

Ramón Lorente, Victoria de Rojas, Claudio Moreno, Paula Vázquez de Parga, M.<sup>a</sup> Eugenia Felices

## INTRODUCCIÓN

La pseudoexfoliación es una enfermedad asociada con el envejecimiento que se caracteriza por la producción y acumulación progresiva de material fibrilar extracelular<sup>1,2</sup>, no sólo en el cristalino, donde es fácil de visualizar e históricamente relacionado, sino prácticamente en todos los tejidos oculares del segmento anterior<sup>3,4</sup>, así como en distintos órganos del cuerpo<sup>5</sup>.

Es un factor de riesgo en cataratas y glaucoma, responsable de entre el 20-25% de los glaucomas de ángulo abierto, lo que representa la causa conocida más común en todo el mundo<sup>6</sup>, siendo además su evolución más severa que en el glaucoma crónico de ángulo abierto. Asimismo representa un número importante de casos de glaucoma de ángulo cerrado<sup>7</sup>. Respecto a la catarata sabemos de su asociación etiológica, y que aumenta el riesgo de desarrollar la catarata<sup>8-10</sup>, pero quizá lo más importante sean las complicaciones que puede ocasionar, no sólo en la cirugía, debido a su afectación pupilar, zonular y la alteración que provoca en la barrera hemato-acuosa, sino también en el postoperatorio temprano (contracción capsular) y tardío (luxación del saco capsular). El diagnóstico de pseudoexfoliación es muy importante, ya que, en comparación con ojos no afectados, el manejo del glaucoma y catarata tienen unas connotaciones especiales que en ocasiones nos hace modificar nuestro algoritmo de decisión en cuanto a realizar una cirugía más precoz.

La cirugía combinada ha demostrado ser un tratamiento efectivo<sup>11</sup> pero debemos tener siempre en cuenta que la pseudoexfoliación tiene una patofisiología específica y unos mecanismos precisos de desarrollo de sus diversas manifestaciones clínicas por lo que debe considerársela como una entidad única. Es importante señalar que puesto que «sólo buscamos lo que sabemos» cuantos más conocimientos sobre la pseudoexfoliación tengamos mejor trataremos a nuestros pacientes. El objetivo de este capítulo es revisar los conceptos actuales de la patofisiología del síndrome pseudoexfoliativo que requieren atención por el oftalmólogo y su significación práctica para prevenir y minimizar las complicaciones quirúrgicas en catarata y glaucoma.

## HISTORIA

Descrito inicialmente por Lindberg en 1917, siendo residente de oftalmología, tras realizar un estudio a 202 pacientes, le sirvió para realizar la tesis doctoral. Observó su relación con el glaucoma crónico y la frecuencia de cataratas seniles entre estos pacientes<sup>12</sup>. Tiene mérito que, al no existir lámpara de hendidura comercializada, fabricó una él mismo siguiendo las teorías de Gullstram que acababa de recibir el Premio Nobel en 1911 por sus trabajos sobre óptica.

Posteriormente Malling describe material similar en la superficie anterior del cristalino y la denomina membrana de Malling<sup>13</sup>; Bussaca, en 1927, realiza un estudio histológico comprobando que la cápsula anterior del cristalino era normal sin que existiera alteración ni exfoliación real de la misma<sup>14</sup>. Y Vogt en 1925, introduce el término *exfoliation superficialis capsulae anteriores*<sup>15</sup> pensando que era un material exfoliado de la propia cápsula anterior y denominando, al glaucoma secundario, glaucoma capsular. Hasta 1954 no aparece el término pseudoexfoliación cuando Dvorak-Theobald<sup>16</sup> descubre que el material está situado sobre la cápsula del cristalino, cuerpo ciliar y zónula. Por este motivo ambos términos se usan en la literatura: síndrome de exfoliación y pseudoexfoliación. Nosotros utilizaremos este último que nos parece más acorde dada su etiología (Fig. 1).



**Fig. 1. Pseudoexfoliación.** Se observa el clásico disco homogéneo de material pseudoexfoliativo en zona central del cristalino.

Más recientemente Ringvold<sup>17</sup> describió material pseudoexfoliativo en el tejido conjuntival, Garnar<sup>18</sup> y Streeten<sup>19</sup> establecieron la teoría de las microfibrillas elásticas en relación a la patogénesis y Schlötzer-Schrehardt<sup>5</sup> observó su presencia a nivel sistémico.

## EPIDEMIOLOGÍA

Aunque en un principio se pensó que estaba confinado sólo a los Países Escandinavos, Grecia e Italia, posteriormente se demostró su presencia en todo el mundo con importantes variaciones en su prevalencia, no sólo entre países sino también entre regiones dentro del mismo con entornos más o menos similares.

Es muy difícil saber la cifra exacta de afectados, pues los resultados varían mucho según estudios debido principalmente a la falta de uniformidad de los mismos, aunque se estima del orden de 70 millones de pacientes en todo el mundo<sup>20</sup>. Si deseamos tener datos comparativos exactos es imprescindible emplear métodos de muestreo similares. Por esto, los datos epidemiológicos más seguros son los realizados por un mismo autor ya que utiliza los mismos conceptos diagnósticos y en grupos con las mismas edades. Para que unos estudios sean eficaces y puedan compararse entre sí deben cumplir unos requisitos: seguir el mismo concepto diagnóstico, que la exploración en la lámpara de hendidura se realice con el paciente dilatado, –sin midriasis en muchos casos es difícil hacer el diagnóstico– y por último dar los resultados a través de intervalos fijos de edad, bien por décadas o por lustros. Sabemos que la prevalencia aumenta de manera progresiva entre las personas mayores de 50 años, en pacientes con hipertensión ocular, con glaucoma, en pacientes intervenidos de cirugía glaucomatosa y en pacientes ciegos como consecuencia del glaucoma<sup>21,22</sup>.

Al dar resultados epidemiológicos debemos diferenciar entre pacientes de la población general, pacientes con cataratas y pacientes con glaucoma.

### Frecuencia en población general

La tasa de prevalencia en la población mayor de 60 años se sitúa según diversos autores alrededor del 10%<sup>22,23</sup>, existiendo una gran diferencia entre determinadas zonas geográficas y en determinados subgrupos étnicos y raciales. Así, dentro de la misma nación, en regiones cercanas puede haber unas prevalencias muy diferentes: en España, mientras en Madrid es de alrededor de 0,5%, en el sur de Galicia es del 18,2%<sup>24</sup>. En Francia en la zona de Toulouse se sitúa en el 3,6% y en Brest en el 20%<sup>25</sup> y en Grecia mientras en Tesalónica es del 5,4% en Epiro es del 24%<sup>26</sup>.

Forsius<sup>27</sup>, posiblemente el autor que más estudios homogéneos ha realizado, encontró tasas que van desde el 0% en esquimales a 12% en Rusia, a 22% en Noruega y 29% en Islandia. En España, Moreno-Montañés encuentra en el sur de Galicia un 18%<sup>24</sup> y en la misma población, Viso<sup>28</sup> un 6,5% para mayores de 40 años y un 28% en mayores de 80 años.

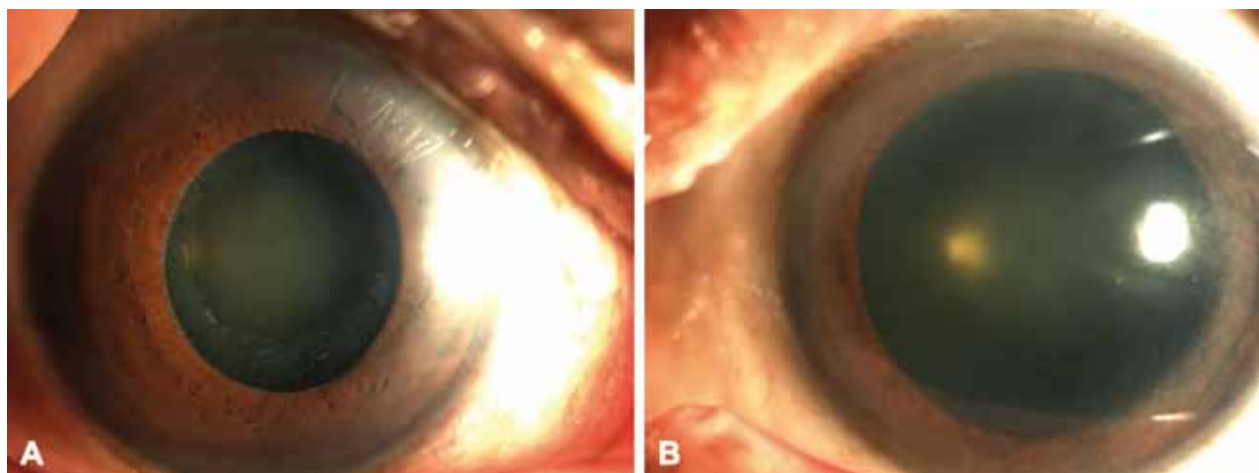
Aunque los países que más prevalencia tienen son los Países Escandinavos, Grecia, Arabia Saudí y Egipto, también hay una importante tasa en Sudáfrica, Etiopía y Nepal<sup>29</sup> y entre los que menos están los esquimales de Groenlandia y en China, entre otros. Según los trabajos de Ringvold<sup>22</sup> la edad de aparición tiende a disminuir conforme lo hace la latitud. Personas que viven en latitudes más bajas como Arabia Saudí, Grecia e Irán desarrollan la pseudoexfoliación más jóvenes.

En cuanto a factores raciales, es más frecuente en la raza caucásica que en la afroamericana<sup>30,32</sup>, y asimismo, la tasa es elevada en los indios navajos, en los aborígenes australianos y en los judíos rusos que emigraron a EEUU<sup>33</sup>. En Nuevo México, los hispano-americanos tienen seis veces más pseudoexfoliación que los americanos<sup>34</sup>. Aunque hubo controversias sobre la existencia o no de pseudoexfoliación unilateral, hoy sabemos que todos son bilaterales, si bien la presentación clínica en alrededor del 50%<sup>35</sup> de los casos es unilateral. La prevalencia varía mucho entre continentes: así en Europa es bilateral en una proporción de 3 a 1<sup>35,36</sup>, en EEUU es a la inversa<sup>37</sup>, y en Japón el 85% son unilaterales<sup>38</sup>. De éstos entre el 40,8% y el 48% se convertirán en bilaterales en el plazo de 10 años<sup>39,40</sup>. No se conoce por qué la presentación clínica es asimétrica en tantos pacientes y puede permanecer durante tantos años sin que aparezca en el contralateral. En algunos casos es porque no se diagnostica y en otros porque la evolución desde los primeros cambios pigmentarios y la aparición de material exfoliativo en cápsula anterior hasta la típica imagen requiere entre 5 y 10 años. La mayoría de ojos no afectados clínicamente muestran signos incipientes de pseudoexfoliación, relacionados con el pigmento y se aprecian fibras exfoliadas al hacer biopsia conjuntival<sup>41</sup>. Aunque un grado importante de pacientes no se convertirán en bilaterales clínicos a lo largo de su vida se asume que la pseudoexfoliación unilateral es la precursora del desarrollo bilateral (Fig. 2).

### Frecuencia en pacientes con catarata

Los estudios más relevantes que encontramos varían desde el 0,3% en Polonia<sup>42</sup> al 3,5% en Francia<sup>43</sup>, 25% de Arabia Saudí<sup>44</sup>, 28,7% en el sur de Galicia<sup>24</sup>, 26% en Italia<sup>14</sup>, 23% en Grecia, 26%<sup>45</sup> en Sudáfrica (en la población negra que contrasta con la menor incidencia entre la raza negra de EE UU<sup>46</sup> y 33% de Finlandia<sup>47</sup>).

Repetir que todos estos trabajos no son homogéneos por lo que no serían válidos para hacer una comparativa entre ellos.



**Fig. 2. Pseudoexfoliación asimétrica.** A. Signos evidentes de pseudoexfoliación: mala dilatación pupilar, depósitos en reborde pupilar y en cápsula anterior. B. Ojo contralateral donde se observa una buena dilatación y ausencia de material pseudoexfoliativo en cápsula anterior.

### Frecuencia en pacientes con glaucoma

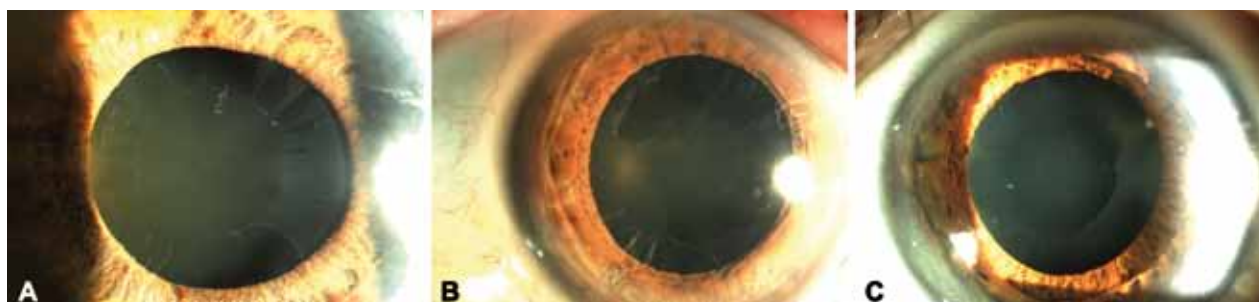
La prevalencia de pseudoexfoliación en pacientes glaucomatosos es significativamente mayor que en la población no glaucomatosa. Los valores más altos están en los Países Escandinavos. Valores representativos son: 66% en Suecia<sup>48</sup>, entre 46-57% en Islandia<sup>49</sup>, entre 33-60% en Noruega<sup>50</sup>, entre 28-47% en Finlandia<sup>51</sup> y 26% en Dinamarca<sup>52</sup>. En la Isla de Man un 55% que es mucho mayor que en el resto de Inglaterra<sup>53</sup>. En España encontramos un 48% en el sur de Galicia<sup>24</sup>, un 1,9% en Barcelona<sup>54</sup> y el 0,5% en Madrid<sup>55</sup>, si bien estas dos últimas son cifras del año 1979. En EEUU es alrededor del 12%<sup>56</sup>, siendo menor en el sur, y con una menor prevalencia entre la raza negra<sup>31</sup>.

### EVOLUCIÓN Y DIAGNÓSTICO

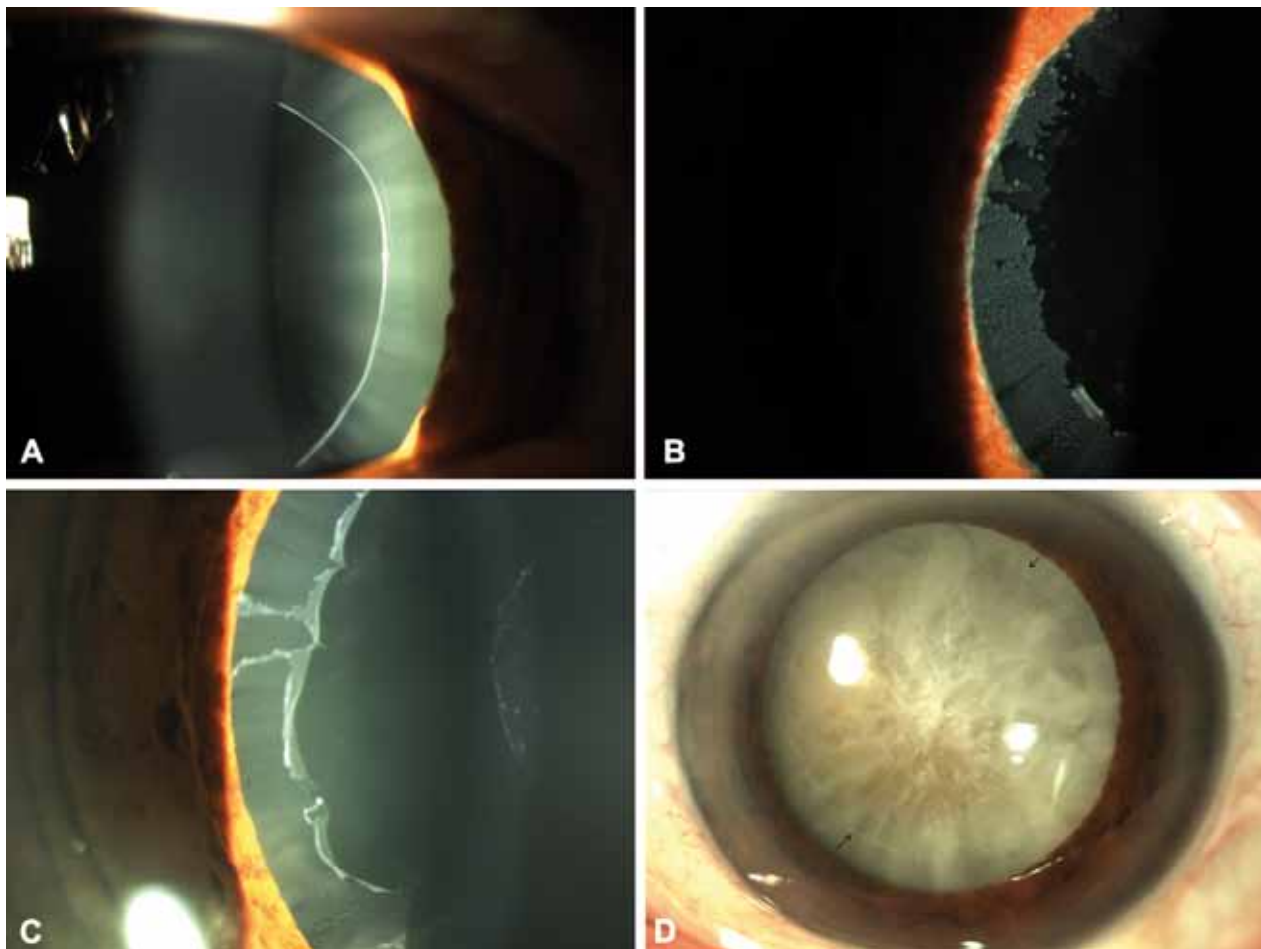
Hacer un diagnóstico en estadios tempranos ayuda a reducir las complicaciones debidas a la pseudoexfoliación. El diagnóstico se realiza mediante la exploración en lámpara de hendidura, al visualizar el material pseudoexfoliativo en la superficie de la cápsula ante-

rior o en el reborde iridiano, aunque como veremos posteriormente, todas las estructuras del segmento anterior están afectadas. La severidad del cuadro viene determinada por la cantidad de material presente en el ángulo.

El curso inicial de la pseudoexfoliación o preclínico es largo y difícil de diagnosticar. Mediante examen biomicroscópico, en un principio se puede observar un film homogéneo, difuso, consistente en una capa de microfibrillas en la superficie de la cápsula anterior. A medida que la capa se va engrosando, aparecen pequeños defectos focales producidos por el roce con el iris, empezando generalmente por el cuadrante nasal superior que se denomina *mini pex*<sup>2</sup>, posteriormente crece y se hace confluyente formando el patrón clásico que consta de 3 zonas diferentes visibles en midriasis: un disco central del tamaño pupilar, compuesto de material fibrilar pseudoexfoliativo, que puede estar ausente en un 20% de los casos<sup>7</sup>. A continuación una zona intermedia de 1-2 mm prácticamente sin material pseudoexfoliativo debido a su eliminación por la fricción del iris con la cápsula anterior en los movimientos fisiológicos pupilares y una tercera zona periférica con una capa de fibrillas, granular y en ocasiones escamosa y/o con estrías radiales. Esta



**Fig. 3. Evolución del material pseudoexfoliativo en cápsula anterior.** A. Estadio temprano en la formación de la zona intermedia. Aparecen grietas debido a la fricción irido-zonular en los movimientos pupilares. B. Se observa algún puente de unión entre el disco central y la zona periférica. C. Patrón clásico con la zona intermedia libre de material.



**Fig. 4. Diferentes morfologías del reborde de la zona periférica.** **A.** Reborde nítido y adherido a la cápsula anterior. **B.** Granulado y con varias capas. **C.** Borde levantado, con pliegues posiblemente debido a la fricción con el iris. **D.** En cataratas maduras, blanquecinas e incluso en corticales, es difícil apreciarlo.

capa a diferencia de la central está siempre presente (Figs. 3 y 4). Asimismo, el material exfoliativo puede aparecer en estados iniciales en los procesos ciliares y en la zónula, pero es necesario realizar un examen específico para detectarlo.

Como en los comienzos es difícil diagnosticar el material pseudoexfoliativo, es importante reconocer otros signos clínicos que nos alertan de la presencia de pseudoexfoliación como<sup>1,2</sup>:

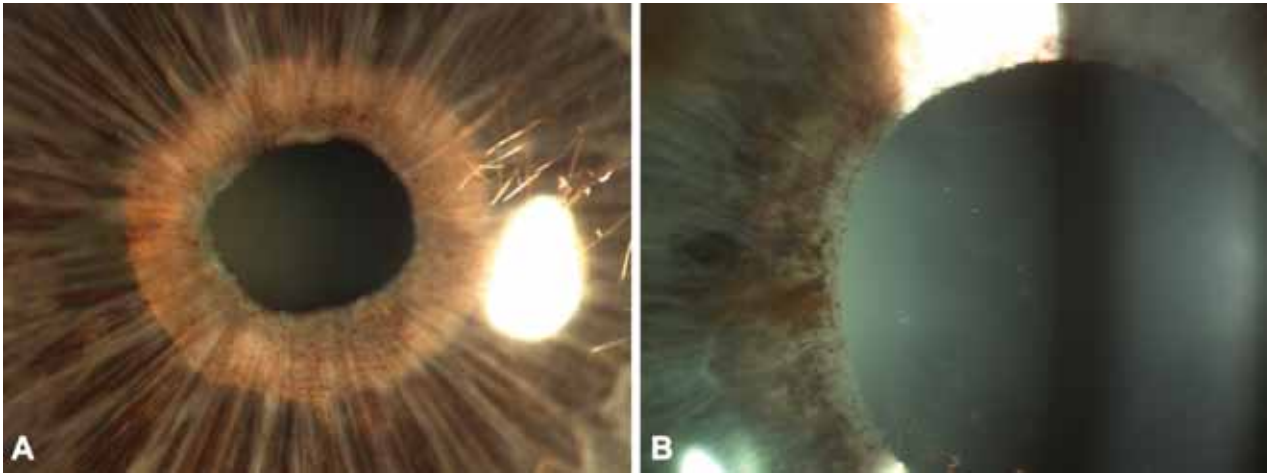
- Pérdida de melanina del epitelio peripupilar del iris que provoca defectos de transiluminación en el área del esfínter (Fig. 5).
- Dispersión de melanina en cámara anterior tras dilatación pupilar.
- Depósito de melanina en estructuras del segmento anterior, especialmente en la malla trabecular e iris periférico.
- Mala dilatación pupilar.
- Elevación de la presión intraocular tras dilatar la pupila.

Cuando estas manifestaciones son asimétricas, deben hacernos aumentar las sospechas.

#### PATOGÉNESIS Y LUGAR DE FORMACIÓN DEL MATERIAL PSEUDOEXFOLIATIVO

La patogénesis del síndrome pseudoexfoliativo y la composición exacta del material sigue sin conocerse. Basándose en estudios con microscopía electrónica sobre acúmulos de fibras pseudoexfoliativas en distintos tejidos del organismo, se ha llegado a la conclusión de que se trata de un desorden de la matriz extracelular de carácter generalizado o sistémico<sup>2</sup>.

El proceso patológico está caracterizado por la acumulación crónica de material fibrilar anormal, resultado de una producción excesiva y/o una insuficiente eliminación y que se considera patognomónico de la entidad<sup>57</sup>. Datos inmunohistoquímicos, bioquímicos y de biología molecular parecen sustentar la teoría de las microfibrillas elásticas como la más adecuada para entender la patogénesis. Fue descrita por Streeten<sup>19</sup> en base a las similitudes entre el material pseudoexfoliativo y las fibras zonulares y que expone al síndrome pseudoexfoliativo como una clase de elastosis que afecta a las microfibrillas elásticas<sup>58,59</sup>.



**Fig. 5. Defectos de pigmentación en área pupilar.** A. Se observa dispersión de pigmento en iris procedente de la pérdida de melanina del epitelio peripupilar desaparecido. B. Transiluminación de la región del esfínter del iris, consecuencia de la pérdida de melanina.

Trabajos inmunohistoquímicos previos han mostrado que el material pseudoexfoliativo está compuesto por una parte central proteica rodeada de abundantes glicoproteínas como proteoglicanos (heparin sulfato, condroitín sulfato, dermatán sulfato y queratán sulfato), así como de hialuronato. El cuerpo proteico incluye componentes diferentes del colágeno de la membrana basal como laminina, nidogen, fibronectina y epitopes de las fibras del sistema elástico como elastina, amiloide P, vitronectin y particularmente componentes de microfibrillas elásticas, y glicoproteínas asociadas a microfibrillas<sup>60</sup>.

En la formación activa de material pseudoexfoliativo se encuentran involucradas células endoteliales, células epiteliales cristalinas del área pre-ecuatorial (en la zona de anclaje del aparato zonular), prácticamente todas las células iridianas, en el trabéculo principalmente, las células endoteliales del canal de Schlem, y por último, células del epitelio ciliar no pigmentado.

Parte de este material permanece en la zona de producción y se denomina de producción activa y otra parte, a través del humor acuoso, se deposita en tejidos adyacentes y se le denomina de producción pasiva (Fig. 6).

## MANIFESTACIONES INTRAOCULARES DE PSEUDOEXFOLIACIÓN

### Cristalino-cápsula

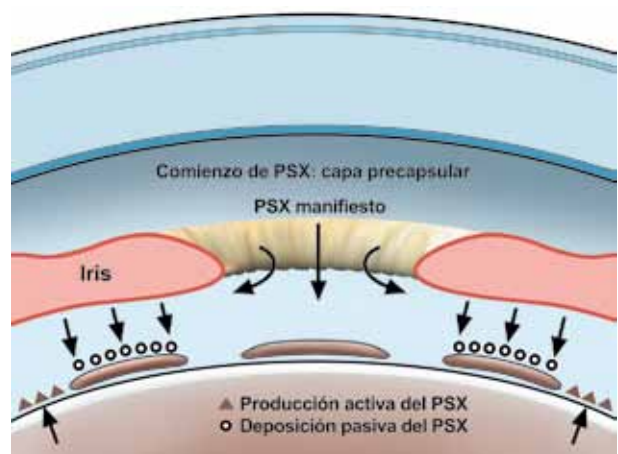
A pesar de que los cambios en la cápsula anterior son esenciales y patognomónicos para el diagnóstico, tienen muy poca trascendencia clínica/quirúrgica. La cápsula anterior y posterior son morfológicamente normales teniendo el mismo grosor y elasticidad que ojos control<sup>61</sup>.

En la zona pre-ecuatorial de la cápsula, es donde se produce activamente el material pseudoexfoliativo y donde se anclan las fibras zonulares. La producción de

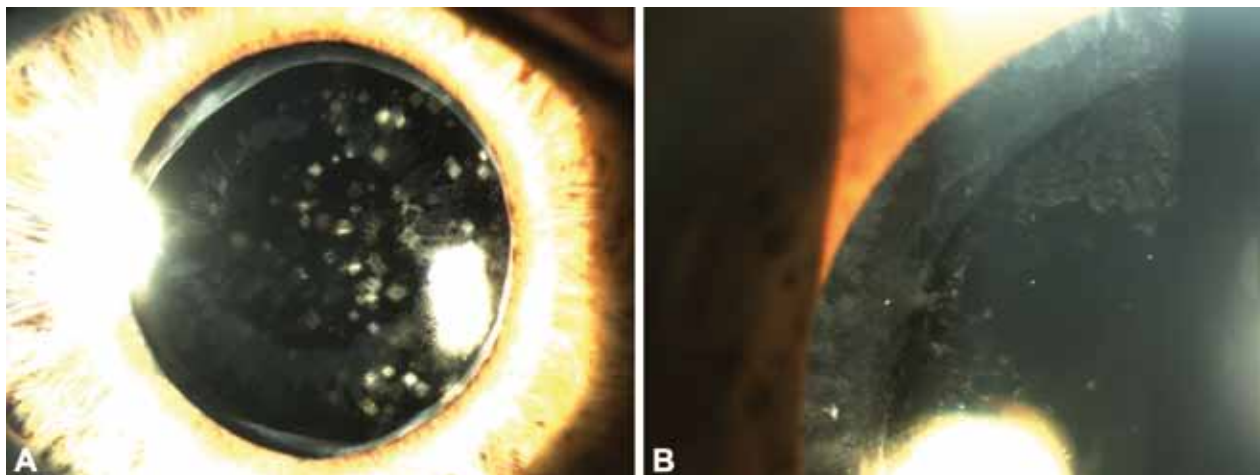
material continúa tras la cirugía<sup>62</sup>, por lo que es posible encontrarlo en la lente intraocular años después de la cirugía (Fig. 7). Un aumento de la incidencia de catarata, principalmente de tipo nuclear<sup>63,64</sup>, se asocia al síndrome pseudoexfoliativo y probablemente esté ligado a la isquemia ocular y a un déficit de antioxidantes.

### Zónula y cuerpo ciliar

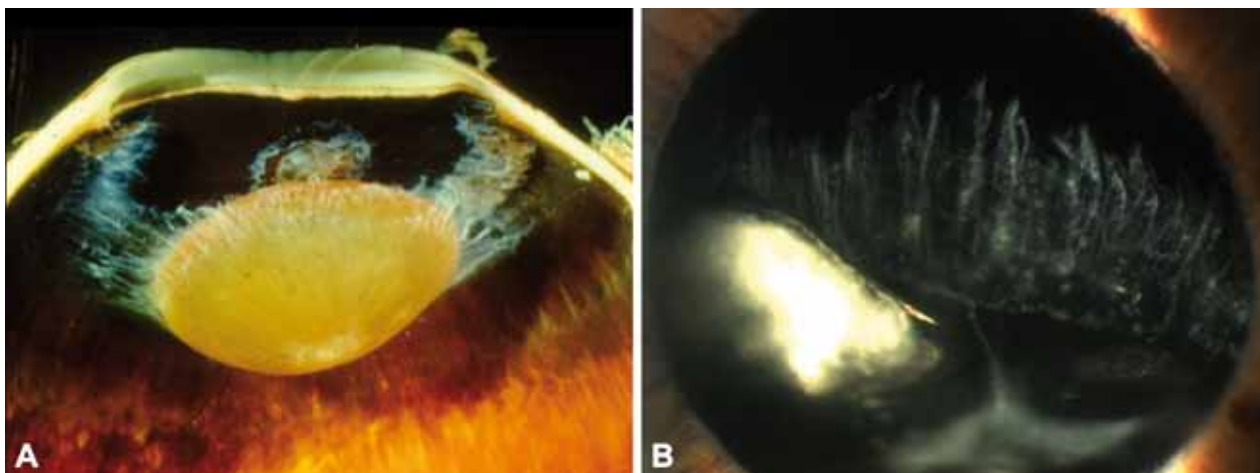
La zónula y los procesos ciliares se afectan en los primeros estadios mostrando material pseudoexfoliativo producido de una manera activa por el epitelio ciliar no pigmentado y de una manera pasiva por las células epiteliales cristalinas de la zona pre-ecuatorial, adquiriendo las fibras el típico aspecto como si estuvieran cubiertas de escarcha<sup>65,66</sup> (Fig. 8). La progresiva debilitación zonular y posterior fragmentación se produce a tres niveles: 1) En la zona de inserción de



**Fig. 6. Zonas de producción de material pseudoexfoliativo.** Se denomina material de producción activa al que permanece en la zona de producción. Y de producción pasiva al que a través del humor acuoso se deposita en tejidos adyacentes.



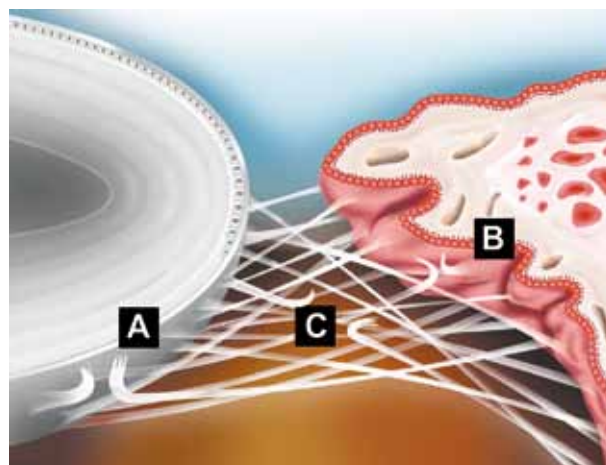
**Fig. 7. Material pseudoexfoliativo sobre lente intraocular.** A. Se observan depósitos en paciente con sínquisis centelleante intervenido siete años antes. B. Paciente con material tanto en cápsula anterior como en la óptica. Evidencia que el material sigue produciéndose después de la intervención.



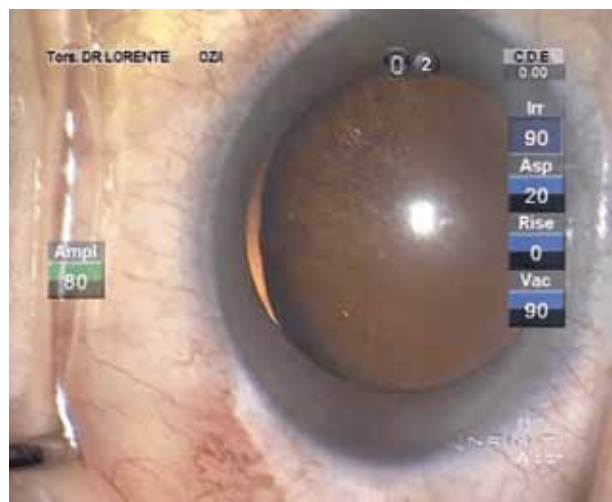
**Fig. 8. Material pseudoexfoliativo en fibras zonulares.** A. Aspecto macroscópico (cortesía del Dr. J. Moreno-Montañés). B. Fibras zonulares con típico aspecto escarchado, en paciente con luxación del complejo saco-lente intraocular.

las fibras en la cápsula anterior del cristalino donde el material producido en esta zona invaden las lamelas zonulares y separan las fibras de su inserción. 2) En su origen, en la zona de anclaje en los procesos ciliares por el mismo mecanismo con material producido por las células del epitelio ciliar no pigmentado. 3) Asimismo la activación de enzimas lisosómicas provocan la degradación proteolítica de la propia fibra zonular<sup>67</sup> (Fig. 9). El debilitamiento zonular provoca la facodonesis. Además, esta laxitud zonular es la que permite al cristalino desplazarse hacia delante, especialmente en bipedestación, pudiendo llegar a producir un bloqueo pupilar o ciliar que predispone al glaucoma de ángulo cerrado, más común en ojos con pseudoexfoliación<sup>6,68</sup>.

La separación definitiva del anclaje zonular a cristalino y cuerpo ciliar ocasiona la subluxación inferior del cristalino (Fig. 10). La formación de sinequias posteriores amplias debido, en parte, al movimiento an-



**Fig. 9. Zonas de alteración de la fibra zonular.** A. En la zona de inserción de la cápsula anterior. B. En la zona de anclaje a los procesos ciliares. C. Por degradación proteolítica en la propia fibra zonular.



**Fig. 10. Subluxación del cristalino.** Casi siempre la alteración comienza por las fibras zonulares superiores.

terior del cristalino es otra posible complicación que puede pasar desapercibida en la exploración<sup>69</sup>.

## Iris

La pseudoexfoliación presenta multitud de efectos, sobre el tejido iridiano, de importancia clínica (Tabla I). Se ha demostrado que todo tipo de células iridianas están involucradas en la producción de material pseudoexfoliativo<sup>2,70</sup>. Células del epitelio pigmentario posterior de la zona del collarete y del esfínter pupilar muestran cambios degenerativos importantes con rotura de la membrana celular y liberación de gránulos de melanina que ocasionan, por un lado, defectos de transiluminación, así como depósitos de melanina con un patrón característico en el esfínter, periferia del iris y malla trabecular<sup>1,71</sup> (Fig. 5).

En ocasiones, al dilatar la pupila puede producirse una dispersión de los gránulos de melanina y provocar un aumento importante de la presión intraocular<sup>2</sup>. Según Krause<sup>72</sup>, el mayor pico tensional suele producirse a las 2 horas y está relacionado con la cantidad de pigmento liberado<sup>73</sup>. Cuando esto ocurre, las posibilidades de que este paciente presente glaucoma posteriormente aumentan considerablemente.

**TABLA I. IRIDOPATÍA**

EPILELIOPATÍA PIGMENTARIA	– Dispersión melanina – Defectos de transiluminación
MIOPATÍA	– Mala midriasis – Respuesta pupilar asimétrica
VASCULOPATÍA	– Hemorragias de capilares – Neovascularización – Alteración barrera hematoacuosa – Hipoxia cámara anterior

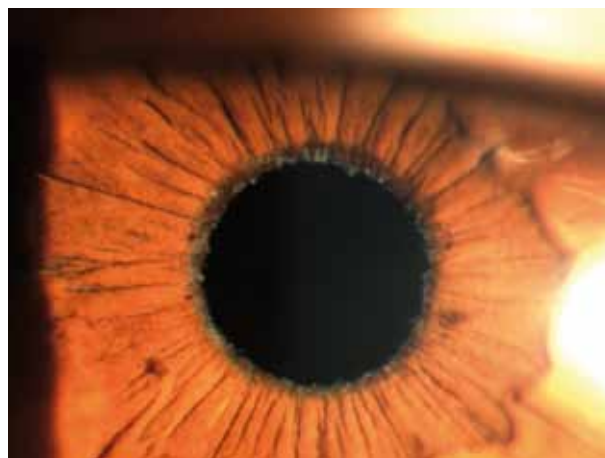
La afectación de los vasos estromales tiene importantes consecuencias. El material se deposita en la adventicia de los vasos iridianos. Al avanzar el proceso, los vasos se ocluyen resultando una hipoperfusión iridiana y reducción de la presión parcial del oxígeno en el acuoso<sup>74,75</sup>. En asociación con la hipoxia algunos autores han demostrado mediante angiofluoresceingrafía la presencia de microneovascularización iridiana<sup>74,76</sup>.

El iris del paciente con pseudoexfoliación es rígido y tiene disminuida su capacidad de dilatación debido a la presencia de material pseudoexfoliativo en el tejido estromal o muscular y a las anomalías vasculares que conducen a hipoxia y degeneración de este tejido<sup>71</sup>. También podemos encontrar, al dilatar la pupila, microhemorragias espontáneas del estroma que indican un grado importante de daño vascular<sup>2</sup>. Otra consecuencia importante de la vasculopatía iridiana es la rotura crónica de la barrera hematoacuosa, cuyas manifestaciones clínicas son la presencia de pseudouveítis y la formación de una sinequia posterior circular debido a la adherencia del epitelio pigmentario posterior al material pseudoexfoliativo presente en la cápsula anterior<sup>77,78</sup>.

La alteración de la barrera hematoacuosa es significativamente mayor en ojos con pseudoexfoliación tras cirugía de cataratas, de glaucoma e incluso de trabeculoplastia con láser<sup>79,80</sup>.

## Pupila

En el reborde pupilar encontramos frecuentemente material pseudoexfoliativo de color blanco grisáceo con aspecto, según Sampaolesi, de «ceniza de cigarrillo»<sup>81</sup> (Fig. 11). Debido al contraste de color con el iris y que se visualiza mejor sin dilatar la pupila, en muchas ocasiones se observa antes que el situado en la cápsula anterior. En una serie Ohrt<sup>52</sup> diagnosticó al



**Fig. 11. Depósitos en el borde pupilar.** Se observa abundante material pseudoexfoliativo de color blanquecino a la vez que desaparece el pigmento del collarete pupilar.

94% de pacientes pseudoexfoliativos sin dilatar por la presencia de este material.

Defectos en el collarete son comunes y aumentan con la edad. Aasvad los detectó en un 74% en pacientes con pseudoexfoliación frente a un 6% de pacientes sin el síndrome, encontrando una relación entre la cantidad del material pseudoexfoliativo y el grado de atrofia del epitelio pigmentario pupilar<sup>82</sup>.

### Malla trabecular

En el trabéculo encontramos depósitos de material pseudoexfoliativo derivado tanto de la producción activa como de producción pasiva y también melanina debido a la dispersión de pigmento. La cantidad de material pseudoexfoliativo y de pigmento se correlaciona con el aumento de la presión intraocular y con el grado de severidad del daño glaucomatoso en el nervio óptico<sup>83,84</sup>. Aunque hay depósitos en todo el trabéculo, el foco principal de acumulación y de alteraciones patológicas es el tejido yuxtacanalicular al lado de la pared interna del canal de Schlemm, lugar de máxima resistencia al acuoso<sup>85,86</sup>.

La pigmentación de la malla trabecular es un signo muy característico y frecuente, y es mayor en los meridianos inferiores. Un signo precoz es la aparición de la línea de Sampaolesi que consiste en una línea pigmentada situada por delante de la línea de Schwalbe. Según los trabajos de Wishart<sup>87</sup> a mayor cantidad de pigmento más avanzado será el daño glaucomatoso. Parece existir una correlación significativa entre la elevación de la presión intraocular y el grado de pigmentación de la malla trabecular<sup>88</sup>, aunque en algún trabajo no se encuentra relación<sup>89</sup> (Fig. 12).

La obstrucción a la salida del acuoso vía trabecular se considera el principal mecanismo de glaucoma de ángulo abierto en la pseudoexfoliación. También contri-



**Fig. 12. Gonioscopia.** Aspecto típico del ángulo con abundante pigmentación en la malla trabecular. La cantidad de pigmento se relaciona con la severidad del cuadro.

buye posiblemente la disfunción de las células endoteliales yuxtacanaliculares, el aumento de los niveles de proteína en el acuoso debido a la ruptura persistente de la barrera hemato-acuosa y las anomalías del tejido elástico de la lámina cribosa<sup>89,90</sup>.

### Córnea

Aparecen depósitos focales de material pseudoexfoliativo en la superficie posterior corneal y en la membrana de Descemet, producidos por las células endoteliales<sup>91</sup>. Naumann ha descrito una queratopatía pseudoexfoliativa, asociada o no a glaucoma, caracterizada por un engrosamiento irregular difuso de la membrana de Descemet y una fagocitosis de melanina por parte de las células endoteliales.

Esta queratopatía es responsable de una posible descompensación corneal tras cirugía de catarata. Por microscopía especular se observa un polimorfismo pronunciado de las células endoteliales y una disminución de la densidad celular, que suele estar entre 800-1.500 cel/mm<sup>2</sup>. Recientemente se ha demostrado que los ojos con pseudoexfoliación presentan valores de histéresis y factor de resistencia corneal disminuidos, lo cual indica que el síndrome induce debilidad en la estructura corneal. No se encontraron diferencias ni en grosor corneal ni en el valor de presión intraocular corregida entre ojos con pseudoexfoliación y ojos normales<sup>92</sup>. Esta alteración de la biomecánica corneal podría ser la explicación de la mayor diferencia entre la tonometría de contorno dinámico y la de aplanación en ojos con pseudoexfoliación que en ojos normales. Tal diferencia, no obstante, se correlaciona con la longitud axial y no con el grosor corneal, lo que indica que el material pseudoexfoliativo no se deposita en el estroma corneal<sup>93</sup>.

### MANIFESTACIONES SISTÉMICAS

Como ya dijimos, la pseudoexfoliación es una alteración generalizada de la matriz extracelular. Se han observado depósitos de material en paredes de las arterias ciliares posteriores, venas vorticosas y vasos de la arteria central, encontrándose relación con oclusiones vasculares retinianas<sup>94</sup>. La microscopía electrónica revela su presencia en el corazón, pulmón, riñón, hígado y meninges cerebrales<sup>95,96</sup>.

Asimismo se ha asociado con hipertensión arterial, angina, ataques isquémicos transitorios, disfunción asintomática del miocardio, Alzheimer y pérdida de la audición. Se ha descrito también una reducción del flujo sanguíneo cerebral, retrobulbar y ocular<sup>97</sup>.

Algunas de estas asociaciones son controvertidas y no hay una evidencia clara de aumento de la mor-



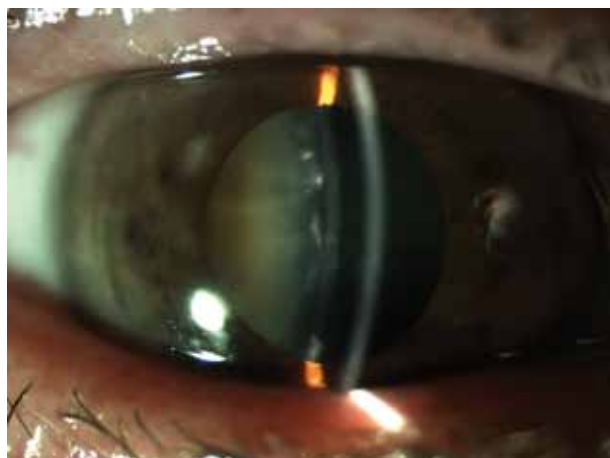
talidad en estos pacientes debido a la presencia de pseudoexfoliación.

### ASOCIACIÓN CON CATARATAS

La pseudoexfoliación está asociada a la formación de catarata, principalmente de tipo nuclear<sup>98,99</sup> (Fig. 13), aunque puede asociarse también a subcapsular posterior<sup>100</sup>. El desarrollo de la catarata puede estar unido a la presencia de isquemia ocular, hipoxia del acuoso, aumento de los niveles de factores del crecimiento o una disminución de la protección contra la radiación de rayos ultravioletas debido a unos niveles bajos de ácido ascórbico en el humor acuoso<sup>102</sup>.

Las complicaciones en estos pacientes son más frecuentes durante la cirugía de cataratas<sup>103,104</sup>, debido principalmente a una mala dilatación pupilar y a su debilidad zonular, aunque hayan disminuido considerablemente con la facoemulsificación<sup>105</sup>. Se considera que ambos son los factores de riesgo más importantes en rotura capsular y pérdida de vítreo. El riesgo de luxación de cristalino, dehiscencia zonular o pérdida de vítreo es diez veces mayor en casos de debilidad zonular<sup>106,107</sup>, por ello tiene tanta importancia saber valorar el estado de la zónula previamente a la cirugía para poder tomar las medidas adecuadas. Hay una relación directa entre facodonesis y mala dilatación pupilar, catarata avanzada, presencia de glaucoma y de pigmentación trabecular, todo reflejo del grado de severidad del cuadro.

Según Kuchle<sup>108</sup> una profundidad de cámara anterior menor de 2,5 mm se asocia a mayores complicaciones: 13,4% frente a 2,8%, ya que la disminución de la profundidad puede indicar inestabilidad zonular, con más motivo cuando es asimétrica. Al tener disminuido el número de células endoteliales aumenta la posibilidad de tener una descompensación endotelial por lo



**Fig. 13. Catarata nuclear.** Es la que más se asocia con la pseudoexfoliación.

que debemos proteger lo más posible la córnea durante la cirugía, especialmente si la cámara es estrecha.

En el postoperatorio son más frecuentes los picos tensionales<sup>109</sup>, asimismo es mayor la inflamación y también puede ocurrir una reacción fibrinoide transitoria debido a la rotura de la barrera hemato-acuosa<sup>110</sup>. La inflamación además se asocia a una mayor contracción capsular<sup>111</sup> que puede provocar una subluxación de la lente intraocular<sup>112</sup>. Tardíamente, se asocia a mayor opacificación de la cápsula posterior, quizá debido a una mayor dificultad para limpiar bien el saco capsular durante la cirugía por la mala dilatación pupilar. Asimismo, es el factor de riesgo más importante en la luxación tardía del saco capsular, debido a que la debilidad zonular sigue progresando después de la cirugía<sup>113</sup> (Fig. 14).

Es de resaltar el efecto beneficioso que la facoemulsificación ejerce sobre el glaucoma; según trabajos de Shingleton, muy pocos pacientes con pseudoexfoliación tras facoemulsificación se convierten en glaucomatosos y de los que ya eran glaucomatosos muy pocos tienen que ser intervenidos posteriormente de glaucoma<sup>114</sup>.

### ASOCIACIÓN CON GLAUCOMA

El riesgo de padecer glaucoma en pacientes con pseudoexfoliación es entre 5 y 10 veces mayor y aumenta a medida que pasan los años. Aproximadamente el 25% de pacientes con pseudoexfoliación presenta una elevación de la presión intraocular y de estos, el 30% sufren de glaucoma<sup>115</sup>.

Las diferencias más importantes con respecto al glaucoma crónico de ángulo abierto son:

- En el momento del diagnóstico la PIO está más elevada<sup>116</sup> y tienen mayores probabilidades de desarrollar glaucoma<sup>117</sup>.



**Fig. 14. Luxación tardía del complejo saco capsular-lente intraocular.** La pseudoexfoliación es el factor de riesgo más importante; suele producirse, por término medio, a los 7 años de una cirugía sin complicaciones debido a la progresión de la debilidad zonular.

- El daño glaucomatoso se desarrolla y progresa más rápidamente<sup>118,119</sup>, lo cual posiblemente sea reflejo del aumento de la PIO en el momento del diagnóstico aunque también pudieran influir anomalías relacionadas con el tejido elástico de la lámina cribosa<sup>120</sup>.
- A cualquier nivel de presión intraocular, desarrollan antes daño glaucomatoso<sup>121</sup>.
- La fluctuación diurna de la presión intraocular es mayor<sup>122</sup>.
- Las alteraciones del campo visual son más severas en el momento del diagnóstico, siendo la progresión a los 5 años también mayor<sup>123</sup>.
- Los que tienen PIO elevada tienen más posibilidades de desarrollar daño glaucomatoso<sup>124</sup>.
- Son peores respondedores al tratamiento, responden por un menor periodo de tiempo, y los fracasos terapéuticos son más frecuentes<sup>122,124</sup>.
- En pacientes que van a ser intervenidos de catarata la frecuencia de hipertensión y glaucoma es todavía mayor: 49% frente a un 6,8%<sup>89</sup>.

Sería importante identificar factores de riesgo específicos así como factores genéticos que ayuden a subclasificar pacientes con pseudoexfoliación que tengan riesgo de desarrollar glaucoma.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Prince AM, Ritch R. Clinical signs of the pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology* 1983; 93: 803-7.
2. Naumann GOH, Schlötzer-Schrehardt U, Küchle M. Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist; intraocular and systemic manifestations. *Ophthalmology* 1998; 105: 951-68.
3. Sugino T. Exfoliative materials in the skin of patients with exfoliation syndrome. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1990; 94: 856-69.
4. Ringvold A. Electron microscopy of the wall of iris vessels in eyes with and without exfoliation syndrome (pseudoexfoliation of the lens capsule). *Virchows Arch* 1969; 348: 328-41.
5. Schlötzer-Schrehardt UM, Koca MR, Naumann GOH, Volkholz H. Pseudoexfoliation syndrome. Ocular manifestation of a systemic disorder? *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1752-6.
6. Ritch R. Exfoliation syndrome and occludable angles. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1994; 92: 845-944.
7. Bartholomew RS. Pseudoexfoliation and angle-closure glaucoma. *J Glaucoma* 1981; 3: 213-6.
8. Hiller R, Sperduto R, Krueger DE. Pseudoexfoliation, intraocular pressure, and senile lens changes in a population based survey. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 1080-2.
9. Hirvelä H, Luukinen H, Laatikainen L. Prevalence and risk factors of lens opacities in the elderly in Finland. A population-based study. *Ophthalmology* 1995; 102: 108-17.
10. Puska P, Tarkkanen A. Exfoliation syndrome as a risk factor for cataract development: 5-year follow-up of lens opacities in exfoliation syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2001; 27: 1992-8.
11. Honjo M, Tanihara H, Inatani M, et al. Phacoemulsification, intraocular lens implantation, and trabeculectomy to treat pseudoexfoliation syndrome. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24: 781-6.
12. Lindberg JG. Kliniska undersökningar över depigmenteringen av pupillarranden och genomlysbarheten av iris vid fall av aldersstarr samt i normala ögon hos gamla personer. Thesis. University of Helsinki 1917.
13. Malling B. Untersuchungen über das Verhältnis zwischen Iridocyclitis und Glaucom. *Acta Ophthalmol* 1923; 1: 97-130.
14. Bussaca A. Struktur und Bedeutung der Häutchen-niederschläge in der vorderen und hinteren Augenkammer. Graefe's *Arch ophthalmol* 1928, 119: 135-76.
15. Vogt A. Ein neues Spaltlampenbild des Pupillengebietes: Hellblauer Pupillensaumfilz mit Häutchenbildung auf der Linsenvorderkapsel. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1925; 75: 1-12.
16. Dvorak-Theobald G. Pseudoexfoliation of the lens capsule: relation to «true» exfoliation of the lens capsule as reported in the literature and role in the production of glaucoma capsulocuticulare. *Am J Ophthalmol* 1954; 37: 1-12.
17. Ringvold A. Electron microscopy of the limbal conjunctiva in eyes with pseudo-exfoliation syndrome (PE Syndrome). *Virchows Arch* 1972; 355: 275-83.
18. Garner A, Alexander RA. Pseudoexfoliative disease: histochemical evidence of an affinity with zonular fibres. *Br J Ophthalmol* 1984; 68: 574-80.
19. Streeten BW, Gibson SA, Dark AJ. Pseudoexfoliative material contains an elastic microfibrillar-associated glycoprotein. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986; 84: 304-20.
20. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U, Konstas AGP. Why does glaucoma occur in exfoliation syndrome? *Prog Retinal Eye Res*. 2003; 22: 253-75.
21. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation Syndrome. *Surv Ophthalmol*. 2001; 45: 265-315.
22. Ringvold A. Epidemiology of the pseudoexfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 371-5.
23. Forsius H, Forsman E, Fellman J, Eriksson AW. Exfoliation syndrome: frequency, gender distribution and association with climatically induced alterations of the cornea and conjunctiva. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80: 478-84.
24. Moreno-Montañés J. Glaucoma pseudoexfoliativo. In Moreno-Montañés J. eds. *Patología del síndrome pseudoexfoliativo*. Pamplona EURSA; 1995: pág. 86.
25. Colin J, Le Gall G, Le Jeune B, Cambrai MD. The prevalence of exfoliation syndrome in different areas of France. *Acta Ophthalmol* 1988; 184 (Suppl): 86-9.
26. Stefaniotou M, Petroustos G, Psilas K. The frequency of Pseudoexfoliation in a region of Greece (Epirus). *Acta Ophthalmol Scand* 1990; 68: 307-9.
27. Forsius H. Prevalence of pseudoexfoliation of the lens in Finns, Lapps, Icelanders, Eskimos, and Russians. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1979; 99: 296-8.
28. Viso E, Rodríguez-Ares MT, Gude F. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome among adult Spanish in the Salnés eye Study. *Ophthalmic Epidemiology* 2010; 17: 118-24.
29. Ritch R. Exfoliation Syndrome. *Glaucoma Topics&Trends* 2007; 4: 1-4.
30. Cashwell LF Jr, Shields MB. Exfoliation syndrome. Prevalence in a southeastern United States population. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 335-6.
31. Ball SF. Exfoliation syndrome prevalence in the glaucoma population of South Louisiana. *Acta Ophthalmol* 1988; 184 (Suppl): 93-8.
32. Ball SF, Graham S, Thompson H. The racial prevalence and biomicroscopic signs of exfoliative syndrome in the glaucoma population of southern Louisiana. *Glaucoma* 1989; 11: 169-75.
33. Levey SB, Wahl SM, Abrams DA. pseudoexfoliation syndrome in the Russian immigrant population. *Ann Ophthalmol* 1995; 27: 366-8.
34. Jones W, White RE, Magnus DE. Increased occurrence of exfoliation in the male, Spanish American population of New Mexico. *J Am Optom Assoc* 1992; 63: 643-8.
35. Kozobolis V, Papatzanaki M, Vlachonikolis IG. Epidemiology of pseudoexfoliation in the island of Crete (Greece). *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75: 726-9.
36. Madden JG, Crowley MJ. Factors in the exfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol* 1982; 66: 432-7.
37. Crittendon JJ, Shields MB. Exfoliation syndrome in the southeastern United States. II. Characteristics of patient population and clinical course. *Acta Ophthalmol* 1988; 184 (Suppl): 103-6.
38. Shimizu K, Kimura Y, Aoki K. Prevalence of exfoliation syndrome in the Japanese. *Acta Ophthalmol* 1988; 184 (Suppl): 112-5.
39. Hansen E, Sellevoid OJ. Pseudoexfoliation of the lens capsule. II. Development of the exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1969; 47: 161-73.

40. Aasved H. Mass screening for fibrillogluthia epitheliocapsularis, so-called senile exfoliation or pseudoexfoliation of the anterior lens capsule. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1971; 49: 334-43.
41. Prince AM, Streeten BW, Ritch R. Preclinical diagnosis of pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 1076-82.
42. Smolenska-Janicowa D. Glaucoma in the exfoliation syndrome and its treatment. *Klin Oczna* 1978; 48: 285-7.
43. Paufigue L, Audibert J. Le syndrome de pseudoexfoliation avec cataracte. *Actualités d'Ophthalmologie*. Paris: Masson Ed; 1958: 213-27.
44. Guzek JP, Holm M, Cotter JB, et al. Pseudoexfoliation: En risikofaktor ved ekstrakapsulaer kataraktekstraksjon. Oversikt over 1000 operasjoner. XXVIII Nordiske Øylegmøte, Trondheim 1987. Abstract n.º 50.
45. Stefanitotu M, Petroutsos G, Psilas K. The frequency of pseudoexfoliation in a region of Greece (Epirus). *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1990, 68: 307-9.
46. Bartholomew RS. Glaucoma in a South African Black population. A population study on the Pondo tribe of South Africa. *S Afr Arch Ophthalmol* 1976, 3: 135-50.
47. Krause U, Alanko I, Karna J, Miettinen T et al. Prevalence of Exfoliation syndrome in Finland. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1988, 66 (Suppl. 184): 120-2.
48. Lindblom B, Thorburn W. Observed incidence of glaucoma in Hallsingland, Sweden. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1984; 62: 217-22.
49. Sveinsson K. The frequency of senile exfoliation in Iceland. Fibrillogluthia or pseudoexfoliation. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1974; 52: 596-602.
50. Ringvold A, Blika S, Elsas T. The middle-Norway eye-screening study. II. Prevalence of simple and capsular glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1991; 69: 273-80.
51. Perasalo R, Raitta C. Glaucoma of institutionalized geriatric patients. *Acta Ophthalmol (Suppl)* 1987; 182: 5-8.
52. Ohrt V, Nehen JH. The incidence of glaucoma capsulare based on a Danish hospital material. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1981; 59: 888-93.
53. Clements DB. Glaucoma in the Isle of Man with special reference to pseudo-capsular exfoliation. *Br J Ophthalmol* 1968; 52: 546-9.
54. Barraquer J. Resultados de la trabeculectomía. In: García-Sánchez J. Tratamiento del glaucoma. Ponencia del 56 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. Santiago de Compostela, 1979.
55. García-Sánchez J. Tratamiento del Glaucoma. Ponencia del 56 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología, Santiago de Compostela, 1979.
56. Layden WE, Shaffer RN. Exfoliation Syndrome. *Am J Ophthalmol* 1974; 78: 835-41.
57. Ritch R, Konstas GPA, Schlötzer-Schrehardt. Exfoliation Syndrome and Exfoliative Glaucoma. In: Shaarawy TM, Sherwood MB, Hitching RA eds. *Glaucoma Medical Diagnosis & Therapy*. London: Saunders 2009: 339-46.
58. Streeten BW, Gibson SA, Dark AJ. Pseudoexfoliative material contains an elastic microfibrillar associate glycoprotein. *Trans Am Ophthalm Soc* 1986; 84: 304-20.
59. Schlötzer-Schrehardt, Naumann GOH. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 921-37.
60. Ovodenko B, Rostagno A, Neubert TA, et al. Proteomic analysis of lenticular exfoliation deposits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 1447-57.
61. Bertelsen TI, Drablos PA, Flood PR. The so-called senile exfoliation (pseudoexfoliation) of the anterior lens capsule, a product of the lens epithelium. *Fibrillogluthia epitheliocapsularis*. *Acta Ophthalmol* 1964; 42: 1096-113.
62. Sveinsson O. Fibrillogluthia in a pseudophakic eye. Production of fibrils by remnants of the lens capsule. *Acta Ophthalmol* 1992; 70: 806-13.
63. Shakib M, Ashton N, Blach R. Electron microscopic study of pseudoexfoliation of the lens capsule: II. Iris and ciliary body. *Invest Ophthalmol* 1965; 4: 154-61.
64. Scorolli L, Scorolli L, Campos EC. Pseudoexfoliation syndrome: A cohort study on intraoperative complications in cataract surgery. *Ophthalmologica* 1998; 212: 278-80.
65. Ghosh M, Speakman JS. The ciliary body in senile exfoliation of the lens. *Can J Ophthalmol* 1973; 8: 394-403.
66. Shakib M, Ashton N, Blach R. Electron microscopic study of pseudoexfoliation of the lens capsule. II. Iris and ciliary body. *Invest Ophthalmol* 1965; 4: 154-61.
67. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. A histopathologic study of zonular instability in pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 730-43.
68. Franks WA, Miller MH, Hitchings RA, Jeffrey MN. Secondary angle closure in association with pseudoexfoliation of the lens capsule. *Acta Ophthalmol* 1990; 68: 350-2.
69. Bartholomew RS. Pseudoexfoliation and angle-closure glaucoma. *Glaucoma* 1981; 3: 213-6.
70. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH. Pseudoexfoliation syndrome: morphology and complications. In: Naumann GOH et al, eds. *Pathology of the Eye, Vol. II*. Heidelberg: Springer, 1997; 1373-422.
71. Asano N, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. A histopathologic study of iris changes in pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology* 1995; 102: 1279-90.
72. Krause U, Helve J, Forsius H. Pseudoexfoliation of the lens capsule and liberation of iris pigment. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1973; 51: 39-46.
73. Mapstone R. Pigment release. *Br J Ophthalmol* 1981; 65: 258-63.
74. Helbig H, Schlötzer-Schrehardt U, Noske W, Kellner U, Foerster MH, Naumann GO. Anterior-chamber hypoxia and iris vasculopathy in pseudoexfoliation syndrome. *Ger J Ophthalmol* 1994; 3: 148-53.
75. Konstas AG, Marshall GE, Cameron SE, Lee WR. Morphology of iris vasculopathy in exfoliation glaucoma. *Acta Ophthalmol* 1993; 71: 751-9.
76. Brooks AM, Gillies WE. The development of microneovascular changes in the iris in pseudoexfoliation of the lens capsule. *Ophthalmology* 1987; 94: 1090-7.
77. Kühle M, Nguyen N, Hannappel E. The blood-aqueous barrier in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmic Res* 1995; 27 (Suppl.): 136-42.
78. Mardin CY, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. «Masked» pseudoexfoliation syndrome in unoperated eyes with circular posterior synechiae: clinical-electron microscopic correlation. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1500-3.
79. Nguyen NX, Kühle M, Martus P, Naumann GO. Quantification of blood-aqueous barrier breakdown after trabeculectomy: pseudoexfoliation versus primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 1999; 8: 18-23.
80. Schumacher S, Nguyen NX, Kühle M, Naumann GO. Quantification of aqueous flare after phacoemulsification with intraocular lens implantation in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 733-5.
81. Sampaolesi R. Deux nouveaux signes qui précisent le syndrome dit de l'exfoliation capsulaire du cristallin. *Ann Oculist* 1959; 192: 839-48.
82. Aasved H. Incidence of defects in the pigmented pupillary ruff in eyes with and without fibrillogluthia epitheliocapsularis (so-called senile exfoliation or pseudoexfoliation of the anterior lens capsule). *Acta Ophthalmol* 1973; 51: 710-5.
83. Gottanka J, Flugel-Koch C, Martus P. Correlation of pseudoexfoliative material and optic nerve damage in pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 2435-46.
84. Ringvold A, Vegge T. Electron microscopy of the trabecular meshwork in eyes with exfoliation syndrome (pseudoexfoliation of the lens capsule). *Virchows Arch A Pathol Anat Histo* 1971; 110: 353-67.
85. Sampaolesi R, Zarate J, Croxato O. The chamber angle in exfoliation syndrome. Clinical and pathological findings. *Acta Ophthalmol* 1988, 184: 48-53.
86. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Trabecular meshwork in pseudoexfoliation syndrome with and without open-angle glaucoma. A morphometric, ultrastructural study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 1750-64.
87. Wishart PK, Spaeth GL, Poryzees EM. Anterior chamber angle in the exfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol*: 1985; 69: 103-7.
88. Moreno-Montañés J, Quinteiro A, Álvarez A, Alcolea A. [Exfoliation syndrome: clinical study of the irido-corneal angle]. *J Fr Ophthalmol* 1990; 13: 183-8.

89. Cobb CJ, Blanco G, Spaeth GL. Exfoliation syndrome angle characteristics: a lack of correlation with amount of disc damage. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 1002-3.
90. Netland PA, Ye H, Streeten BW, Hernandez MR. Elastosis of the lamina cribrosa in pseudoexfoliation syndrome with glaucoma. *Ophthalmology* 1995; 102: 878-86.
91. Naumann GOH, Schlötzer-Schrehardt U. Keratopathy in pseudoexfoliation syndrome as a cause of corneal endothelial decompression. A clinicopathologic study. *Ophthalmology* 2000; 107: 1111-24.
92. Yenerel NM, Gorgun E, Kucumen RB et al. Corneal biomechanical properties of patients with pseudoexfoliation syndrome *Cornea* 2011; 30: 983-6.
93. Grammenandi E, Detorakis ET, Pallikaris IG, Tsilimbaris MK. Differences between Goldman Applanation Tonometry and Dynamic Contour Tonometry in pseudoexfoliation syndrome. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010; 38: 444-8.
94. Miyake K, Matsuda M, Inaba M. Corneal endothelial changes in pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 1989; 108: 49-52.
95. Repo LP, Suhonen MT, Terasvirta ME, Koivisto KJ. Color Doppler imaging of the ophthalmic artery blood flow spectra of patients who have had a transient ischemic attack. Correlations with generalized iris translucence and pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology* 1995; 102: 1199-205.
96. Streeten BW, Li ZY, Wallace RN, et al. Pseudoexfoliative fibrillopathy in visceral organs of a patient with pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1757-62.
97. Mitchell P, Wang JJ, Smith W. Association of pseudoexfoliation syndrome with increased vascular risk. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 685-7.
98. Irkec M. Exfoliation and carotid stiffness (editorial). *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 529-30.
99. Seland JH, Chylack LT Jr. Cataracts in the exfoliation syndrome (fibrillopathia epitheliocapsularis). *Trans Ophthalmol Soc UK* 1982; 102: 375-9.
100. Hietanen J, Kivelä T, Vesti E, Tarkkanen A. Exfoliation syndrome in patients scheduled for cataract surgery. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1992; 70: 440-6.
101. Puska P. Lens opacity in unilateral exfoliation syndrome with or without glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994; 72: 290-6.
102. Koliakos GG, Konstas AGP, Schlötzer-Schrehardt U, et al. Ascorbic acid concentration is reduced in the aqueous humor of patients with exfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 879-83.
103. Koliakos GG, Konstas AGP, Schlötzer-Schrehardt U, et al. 8-Iso-prostaglandin F2a and ascorbic acid concentration in the aqueous humour of patients with exfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 353-6.
104. Schonherr U, Küchle M, Handel A. [Pseudo-exfoliation syndrome with and without glaucoma as a major risk factor in extracapsular cataract extraction. A prospective clinical study]. *Fortschr Ophthalmol* 1990; 87: 588-90.
105. Naumann GO, Kuchle M, Schonherr U. Pseudo-exfoliation syndrome as a risk factor for vitreous loss in extra-capsular cataract extraction. The Erlanger Eye Information Group. *Fortschr Ophthalmol* 1989; 86: 543-5.
106. Shingleton BJ, Wooler K, Bourne C. Combined cataract and trabeculectomy surgery in eyes with pseudoexfoliative glaucoma. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37: 1961-70.
107. Moreno-Montañés J, Duch S, Lajara J. Pseudoexfoliation syndrome: clinical factors related to capsular rupture in cataract surgery. *Acta Ophthalmol* 1993; 71: 181-4.
108. Hovding G. The association between fibrillopathy and posterior capsular / zonular breaks during extracapsular cataract extraction and posterior chamber intraocular lens implantation. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1988; 66: 662-6.
109. Küchle M, Viestenz A, Martus P. Anterior chamber depth and complications during cataract surgery in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 281-5.
110. Pouliquen P, Robinet A, Colin J. Exfoliative syndrome and cataract surgery. *J Fr Ophthalmol* 1992; 15: 171-6.
111. Olivius EOR, Nordell SI, Walinder PE. Fibrinoid reaction after ECCE and its relationship to exfoliation syndrome. A prospective study. *Eur J Implant Ref Surg* 1989; 1: 5-8.
112. Kato S, Suzuki T, Hayashi Y. Risk factors for contraction of the anterior capsule opening after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2002; 28: 109-12.
113. Davison JA. Capsule contraction syndrome. *J Cataract Refract Surg* 1993; 19: 582-9.
114. Lorente R, De Rojas V, Vázquez de Parga P, et al. Management of late spontaneous in-the-bag intraocular lens dislocation: Retrospective analysis of 45 cases. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36: 1270-1282.
115. Shingleton BJ, Crandall AS, Ahmed IK. Pseudoexfoliation and the cataract surgeon: preoperative intraoperative and postoperative issues related to intraocular pressure cataract and intraocular lenses. *J Refract Surg* 2009; 35: 1101-20.
116. Henry JC, Krupin T, Schmitt M. Long-term follow-up of pseudoexfoliation and the development of elevated intraocular pressure. *Ophthalmology* 1987; 94: 545-52.
117. Konstas AGP, Stewart WC, Stroman GA. Clinical presentation and initial treatment patterns in patients with exfoliation glaucoma versus primary open-angle glaucoma. *Ophthalmol Surg Lasers* 1997; 28: 111-7.
118. Hovding G, Aasved H. Prognostic factors in the development of manifest open angle glaucoma. A Long-term follow-up study of hypertensive and normotensive eyes. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1986; 64: 601-8.
119. Aasved H. The frequency of optic nerve damage and surgical treatment in chronic simple glaucoma and capsular glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1971; 49: 589-600.
120. Futa R, Shimizu T, Furuyoshi N. Clinical features of capsular glaucoma in comparison with primary open-angle glaucoma in Japan. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1992; 70: 214-9.
121. Netland PA, Ye H, Streeten BW, Hernandez MR. Elastosis of the lamina cribrosa in pseudoexfoliation syndrome with glaucoma. *Ophthalmology* 1995; 102: 878-86.
122. Davanger M, Ringvold A, Blika S. The frequency distribution of the glaucoma tolerance limit. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1991; 69: 782-5.
123. Konstas AG, Mantziris DA, Stewart WC. Diurnal intraocular pressure in untreated exfoliation and primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 182-5.
124. Olivius E, Thorburn W. Prognosis of glaucoma simplex and glaucoma capsulare. A comparative study. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1978; 56: 921-34.
125. Pohjanpelto P. Influence of exfoliation syndrome on prognosis in ocular hypertension greater than or equal to 25 mm. A long-term follow-up. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1986; 64: 39-44.