculas sintetizadas por las células del sistema inmune y sirven para comunicar información entre las células inflamatorias y entre éstas y las células tisulares. Existen citoquinas producidas por la inmunidad natural y por la específica.

INSTANTES INMUNOLÓGICOS

Es necesario entender claramente la respuesta inmune para familiarizarse y poder extrapolarla en cualquier entidad ocular que la produzca. La respuesta inmunológica tiene unos instantes inmunológicos:

Fase I. Cuando un microorganismo llamado antígeno se pone en contacto con la inmunidad natural representada en barreras naturales como epitelios, mucosas, macrófagos y células dendríticas o de Langerhans. Estas últimas a su vez hacen parte del grupo de las APC y en su retículo endoplásmico tienen genes del MHC que ante la pre-

sencia de péptido antigénico sintetizan moléculas MHC I y MHC II, luego el péptido antigénico se une a la molécula MHC I o II y forma un complejo antigénico que viaja a la superficie de las APC donde se expresan.

Fase II. La APC activada viaja por vasos linfáticos que salen de la conjuntiva a los ganglios preauriculares y submandibulares en donde encuentra dos líneas celulares de LT vírgenes tipo CD4 y CD8. El estímulo de las CD4 se da siempre por las moléculas MHC II y

producen citoquinas de dos tipos Th-1 que tienen que ver con la proliferación celular y las citoquinas Th-2 que tienen que ver con la inmunomodulación y producción de anticuerpos. El estímulo de los LT CD8 se da siempre por las moléculas MHC I y producen citoquinas citotóxicas (Figura 1). Para la activación de los LT además de su unión con el MHC se necesita que las moléculas B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) presentes en las APC y también llamadas coestimuladores, se unan al marcador CD-28 del LT (Figura 2).

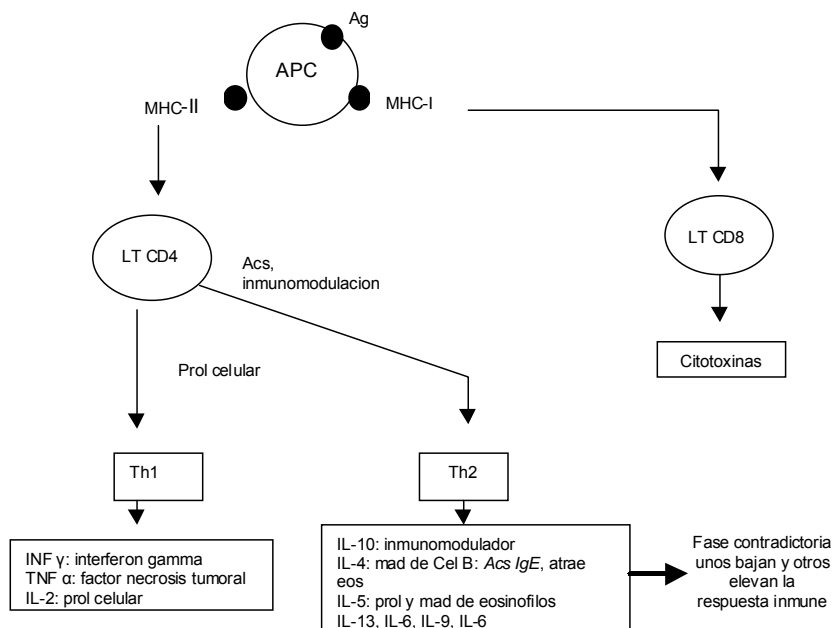


Figura 1. Activación de LT, CD4 y CD8 en relación con la producción de citoquinas. El antígeno llega a la superficie de la APC. Ante este estímulo la APC expresa el péptido MHC-I o el MHC-II. Si expresa el MHC-I estimula los LT-CD8 que producen citotoxinas. Si se expresa el MHC-II se activan los LT-CD4 que producen citoquinas tipo Th1 que producen proliferación celular o Th2 que inducen producción de anticuerpos y regulación de la respuesta inmune.

Citoquinas tipo Th-1

INF γ: interferon gamma: activa macrófagos y aumenta su síntesis de TNF α, también aumenta la expresión de MHC I.

TNF α: factor de necrosis tumoral: producido por macrófagos, es el mediador principal de la respuesta inmune frente a bacterias negativas.

IL-2: colabora con la proliferación celular.

Citoquinas tipo Th-2

IL-10: inmunomodulador producido por LT y macrófagos activos, pero a su vez inhibe la función de los macrófagos, inhibiéndose la producción de IL-12 y TNF por los macrófagos activados. Inhibe la expresión de B7-1 y B7-2.

IL-4: estimula producción de IgE, recluta eosinófilos, aumento del tamaño de células B en reposo, expresión de MHC II, estimula mastocitos, I-CAM, e IgG (Figura 7).

IL-5: proliferación y maduración de eosinófilos (Figura 7).

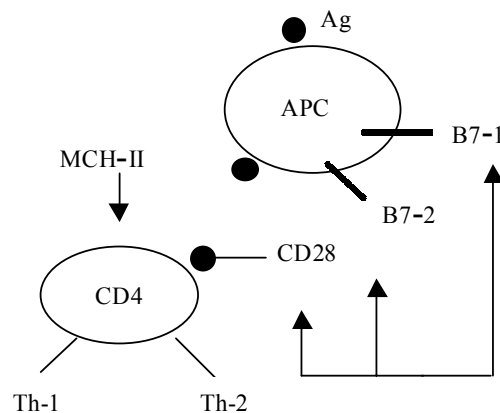


Figura 2. Mecanismo de activación de los LT CD4: coestimuladores. Para activar el LT además de la expresión del péptido MHC-II en la superficie de la APC se expresan los marcadores B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) o coestimuladores que serán reconocidos por el marcador CD28 presente en el LT CD4. La activación del linfocito T da lugar a la liberación de citoquinas. Este sistema de coestimulación no existe en la córnea ni en la conjuntiva.

SISTEMA INMUNOPRIVILEGIADO

Privilegio inmune es una propiedad de algunos sitios corporales, y comprende un conjunto de procesos moleculares complejos que controlan la inflamación para prevenir el daño en tejidos especiales. En el ojo, gracias a este privilegio, se pueden hacer transplantes de córnea sin aplicar medicamentos inmunomoduladores sistémicos. Uno de los mecanismos es el sistema FASL-FAS, expresado constitutivamente en los sitios inmunoprivilegiados como el cerebro, órganos de la reproducción y el ojo; es una estrategia para suprimir la inflamación local.

El ojo como sistema inmunoprivilegiado. El ojo tiene un sistema inmune especial los reguladores de la respuesta inmune, es decir, que la respuesta ante la presencia de un antígeno es modulada. Este inmunoprivilegio es expresado constitutivamente, o sea que lo hace en forma permanente en la córnea, la retina y la cámara anterior. Otros tejidos que comparten esta característica son el

cerebro y los testículos. El ojo requiere un sistema altamente controlado pues no tolera respuestas inflamatorias destructivas¹⁰⁻¹⁵.

Características del inmunoprivilegio ocular

1. No tiene ganglios linfáticos.
2. Presencia de barreras oculares, que no dejan pasar moléculas y células.
 - a. Hematoacuosa dada por las uniones fuertes entre el epitelio pigmentado y no pigmentado ciliar donde existen bombas Na-K atpasa y anhidrasa carbónica.
 - b. Hematorretinal ubicada en el epitelio pigmentado retinal, entre la coroides y retina donde hay bombas Na-K atpasa que regulan el paso de sustancias.
3. Tiene inmunomoduladores como TGF α (factor transformador de crecimiento), IL-10, corticosteroides e inhibidores del complemento.

TGF β . Es una citoquina o molécula producida por macrófagos y células T y sirve para comunicar información entre las células inflamatorias y entre éstas y las células tisulares. Hace parte de

la inmunidad adaptativa, y contrarresta los efectos de las citoquinas proinflamatorias e inhibe la proliferación de LT y macrófagos. Adicionalmente sirve como encendedor de la estimulación de producción de IgA.

IL-10. Citoquina producida por los macrófagos activados pero inhibe la función de los macrófagos y la producción de IL-1, IL-2 y factor de necrosis tumoral (TNF α) por los macrófagos activados, expresión reducida de MHC II y coestimuladores. Limita la inflamación local.

Inhibidores del complemento. Importantes en la inmunomodulación pues inhiben la acción del complemento y como ya se mencionó el complemento aumenta la fagocitosis y la lisis de los antígenos; este es un proceso quimio-atrayente que eleva la respuesta inmune.

4. Resistencia al rechazo inmune y limitada expresión del MHC¹⁶. La córnea y conjuntiva tienen resistencia al rechazo inmune pues en condiciones normales las APC no tienen B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86); estos últimos son llamados también coestimuladores, pues para que se active el LT además de su unión de la molécula de MHC, se requiere que los coestimuladores se unan al LT en el marcador CD28. Las APC del endotelio corneal son resistentes a la expresión de MHC¹⁷, aun bajo influencia de altos niveles de estimuladores de proliferación como TNF α e interferon gamma (INF γ), los niveles de MHC son bajos y eleva la expresión de los coestimuladores (Figura 2).

La respuesta inmunológica en el rechazo corneal se da porque hay un estímulo quirúrgico, infeccioso o trauma con pérdida de las barreras oculares, con crecimiento de vasos sanguíneos y linfáticos corneales, aumento de las I-CAM, se producen citoquinas

inflamatorias IL-1 y TNF α (Th1), con un aumento de la expresión de MHC II y coestimuladores, se desplazan las células de Langerhans al centro corneal por tanto aumenta la activación de LT y producción de citoquinas tipo Th-1 entre las cuales esta el INF γ . Este último tiene que ver con la memoria inmunológica o DTH (hipersensibilidad retardada), que es la responsable del aumento del riesgo de rechazo cuando se hace un segundo trasplante corneal.

5. Las APC del ojo se ubican externamente en el limbo esclerocorneal, endotelio corneal y en el epitelio pigmentado retinal.
6. Tiene antígenos secuestrados como la proteína unida al retinol que es un componente de la rodopsina de los bastones, IRBP y otro contenido en el epitelio pigmentario retinal; estos no se pueden exponer al sistema inmune porque desencadenan una reacción de los LT CD-8.
7. Expresión FASL (fas ligando) y apoptosis^{18,19}. Es el más importante en el inmunoprivilegio²⁰⁻²⁵. El FASL es una molécula que se expresa en la mayoría de las membranas del ojo: en la retina, en el epitelio pigmentario retinal, conos y bastones, coroides, iris, cuerpo ciliar, epitelio corneal, endotelio corneal, cámara anterior, cristalino. Existe también un FAS soluble en el humor acuoso y en el humor vítreo. En la superficie de los LT se expresa una molécula denominada FAS que se une con la FASL de las células; al suceder esto se produce una apoptosis del LT y hay que recordar que este es el más importante en la respuesta inmune. Por medio de la apoptosis se controla la expansión de los LT, se desvía la respuesta inmune, se controla la DTH o hipersensibilidad retardada dada por los anticuerpos y los fagocitos mononucleares y se controla la angiogénesis (Figura 3).

Sólo los órganos inmunoprivilegiados lo presentan, pues en el resto del organismo las células propias expresan FAS, por tanto la apoptosis ocurre en las mismas células.

8. Moléculas de adhesión intermolecular. Las moléculas de adhesión son importantes para que las células de respuesta inflamatoria puedan atravesar las barreras y los vasos sanguíneos para llegar al estímulo. Estas moléculas son I-CAM 1, I-CAM II, V-CAM^{26,27}. El ICAM-1 son moléculas de adhesión o glicoproteínas que se expresan en varias células hematopoyéticas y no hematopoyéticas, incluidas las cel-B, cel-T, los fibroblastos, los queratinocitos, las células endoteliales y su nivel de expresión puede aumentar por la acción de diferentes citoquinas. Importante para la unión de unas células con otras como el LT-APC o traspaso a través de endotelio, es decir, son importantes para el tráfico de los linfocitos por fuera de los vasos sanguíneos.

SÍNDROMES DE OJO SECO (SOS)

El síndrome de ojo seco es una inflamación crónica mediada por inmunidad de origen multifactorial que afecta

la unidad funcional de la glándula lagrimal, llevando a una pérdida de los parámetros fisiológicos de la película lagrimal y la superficie ocular^{28,29}. Cualquier disrupción de la unidad funcional produce irritación e inflamación de la superficie ocular y por tanto signos de ojo seco. Si existe una interferencia en la homeostasis podría ocasionar un círculo vicioso y tener una enfermedad de la superficie ocular.

Los SOS pueden afectar de manera directa la glándula lagrimal, las glándulas de meibomio o causar inflamación de la superficie ocular. Las terapias antiandrógenos, la edad, los desórdenes de insensibilidad androgénica afectan la glándula lagrimal y las glándulas del meibomio. Los desórdenes autoinmunes afectan la glándula lagrimal. Los lentes de contacto, las alergias, las infecciones y el lasik afectan directamente la superficie ocular.

A continuación se describe cada una de las entidades que constituyen los SOS:

• **Reducción de los niveles de andrógenos.** En el inicio del proceso el factor común es la disminución de andrógenos³⁰, lo cual produce en la glándula lagrimal y en meibomio aumento de la autoinmunidad local por disminución de TGF β que es un inmunomodulador y aumenta la IL-1

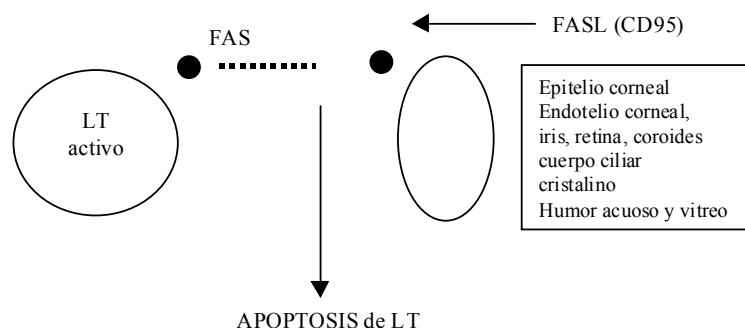


Figura 3. Sistema FASL-Apoptosis. Se observa que en la superficie del LT se expresa la molécula FAS que al unirse con la molécula FASL que se encuentra en la célula, produce apoptosis del LT.

(producida por macrófagos), IL-6 (Th2), TNF α (Th1), ICAM-1 (molécula de adhesión), IL-2 (Th1), IL-10 (el más potente inmunomodulador). Al aumentarse la autoinmunidad se aumenta la expresión de péptidos MHC-II, coestimuladores B7-1 y B7-2 y de moléculas de adhesión ICAM-1, esto genera que aumenten las señales para activar LT, que se active el CALT o tejido linfoide asociado con la conjuntiva, como también las citoquinas IL-1, IL-6, IL-8, disminuye el factor de crecimiento epidérmico que produce inflamación de la superficie ocular y reducción en la función de las glándulas de meibomio y lagrimales (Figura 4).

• **Desórdenes autoinmunes.** Los autoanticuerpos de los desórdenes inmunes desencadena una respuesta inmune contra la glándula³¹ con un aumento de la autoinmunidad local por adhesión de TGF β que es un inmunomodulador y aumenta la IL-1 (producida por macrófagos)³², IL-6 (Th2), TNF α (Th1), ICAM-1 (molécula de adhesión), IL-2 (Th1), IL-10 (el más potente

inmunomodulador). Al aumentarse la autoinmunidad se aumenta la expresión de péptidos MHC-II, coestimuladores y de moléculas de adhesión ICAM-1, esto genera que aumenten las señales para activar LT, que se active el CALT o tejido linfoide asociado con la conjuntiva, como también las citoquinas IL-1, IL-6, IL-8, disminuye el factor de crecimiento epidérmico que produce inflamación de la superficie ocular y reducción en la función de las glándulas de meibomio y lagrimales. Las metaloproteinasas (MMP) producidas por los PMN y macrófagos hacen que se retrase el proceso de cicatrización provocando problemas crónicos de superficie³³ (Figura 5).

• **Lentes de contacto.** Los lentes de contacto afectan tanto la glándula lagrimal por disminución de la SIgA, IL-8 y PMN como también inflaman directamente la superficie ocular con un aumento de la autoinmunidad local, aumentan los ICAM-1 (molécula de adhesión), se aumenta la expresión de péptidos MHC-II, coestimuladores B7-

1 y B7-2 y de moléculas de adhesión ICAM-1, esto genera que aumenten las señales para activar LT, se liberan citoquinas, disminuye el factor de crecimiento epidérmico lo cual produce inflamación de la superficie ocular y reducción en la función de las glándulas de meibomio y lagrimales. Por otro lado, los lentes de contacto provocan inflamación por acúmulo de depósitos de mucoproteínas en su superficie, éstas activan las APC de la conjuntiva, se activan los LT, se producen citoquinas con predominio de respuesta Th2 y se activan los eosinófilos, se eleva la IgE por este mecanismo y produce la alergia llamada conjuntivitis papilar gigante (Figura 6).

• **Alergias y su mecanismo.** La alergia inflama directamente la superficie ocular por la vía de IL-5, IL-4 y eosinófilos o sea respuesta Th-2 (Figura 1) con un aumento de la autoinmunidad local por disminución de TGF β (factor transformador de crecimiento) que es un inmunomodulador, y aumenta la IL-1 (producida por macrófagos), IL-6 (Th2), TNF α (Th1), ICAM-1 (molécula de adhesión), IL-2 (Th1), IL-10 (el más potente inmunomodulador). Al aumentar la autoinmunidad se eleva la expresión de péptidos MHC-II, coestimuladores B7-1 y B7-2 y de moléculas de adhesión ICAM-1, esto genera que aumenten las señales para activar LT, que se active el CALT o tejido linfoide asociado con la conjuntiva, como también las citoquinas IL-1, IL-6, IL-8, disminuye el factor de crecimiento epidérmico lo cual produce inflamación de la superficie ocular y reducción en la función de las glándulas de meibomio y lagrimales (Figura 6).

• En la alergia hay dos momentos o fases: una fase inmediata³⁴, cuando el anti-geno es presentado por las APC, el LB se activa y produce IgE la cual se une al antígeno, el LB secreta IgE y se une al mastocito estimulándolo para

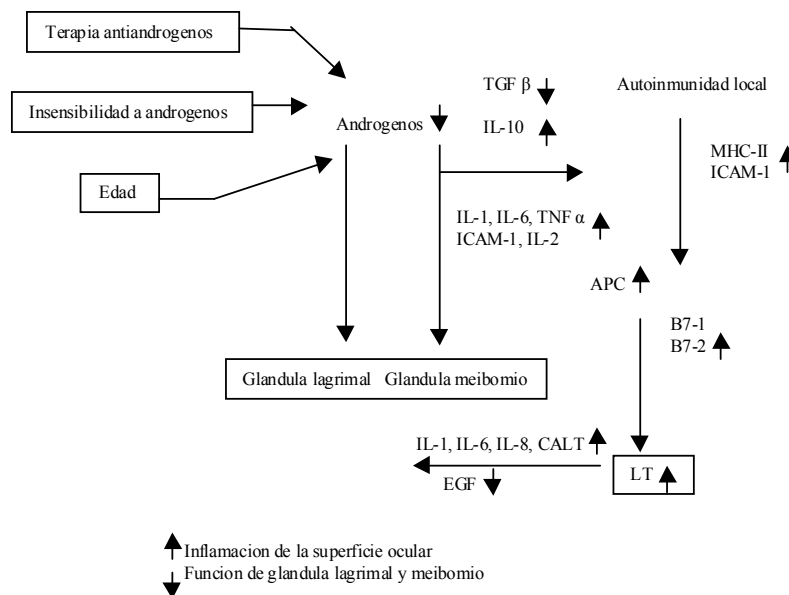


Figura 4. Reducción de los niveles de andrógenos

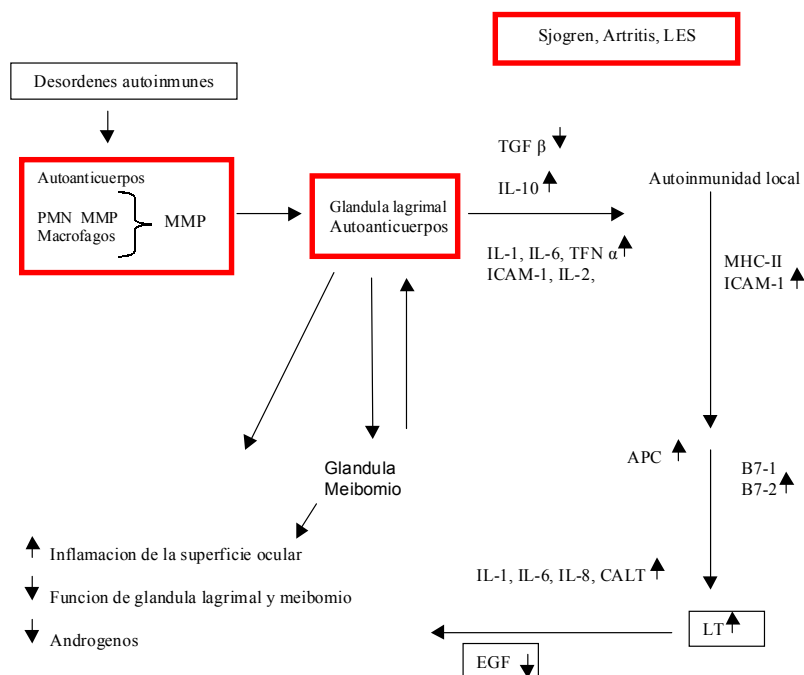


Figura 5. Desórdenes autoinmunes

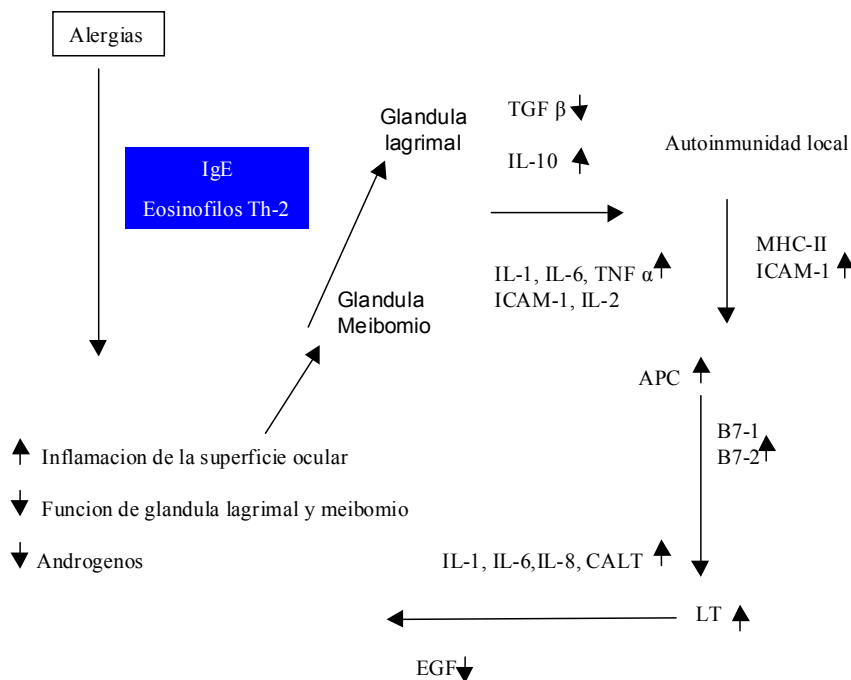


Figura 6. SOS. Alergias

liberar histamina que actúa en receptores H-1, leucotrienos, prostaglandinas y citoquinas que producen vasodilatación, broncoaspiración e inflamación. Y la fase tardía cuando la citoquina estimula a los linfocitos CD4 para que aumenten la producción de citoquinas Th2, específicamente IL-4 e IL-5, que estimulan el eosinófilo produciendo proteínas citotóxicas que originan la citotoxicidad mediada por células que lesionan los tejidos. Los eosinófilos además siguen estimulando la degranulación de mastocitos. Entendiendo el mecanismo de respuesta inmune los medicamentos antialérgicos según lugar de acción son³⁵ (Figura 7):

1. Estabilizadores de la membrana del mastocito: cromolín sódico 4% (Cromolín®), lodoxamida 0.1% (Alomide®), nedocromil 2% (Alocril®).
2. Antagonistas de receptores H-1: emedastina 0.05% (Emadine®), levocabastina 0.05% (Livostin®), azelastina 0.05% (Optivar®).
3. Estabilizadores de la membrana del mastocito. Antagonistas de receptores. H-1 olopatadina 0.1% (Patanol®) y ketotifeno fumarato 0.025% (Zaditen®).
4. Antiinflamatorio no esteroideo: Ketorolaco trometamina 0.5% (Acular®).

• **Infecciones.** Las infecciones inflaman directamente la superficie ocular por vía de citoquinas TH1 y TH2 (Figura 2) con un aumento de la autoinmunidad local por disminución de TGFβ que es un inmunomodulador y aumenta la IL-1 (producida por macrófagos), IL-6 (Th2), TNFα (Th1), ICAM-1 (molécula de adhesión), IL-2 (Th1), IL-10 (el más potente inmunomodulador). Al aumentar la autoinmunidad se eleva la expresión de péptidos MHC-II, coestimuladores B7-1 y B7-2 y de moléculas de adhesión ICAM-1, esto genera incremento en las señales para

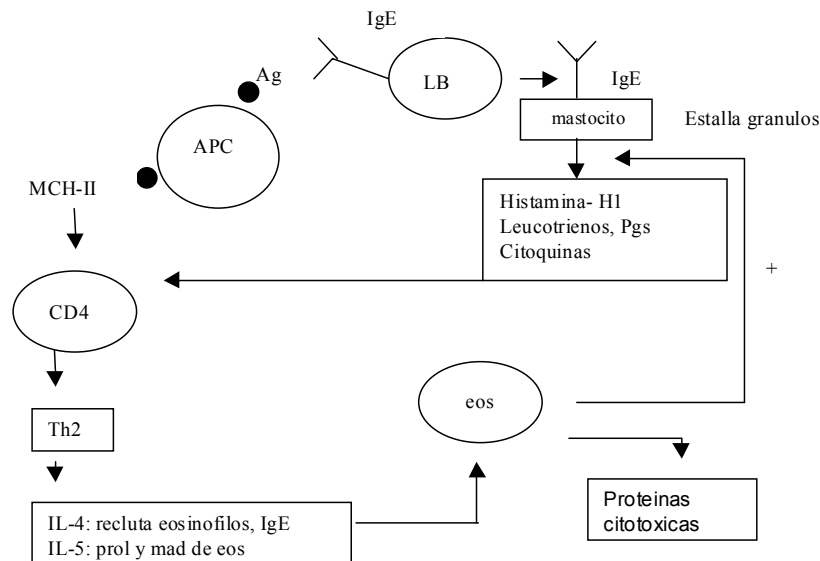


Figura 7. Mecanismo de las alergias

activar LT, el CALT o tejido linfóide asociado con la conjuntiva, como también las citoquinas IL-1, IL-6, IL-8, disminuye el factor de crecimiento epidérmico produciendo inflamación de la superficie ocular y reducción en la función de las glándulas de meibomio y lagrimales.

• **Lasik.** El lasik produce lesión de las terminaciones nerviosas y se libera sustancia P que es un neurotransmisor, que además de producir dolor, eleva los ICAM-1 que son moléculas de adhesión y producen un incremento en el paso de células del torrente sanguíneo al limbo esclerocorneal, esto produce un aumento de la inmunidad local por disminución de TGFβ que es un inmunomodulador y aumenta la IL-1 (producida por macrófagos), IL-6 (Th2), TNF α (Th1), ICAM-1 (molécula de adhesión), IL-2 (Th1), IL-10 (el más potente inmunomodulador). Al aumentarse la autoinmunidad se eleva la expresión de péptidos MHC-II, coestimuladores B7-1 y B7-2, esto genera que aumenten las señales para activar LT, que se active el CALT o tejido linfóide asociado con la conjuntiva, como también las cito-

quinas IL-1, IL-6, IL-8, disminuye el factor de crecimiento epidérmico produciendo inflamación de la superficie ocular y reducción en la función de las glándulas de meibomio y lagrimales.

AGRADECIMIENTOS

A Diego Echeverry, Doctor en Ciencias Básicas, quien procuró un mayor entendimiento de los conceptos.

SUMMARY

Purpose. Understand the fundamental immunologic reactions that happen in the syndromes of dry eye (DES), which have some common steps but with a preponderant road in each one that leads to an alteration of the functional unit.

Result. Starting from an extensive revision of the literature, they are defined concepts immunologic clearings on the syndromes of dry eye, which show the necessity to make an immunologic clinical correlation that allows the classification, to modernize the handlings and to define presage.

Conclusion. Thanks to the advance of the knowledge in immunohistochemistry can understand each other the essence of the clinical syndromes of dry eye that affect the defined functional unit as it cornea, conjunctive, lacrimal glands, meibomian glands and lids united by an arch reflective neural.

Key words: Functional unit. Immunologic instants. Immune privilege system. Syndromes of dry eye. Antigen presenting cells.

REFERENCIAS

1. Manfred Z, Dana R, Stern M, Sullivan D. Immunology of the lacrimal gland and ocular tear film. *Trends Immunol* 2002; 23: 333-335.
2. Stern M, Beuerman R, Fox R, Gao J, Mircheff A, Pflugfelder S. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea* 1998; 17: 584-589.
3. Pflugfelder S, Solomon A, Stern M. The diagnosis and management of dry eye. *Cornea* 2000; 19: 644-649.
4. Tsubota K, Nakamori K. Effects of ocular surface area and blink rate on tear dynamics. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 155-158.
5. Doxanas M, Anderson R. *Clinical orbital anatomy*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1984. p. 89-107.
6. Nichols BA. Demonstration of the mucous layer of the tear film by electron microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 464-473.
7. Chen HB. Structure and composition of rat precorneal tear film. A study by *in vivo* cryofixation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 381-387.
8. Argueso P, Balarman M, Spurr S, Keutmann H, Dana R, Gipson I. Decreased levels of the goblet cell mucin MUC5AC in tears of patients with Sjögren syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 1004-1011.
9. Gipson I. Mucin genes expressed by the ocular surface epithelium. *Prog Retin Eye Res* 1997; 16: 81-98.
10. Knighton R, Huang XR. Vitamin A deficiency alters the expression of mucin genes by the rat ocular surface epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 41: 82-88.
11. Abbas A. *Inmunología celular y molecular*. Cap 1, 3, 5, 10 y 16. Madrid: Mc Graw Hill; 1995.
12. Brunner T. Expression of Fas ligand in activated T cells is regulated by c-Myc. *J Biol Chem* 2000; 275: 9767-9772.

13. Lynch DH, Ramsdel F, Alderson MR. FAS and FASL in the homeostatic regulation of immune responses. *Immunol Today* 1995; 16: 569-574.
14. Stohl W. Promotion of activated human B cell apoptosis and inhibition of Ig production by soluble CD95 ligand: CD95-based downregulation of Ig production need not culminate in activated B cell death. *Cell Immunol* 2000; 203: 1-11.
15. Griffith TS, Brunner T, Fletcher SM, Green DR, Ferguson TA. FAS ligand-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege. *Science* 1995; 270: 1189-1192.
16. Dana RM, Gian Y, Hamrah P. Twenty-five year panorama of corneal immunology. *Cornea* 2000; 19: 625-643.
17. Hamrah P, Zhang Q, Liu Y, Dana R. Novel characterization of MHC class II negative population in resident corneal langerhans cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 639-646.
18. Green DR, Ferguson TA. The role of FAS ligand in immune privilege. *Nat Rev Moll Cell Biol* 2001; 12: 917-924.
19. Ferguson TA. FAS-ligand and immune privilege: the eye have it. *Cell Death Differ* 2001; 7: 771-772.
20. Griffith TS, Ferguson TA. The role of FASL-induced apoptosis in immune privilege. *Immunol Today* 1997; 18: 240-244.
21. Gian Y, Dana M. Molecular mechanisms of immunity in corneal allotransplantation and xenotransplantation. *Exp Rev Mol Med* 2001; 16: 23-25.
22. Griffith TS, Yu X, Herndon JM, Green DR, Ferguson TA. CD95-induced apoptosis of lymphocytes in an immune privileged site induces immunological tolerance. *Immunity* 1996; 5: 7-1.
23. Seino K. Chemotactic activity of soluble FAS ligand against phagocytes. *J Immunol* 1998; 161: 4484-4488.
24. Taieb J. Raised plasma soluble FAS and FAS-ligand in alcoholic liver disease. *Lancet* 1998; 351: 1930-1931.
25. Chen J, Sun Y, Nabel G. Regulation of the proinflammatory effects of FAS ligand (CD95L). *Science* 1998; 282: 1714-1717.
26. Zhu S. Expression of cell adhesion molecules on limbal and neovascular endothelium in corneal inflammatory neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 1427-1434.
27. Springer TA. Adhesion receptor of the immune system. *Nature* 1990; 346: 425-434.
28. Sack RA. Host defense mechanism of the ocular surfaces. *Bio Science Reports* 2001; 21: 463-480.
29. Liu Y. Draining lymph nodes of corneal transplant hosts exhibit evidence for donor MHC class II- positive dendritic cells derived from MHC class II negative grafts. *J Exp Med* 2002; 195: 259-268.
30. Schein M. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 723-728.
31. Zoukhri D, Hodges R, Byon D, Larkin C. Role of proinflammatory cytokines in the impaired lacrimation associated with autoimmune xerophthalmia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 1429-1436.
32. Solomon A, Dursun D, Liu Z, Xie Y, Macri A, Pflugfelder S. Pro and antiinflammatory forms of interleukin 1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 2283-2292.
33. Wong TT, Serthi C, Daniels J, Limb A, Murphy G, Khaw P. Matrix metalloproteinases in disease and repair processes in the anterior segment. *Surv Ophthalmol* 2002; 47: 239-256.
34. Del Prete G. IL-4 is an essential factor for IgE synthesis induced *in vitro* by human cell clones and their supernatants. *J Immunol* 1988; 140: 4193-4198.
35. Hingorani M. Therapeutic options in ocular allergic disease. *Drugs* 1995; 50: 208-221.