

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



**ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA
EN MÉXICO**

HOSPITAL "DR. LUIS SÁNCHEZ BULNES"



**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL
TÍTULO EN:**

OFTALMOLOGÍA

TÍTULO DE TESIS:

**HALLAZGOS RETINIANOS MEDIANTE
TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA
FOURIER-DOMAIN EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD DE STARGARDT**

AUTOR:

DRA. ANDRÉE HENAINE BERRA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTOR

DRA. ANDRÉE HENAINE BERRA

JURADO

DR. JUAN MANUEL JIMÉNEZ SIERRA

PRESIDENTE

DR. JAIME VILLASEÑOR SOLARES

SECRETARIO

DR. ABELARDO A. RODRÍGUEZ REYES

VOCAL

DR. GERARDO GARCÍA AGUIRRE

VOCAL

DRA. ANA AURORA LORENZO MEJÍA

VOCAL

México, D.F., Agosto de 2010

DEDICATORIAS

A Dios, porque darme la oportunidad de vivir y ser el pilar de mi existencia.

A mi madre por su amor incondicional, por ser mi guía y mi ejemplo, mi amiga, mi consejera, mi persona más importante en esta vida.

Al Dr. Juan Manuel Jiménez Sierra por su apoyo, asesoría y disposición al realizar esta tesis y durante toda la residencia.

A mis sinodales por estar siempre dispuestos a apoyarme durante la residencia y en la realización de esta tesis.

Al resto de mis maestros, mis amigos y mis compañeros, que gracias a ellos esta etapa de mi vida será siempre un recuerdo de momentos muy felices.

INDICE

| | |
|---------------------------------|-------|
| INTRODUCCIÓN..... | 5-7 |
| SÍNTESIS..... | 8 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 9 |
| JUSTIFICACIÓN..... | 10 |
| OBJETIVOS..... | 11 |
| HIPÓTESIS..... | 12 |
| MATERIAL Y MÉTODOS..... | 13-15 |
| RESULTADOS..... | 16-21 |
| DISCUSIÓN..... | 22-23 |
| CONCLUSIONES..... | 24 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 25-26 |

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Stargardt es la distrofia macular hereditaria de inicio en la juventud más común, descrita por primera vez por Karl Stargardt en 1909. (1) Constituye aproximadamente el 7% de todas las distrofias retinianas. El patrón de herencia es autosómico recesivo, sin embargo se han descrito familias afectadas de forma autosómica dominante. (2,3)

El gen ABCA4 localizado en el cromosoma 1p21-22 ha sido identificado como el causante de la enfermedad, aunque solo un 60% de los pacientes han sido detectados con mutaciones en este gen. Este locus también se ha visto implicado en enfermedades como degeneración macular relacionada a la edad, retinitis pigmentosa y distrofia cono-bastón. (2,3,4)

Clínicamente se manifiesta como pérdida progresiva de la visión central resultando en atrofia y consecuentemente en una pérdida de la función visual central.

La enfermedad de Stargardt y el fondo flavimaculatus son variantes de la misma enfermedad; ambos afectan el epitelio pigmentado de la retina (EPR) y la capa de foto-receptores. La acumulación de depósitos amarillentos “pisciformes” a nivel del EPR es el hallazgo característico de la enfermedad. (2,4,6)

El término fondo flavimaculatus es usado cuando los depósitos amarillentos característicos se acumulan a nivel del EPR y se distribuyen a través de la retina; su inicio es en la edad adulta. El término enfermedad de Stargardt es aplicado

cuando los depósitos se confinan mayormente en el polo posterior con un inicio en etapas más tempranas de la vida. (2,5)

Los pacientes puede presentar al inicio de la enfermedad mínimas anormalidades oftalmoscópicas, posteriormente se pueden desarrollar un gran número de depósitos junto con parches de atrofia central. En otros pacientes, particularmente aquellos que tienen fondo flavimaculatus, los depósitos periféricos pueden ser vistos con una mácula de apariencia normal. A menudo estos parches atróficos del EPR coalescen para dar a la mácula un aspecto de “bronce amartillado”.

Dentro de los métodos diagnósticos la angiografía con fluoresceína muestra el hallazgo de “coroides silente” que aparece como una circulación retiniana prominente con una coroides hipofluorescente. También se puede presentar hiperfluorescencia macular, condición conocida como “ojo de buey” o “maculopatía en tiro al blanco”, debido al gran contenido de lipofuscina en el EPR.

El electroretinograma (ERG) es normal en etapas tempranas pero puede verse alterado en etapas tardías. El electroculograma puede verse reducido cuando hay cambios extensos en el EPR. (2)

La Tomografía de Coherencia Óptica fue introducida en 1991 como un método diagnóstico de imágenes transversales. En 1995, el OCT fue utilizado por primera vez en enfermedades maculares, desde entonces, ha sido ampliamente aceptado en muchas enfermedades para mediciones del grosor retiniano. (1,5)

El OCT de ultra-resolución realizado en pacientes con el diagnóstico de Enfermedad de Stargardt ha mostrado cambios atróficos de los foto-receptores y disrupción del EPR foveal.

Actualmente se cuenta con el OCT de alta definición Cirrus (tecnología *Fourier-Domain*) que provee una mayor visualización de las capas de la retina, pueden distinguirse hasta 8 capas con una resolución de 4 a 5 μm , utilizando un laser de diodo de 840 nm. Captura imágenes tridimensionales y de alta densidad dando detalle preciso del tejido y patología retinianos. (4,5)

En estudios comparativos entre OCTs convencionales de dominio de tiempo y el OCT Cirrus *Fourier-Domain*, este último ha mostrado los más altos valores al medir el grosor retiniano, en promedio 43 μm mayores que aquellos del OCT Stratus, además de lograr una mayor definición (7).

SÍNTESIS DEL PROYECTO

Estudio transversal y descriptivo donde se realizó Tomografía de Coherencia Óptica Fourier-Domain a 38 ojos de 19 pacientes con diagnóstico confirmado de Enfermedad de Stargardt. Se analizaron el grosor macular central, epitelio pigmentado de la retina, capa de foto-receptores y las capas internas y externas de la retina. Se correlacionaron los hallazgos obtenidos con la capacidad visual de los pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existen hallazgos característicos por Tomografía de Coherencia Óptica *Fourier-Domain* en los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Stargardt?

JUSTIFICACIÓN

Se desean identificar los hallazgos característicos por Tomografía de Coherencia Óptica de tecnología *Fourier-Domain* en los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Stargardt, con la finalidad de diferenciar este tipo de distrofia de retina de las demás mediante sus características tomográficas.

Con el OCT de alta definición Cirrus (tecnología *Fourier-Domain*) provee una mayor visualización de las capas de la retina y pueden distinguirse hasta 8 capas con una resolución de 4 a 5 μm , utilizando un laser de diodo de 840 nm. Captura imágenes tridimensionales y de alta densidad dando detalle preciso del tejido y patología retinianos.

En estudios comparativos entre OCTs convencionales de dominio de tiempo y el OCT Cirrus *Fourier-Domain*, este último ha mostrado los más altos valores al medir el grosor retiniano, en promedio 43 μm mayores que aquellos del OCT Stratus, además de lograr una mayor definición.

OBJETIVOS

General:

- Describir los hallazgos retinianos encontrados mediante Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) Cirrus en pacientes con Enfermedad de Stargardt.

Específicos:

- Correlacionar los hallazgos retinianos encontrados mediante OCT Cirrus con la capacidad visual de los pacientes con Enfermedad de Stargardt.
- Reportar la frecuencia de las distintas anomalías retinianas observadas en el OCT Cirrus en los pacientes con Enfermedad de Stargardt.

HIPÓTESIS

General:

- Existen anomalías retinianas en los pacientes con Enfermedad de Stargardt que se pueden observar con alta definición y resolución mediante OCT Cirrus.

Específicas:

- Existe una relación entre los hallazgos retinianos encontrados mediante OCT Cirrus con la capacidad visual de los pacientes con Enfermedad de Stargardt
- Un gran porcentaje de pacientes con Enfermedad de Stargardt presentan anomalías en las capas de la retina, sin embargo, en algunos pacientes con este diagnóstico se observa una morfología retiniana de características normales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio de investigación clínica, de tipo prospectivo, transversal, observacional y descriptivo.

Criterios de inclusión

Pacientes con el diagnóstico de Enfermedad de Stargardt confirmado mediante estudios de electrofisiología y angiografía con fluoresceína que sean capaces de llevar a cabo el estudio.

Criterios de exclusión

- Pacientes con probable diagnóstico de Enfermedad de Stargardt, que no ha sido confirmado por medio de estudios de electrofisiología y/o angiografía con fluoresceína.
- Falta de fijación y opacidad de medios.

- Enfermedades sistémicas como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, lupus eritematoso sistémico, HIV.
- Pacientes que por cualquier otra circunstancia no sean capaces de llevar a cabo el estudio.

Metodología

Estudio transversal y descriptivo. Se incluyeron pacientes de población mexicana con diagnóstico de Enfermedad de Stargardt confirmado mediante estudios de electrofisiología y angiografía con fluoresceína que fueron localizados y aceptaron participar bajo consentimiento informado. Aquellos pacientes no localizados, sin consentimiento o sin diagnóstico confirmado, así como alguna otra patología inflamatoria o de retina fueron excluidos. Se incluyeron los pacientes que cumplieron estos criterios mediante reclutamiento consecutivo vía telefónica.

Debido a la baja incidencia y prevalencia de la enfermedad en la población no se realizó cálculo del tamaño de la muestra. Se realizó una exploración oftalmológica completa incluyendo la capacidad visual mediante la cartilla de Snellen. Posteriormente se llevó a cabo la dilatación pupilar con tropicamida al 0.8% y fenilefrina al 5% (2 gotas con intervalo de 10 minutos). Se utilizó el OCT de

dominio espectral: Cirrus High Definition OCT Model 4000 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, California USA). Se realizó el estudio en tres ocasiones para cada ojo por el mismo operador. Los hallazgos tomográficos se determinaron a partir del análisis de las imágenes por un solo evaluador experto y con un estudio normal de un paciente sin enfermedad como punto de referencia comparativo.

Dentro del análisis se incluyeron la descripción del grosor macular central, el EPR, la capa de foto-receptores y las capas internas y externas de la retina, así como la profundidad y definición en la coroides. Como análisis secundario se correlacionaron los hallazgos observados con la capacidad visual de cada uno de los ojos de los pacientes.

RESULTADOS

Se incluyeron 19 pacientes obteniendo una muestra final de 38 ojos estudiados. El promedio de edad fue de 26 años (intervalo de 12 a 51 años). La distribución por sexo fue similar con 9 pacientes masculinos (47.37%) con un promedio de edad de 24.6 años (rango de 13-39 años) y 10 pacientes del sexo femenino (52.63%) con promedio de edad de 27.2 años (rango de 12-51 años).

Se encontraron 28 ojos (73.68%) que presentaron adelgazamiento foveal (igual o menor a 200 μm), el resto de los pacientes, es decir, 10 ojos (26.32%) presentaron grosores foveales considerados como normales (mayores a 200 μm). De los 38 ojos, 29 ojos (76.31%) presentaron irregularidad a nivel del EPR (figura 1), sin embargo solo 16 ojos (42.10%) mostraron una mayor visualización de los vasos coroideos (figura 2). En 23 ojos (60.53%) se detectó una pérdida de la capa de fotorreceptores (figura 3), mientras que solo 12 ojos (31.58%) mostraron además una desorganización estructural de la retina interna (figura 4). Las lesiones hiperreflécticas intrarretinianas descritas como características de la enfermedad solo fueron observadas en 12 ojos (31.58%) (figura 5). Se detectó adelgazamiento foveal en 16 ojos (42.10%) (figura 6) y atrofia total de la retina en el área macular en 9 ojos (23.68%) (figura 7).

En el análisis de la función visual encontramos una capacidad visual (CV) promedio de de 20/200 mientras que el grosor foveal promedio fue de 173.96 μm . De los ojos con adelgazamiento foveal (28 ojos, 73.68%) encontramos una CV

promedio de 20/200, en comparación con los ojos sin adelgazamiento foveal (10 ojos 26.32%) cuya CV promedio fue de 20/160. La $p > 0.05$ demostró una diferencia no estadísticamente significativa entre ambos valores de CV (tabla 1).

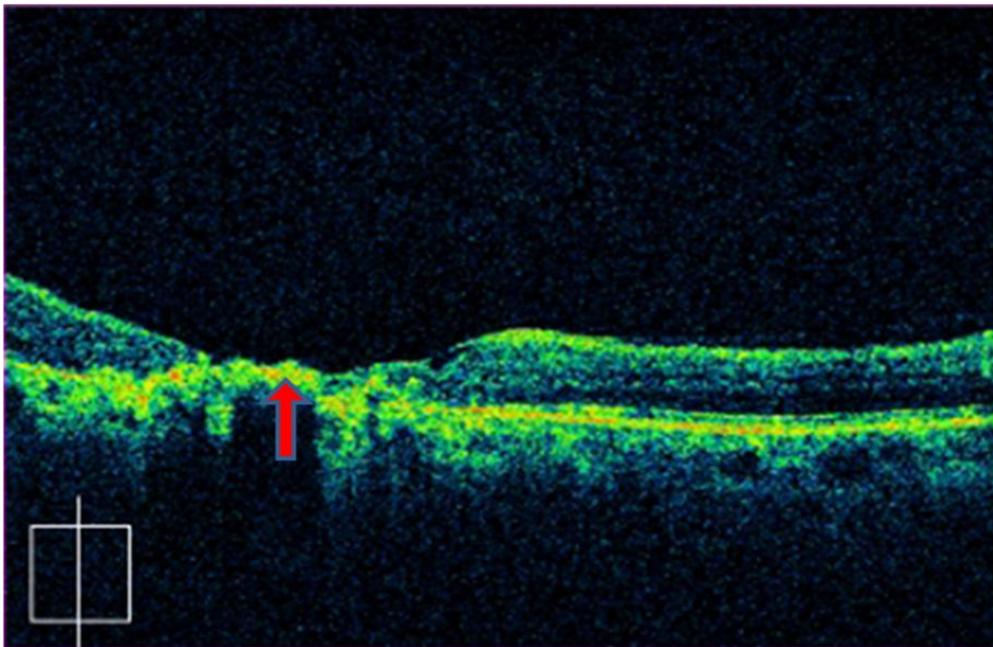


Figura 1. Irregularidad del EPR

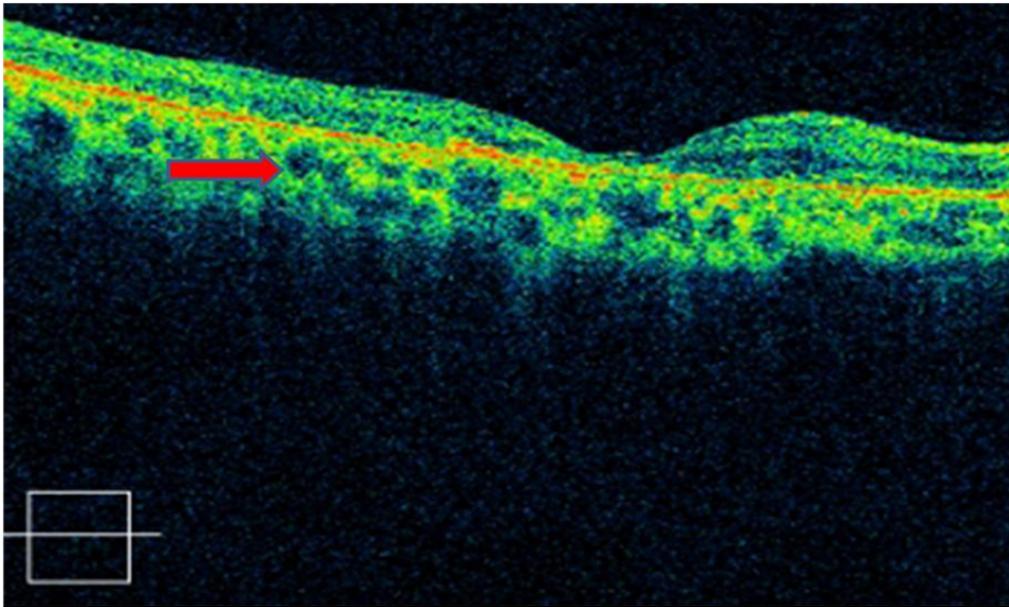


Figura 2. Mayor visualización de vasos coroideos

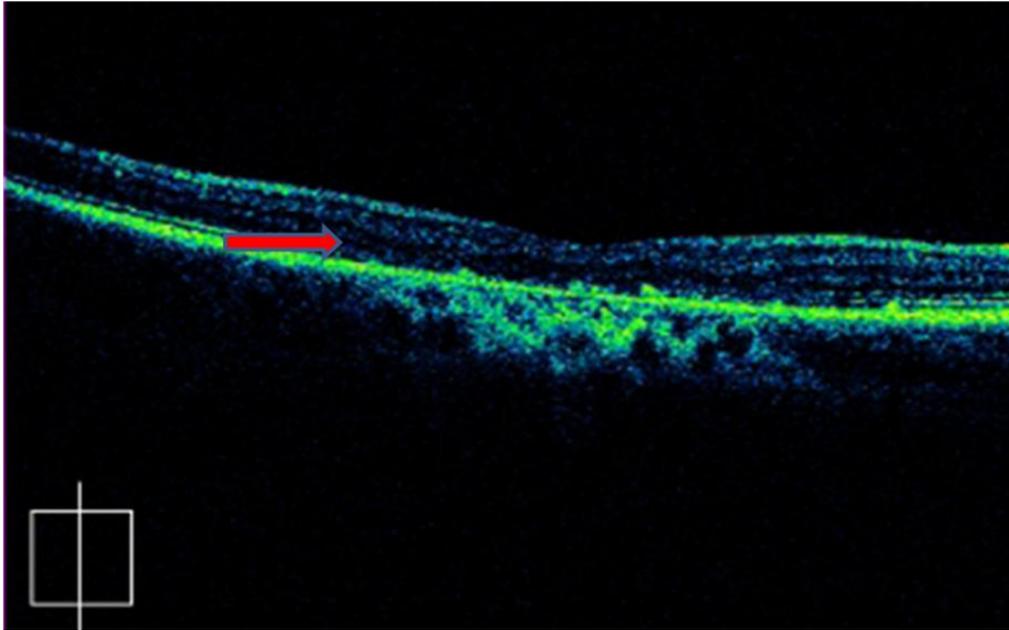


Figura 3. Pérdida de capa de fotorreceptores

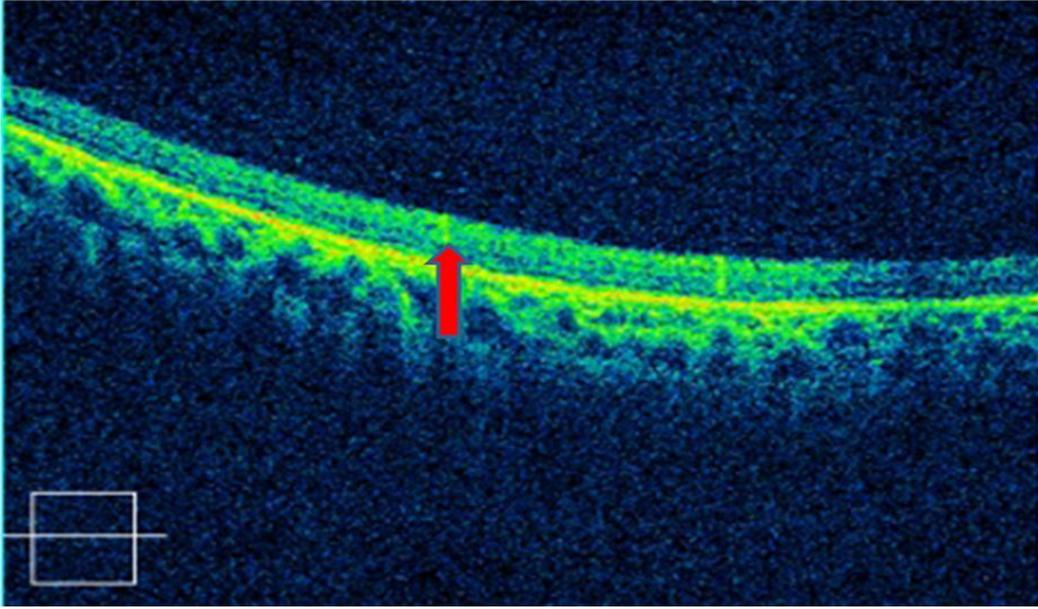


Figura 4. Desorganización estructural de la retina interna

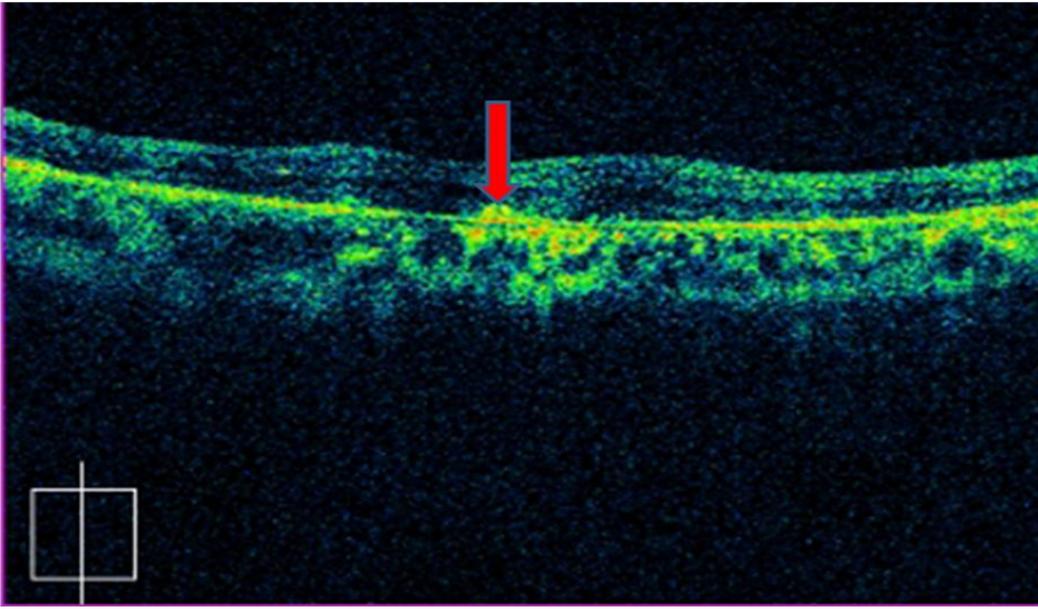


Figura 5. Lesiones hiperreflécticas intrarretinianas

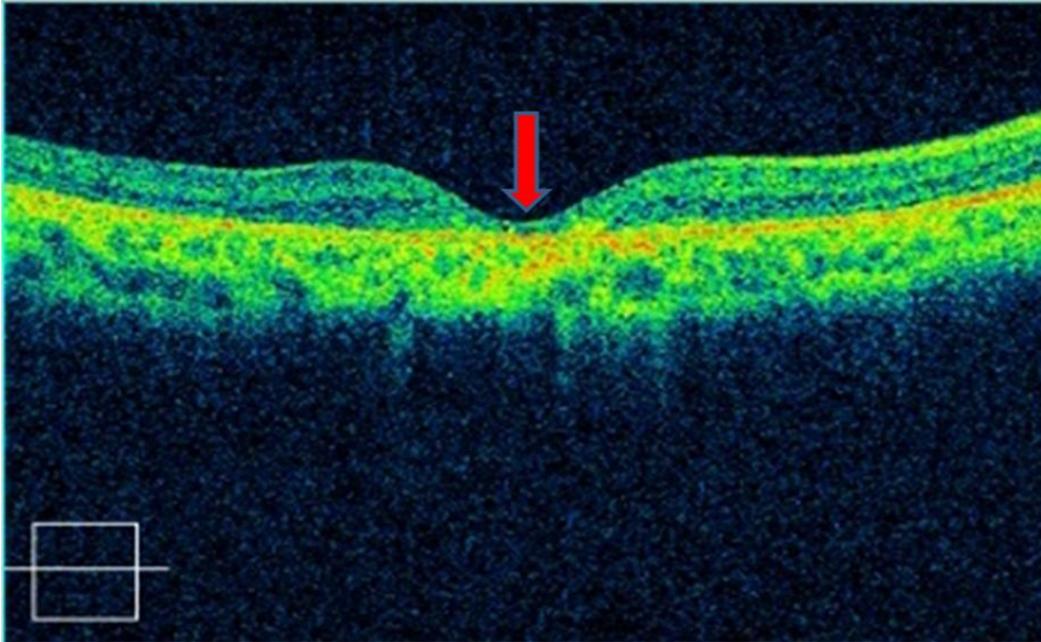


Figura 6. Adelgazamiento foveal

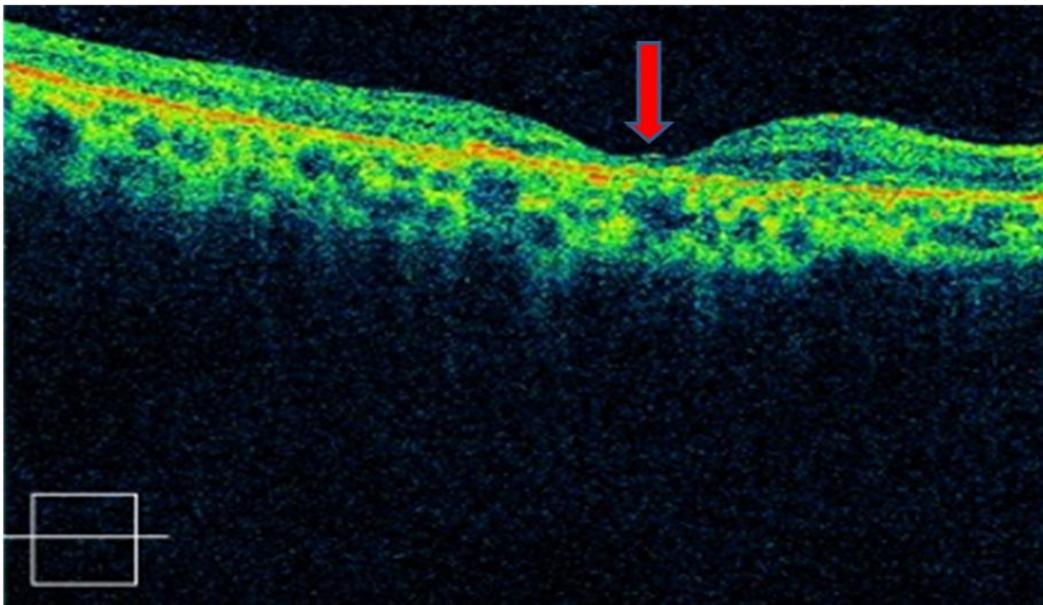


Figura 7. Atrofia total de la retina en el área macular

| | n = 38 (%) | CV | p |
|--|---------------|---------------------------|----------|
| Adelgazamiento foveal ($\leq 200 \mu\text{m}$) | 28 (73.68) | 20/200 (20/20- 20/800) | p > 0.05 |
| Sin Adelgazamiento foveal ($> 200 \mu\text{m}$) | 10 (26.32) | 20/160 (20/20- 20/500) | |

Tabla 1. Capacidad visual y grosor foveal

DISCUSIÓN

Querques y colaboradores reportaron una serie de pacientes con Enfermedad de Stargardt con mayor número de casos (49 ojos) utilizando tecnología OCT 3 (Stratus), sin embargo, nuestro estudio es la serie más grande con tecnología de alta definición Cirrus (38 ojos) (4).

La tecnología *Time Domain* ha mejorado del OCT 1 y 2 en los cuales se tenían 100 escaneos por segundo con una resolución de 16 μm hasta el OCT 3 que alcanza una resolución de 10 μm , como el que utilizaron Querques y colaboradores. La tecnología *Fourier Domain* (Cirrus) realiza 26,000 escaneos por segundo con una definición de 4 a 5 μm .

Esta tecnología permitió definir alteraciones ultraestructurales de la mácula. En nuestro estudio los hallazgos más frecuentes fueron la atrofia del EPR y la pérdida de la capa de foto-receptores, aún en etapas tempranas de la enfermedad.

No existió correlación entre daño anatómico y funcional; todos los ojos que presentaron atrofia presentaban baja CV, sin embargo aquellos en los que no se observó una atrofia severa la CV era muy similar a los ojos con atrofia. Estos resultados sugieren que el daño fisiológico es previo al daño anatómico, lo cual se corresponde con la historia natural de la enfermedad, con mínimos cambios anatómicos y baja agudeza visual, como se presenta en etapas tempranas. (8)

Cideciyan y colaboradores mostraron que el proceso fisiopatológico inicial en la Enfermedad de Stargardt es el depósito anormal de lipofuscina en el EPR, seguido de la degeneración del mismo y finalmente la degeneración de la capa de fotorreceptores. (9) Se ha observado que la CV de los pacientes con Stargardt tiene una correlación negativa con la pérdida transversal de fotorreceptores y el adelgazamiento central foveal medido mediante el OCT de ultra-resolución (1, 10).

La variabilidad fenotípica se debe a la extensión determinada de la acumulación de lipofuscina y la degeneración del EPR y la capa de foto-receptores en las diferentes partes de la retina (10). En nuestro estudio no se realizó una separación entre los pacientes con Enfermedad de Stargardt y aquellos con la asociación de Stargardt y fondo flavimaculatus, lo cual podría ser un factor que influyera en la capacidad visual.

No se pudo realizar una correlación directa entre los hallazgos retinianos encontrados mediante el OCT con la capacidad visual, esto debido a la coexistencia de más de un hallazgo en cada ojo.

CONCLUSIONES

La tomografía de Coherencia Óptica de tecnología *Fourier-Domain* es un instrumento no invasivo de alta definición para la visualización de la morfología intraretiniana en los pacientes con Enfermedad de Stargardt.

Los resultados sugieren la gran utilidad de este instrumento para conocer la extensión y el grado de atrofia del complejo EPR-foto-receptores y su correlación con la coriocapilaris. Estos hallazgos no presentan una relación directa con la capacidad visual de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ergun E, et al. Assessment of central visual function in Stargardt's disease/fundus flavimaculatus with ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005 Jan;46(1):310-6.
- 2.- Yanoff M, Duker JS. *Ophthalmology.* London: Mosby, 2009.
- 3.- Hargitai J, et al. Correlation of clinical and genetic findings in Hungarian patients with Stargardt disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005 Dec;46(12):4402-8.
- 4.- Querques G, et al. Analysis of retinal flecks in fundus flavimaculatus using optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol.* 2006 Sep;90(9):1157-62. Epub 2006 Jun 5.
- 5.- Gouveia EB, et al. Optical coherence tomography aspects of Stargardt's disease: case report. *Arq Bras Oftalmol.* 2006 Jul-Aug;69(4):589-92.
- 6.- Lim JI, et al. A pilot study of Fourier-domain optical coherence tomography of retinal dystrophy patients. *Am J Ophthalmol.* 2008 Sep;146(3):417-426. Epub 2008 Jul 17.

- 7.- Marcel N. Menke, et al. Comparison of Three Different Optical Coherence Tomography Models for Total Macular Thickness Measurements in Healthy Controls. *Ophthalmologica* 2009;223:352-356.
- 8.- Jiménez-Sierra J, et al. Inherited retinal diseases. Mosby Co. 1989.
- 9.- Cideciyan AV, Aleman TS, Swider M, et al. Mutations in ABCA4 result in accumulation of lipofuscin before slowing of the retinoid cycle: A reappraisal of the human disease sequence. *Hum Mol Genet.* 2004;13:525-534.
- 10.- Walia S, Fishman G. Natural History of Phenotypic Changes in Stargardt Macular Dystrophy. *Ophthalmic Genetics.* 30:63-68, 2009.