



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN
ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGÍA**

“HALLAZGOS OFTALMOLÓGICOS EN PACIENTES MEXICANOS CON
DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE Distrofia Miotónica Tipo 1.”

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:

OFTALMOLOGÍA

P R E S E N T A:

DRA. DENISE ORTEGA PIECK

PROFESOR TITULAR:

DR. EVERARDO ESTEBAN BAROJAS WEBER

ASESORES:

DR. EVERARDO ESTEBAN BAROJAS WEBER

MÉXICO D.F. AGOSTO 2014



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.

Índice

Datos del Autor	3
Resumen.....	4
Introducción.....	5
Material y Métodos	8
Resultados	10
Discusión	19
Conclusión.....	25
Bibliografía.....	26

HALLAZGOS OFTALMOLÓGICOS EN PACIENTES MEXICANOS CON DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE Distrofia Miotónica Tipo 1

Area de estudio: Distrofia muscular miotónica tipo I

Fecha de inicio: septiembre 2010 a julio del 2014

Autor principal:

Co-investigadores: Dra Pilar Inés Barojas Méndez, Dr. Jonathan Javier Magaña Aguirre, Dra Adriana Solis Vivanco, Dr Tonatiuh Barrientos Gutierrez, Dr Juan Carlos Martínez Camarillo, Dr Jaime Toledo Corral, Dr Norberto Leyva García, Dra Gabriela Ortega Larrocea, Dr Everardo Barojas Weber

Adscrito responsable: Dr Everardo Barojas Weber

Departamentos principales: Oftalmología y Genética

Instituciones participantes: Instituto Nacional de Rehabilitación

Datos del autor

Autor: Dra. Denise Ortega Pieck

Correo electrónico: deniseortega@gmail.com

Telefono: 56685406

Residente de Oftalmología

Instituto Nacional de Rehabilitación

Servicio de Oftalmología, Instituto Nacional de Rehabilitación

Av. México Xochimilco 289, Col Arenal de Guadalupe, CP 14389, Tlalpan, México D.F.

RESUMEN

Introducción. La distrofia muscular miotónica tipo I se hereda en forma autosómica dominante, su mutación se produce por la repetición del triplete CTG del cromosoma 19q13.3.

Objetivo. Descripción de los hallazgos oftalmológicos en pacientes con DM I confirmada con un estudio molecular completo en pacientes del INR. Dentro del estudio molecular se determina el número de repeticiones presentes en la mutación, de acuerdo a estas se formaron tres grupos para comparar los hallazgos.

Material y métodos. Se documentó la capacidad visual (Logmar), autoqueratorefractometría, posición primaria de la mirada, ducciones y versiones, diplopia y puntos de Worth. Se midió la apertura y la hendidura palpebral, la función del elevador y ptosis. Se realizó exploración del segmento anterior del ojo analizando el reflejo fotomotor, córnea, cámara anterior e iris. Se dilató la pupila para documentar las opacidades del cristalino con la clasificación de LOCS III, la macula y periferia de la retina. Se realizaron imágenes de cámara de Scheimpflug donde se tomó paquimetría central, queratometrías y densidad del cristalino. Se realizó microscopía especular y tomografías de coherencia óptica maculares de dominio espectral.

Resultados. El 80% de los pacientes presentaron catarata con una media de edad de 35.7 años. En el grupo de la premutación sólo encontramos los puntos hiperreflécticos retinianos, conforme más repeticiones se presentaron, mayor la sintomatología, menor la capacidad visual y más graves las alteraciones.

Discusión. Se encontraron alteraciones no descritas en la literatura como opacidades corticales puntiformes, en el OCT, MER, MNV, entre otros. La opacidad típica descrita en árbol de navidad se documentó en 1 paciente, en cambio en el 76.02% de la muestra se observaron las opacidades corticales puntiformes.

Conclusión. Los hallazgos, entre ellos la catarata, fueron más frecuentes y de mayor gravedad en el grupo de más de 100 repeticiones. La catarata se presenta desde edades tempranas (media de 35 años). Existen diferentes opacidades en el cristalino como corticales puntiformes y subcapsulares posteriores. También encontramos una frecuencia importantes en membranas epirretinianas (10.36%) y neovasculares (4.87%).

INTRODUCCIÓN

La distrofia muscular miotónica es una enfermedad heredada de forma autosómica dominante. Existe una expansión del triplete CTG en la región 3' no codificante (3' UTR) del gen DMPK (proteína quinasa de la distrofia miotónica por su similaridad de secuencia con la familia de proteína quinasa serina/treonina, las cuales se relacionan estrechamente con las proteínas quinasas dependientes de AMPc) localizada en el cromosoma 19q13.3¹. Es la forma más común de distrofia muscular en adultos. Su incidencia es de 1/8.000, aunque varía en distintas poblaciones¹.

Es conocido que los síntomas de la distrofia muscular miotónica son extensos y el origen de muchos aún están en estudio. El gen DMPK afectado en esta distrofia se localiza a un lado del gen SIC5² relacionado a la patología ocular de la distrofia miotónica y lo que origina la catarata y otras alteraciones oculares^{3,4}. Este gen DMPK produce factores de transcripción y otras proteínas que actúan como receptores y canales en la membrana celular.; al mutarse estas proteínas son no funcionales, no se metabolizan y se acumulan, produciendo una amplia gama de sintomatología³. Un ejemplo es el canal de cloro que al afectarse es el responsable de la miotonía. En un futuro, al determinar la proteína involucrada en cada síntoma de la distrofia se podrá esperar obtener terapias génicas específicas para cada síntoma.

La cantidad de tripletes CTG repetidos es directamente proporcional a la cantidad y severidad de los síntomas. Los individuos con expansiones pequeñas son mínimamente afectados, la catarata se considera una manifestación leve y en ocasiones puede ser la única^{1,4}. Si presentan más de 37 y menos de 50 repeticiones se consideran portadores de una premutación en donde no tendrán las manifestaciones de la enfermedad pero sí podrán heredarla (los hijos de un portador de la premutación tendrán siempre mayor número de repeticiones – anticipación genética).

La expansión es inestable, es decir, que conforme transcurren las divisiones celulares el número de repeticiones cambia, con gran cantidad de repeticiones en los pacientes que presentan la enfermedad. La población normal presenta alelos entre 5 a 37 repeticiones mientras que los individuos afectados tienen de 50 a más de 1000 repeticiones.¹

Presenta una herencia autosómica dominante con expresión variable y penetrancia incompleta. Esto genera una variabilidad en el fenotipo que comprende una gama amplia de sintomatología en los pacientes portadores de la enfermedad.

La forma congénita es la más grave en donde los pacientes nacen con más de 1000 repeticiones del gen CTG, se caracteriza por una afección multisistémica con gran severidad. Además presenta anticipación genética (como la Enfermedad de Huntington), conforme se hereda la mutación a través de las generaciones, la enfermedad se manifiesta a una edad más temprana y de manera más severa.

Catarata en distrofia miotónica

La distrofia muscular miotónica se describió por primera vez en 1909. Greenfield para 1911 describió la asociación de la catarata con la patología⁵.

Fleischer, en 1918, describió que la catarata se puede presentar en generaciones previas a la expresión de la enfermedad, lo que hoy explicamos al conocer que la enfermedad presenta una anticipación genética. Asimismo Fleischer determina que la catarata es la manifestación más temprana y leve de la enfermedad⁵.

Posteriormente Vogt describió las características de la catarata en los pacientes con distrofia muscular miotónica como opacidades multicolores, con apariencia de cristales, iridescente, corticales, así como opacidades subcapsulares posteriores presentes antes de disminuir la capacidad visual de los pacientes^{6,7}.

Se ha descrito ampliamente la importancia que tienen los oftalmólogos al encontrar una catarata en edades tempranas, sin embargo la distrofia muscular no es la única causa de cataratas tempranas ni de cataratas con apariencia de cristales multicolores, por lo tanto si existe una sospecha se debe de esperar a la confirmación genética de la enfermedad⁶.

Existen muchos casos reportados en donde al estudiar a la familia de un paciente con DM-1, encontramos que presentan cataratas y en el estudio genético se encuentra una premutación⁵.

En la literatura se ha descrito ampliamente a la catarata, como ya se mencionó anteriormente encontramos que puede ser la única manifestación en el grupo de pacientes asintomáticos. Sin embargo en muchos reportes como el reporte por Morales-Montero et al, no describen las características de la opacidad del cristalino por tener un enfoque genético¹.

Se han descrito otras alteraciones oculares como cambios pigmentarios en la periferia de la retina y en el área macular, hipotonía ocular, alteraciones en la movilidad ocular, ptosis entre otras. Es importante mencionar que a nuestro conocimiento no existe ningún reporte en población mexicana.

Toshiaki Abe et al en 1999 publicó los cambios epiteliales en el cristalino. Analizaron con PCR, Southern Blot, secuenciación y análisis estadístico la cápsula anterior del cristalino extraída durante la capsulorrexis circular continua en 6 ojos de 3 pacientes con catarata y distrofia muscular miotónica tipo I. Encontraron disminuida la densidad de las células epiteliales en la cápsula anterior del cristalino. Konofsky reporta la misma alteración en pacientes sanos con catarata lo que le resta importancia a estos hallazgos⁷.

Gjertsen reportó en el 2003 la opacificación de la cápsula posterior y desarrollo de una membrana densa en el vítreo posterior después de cirugía de catarata en pacientes con distrofia miotónica. Mencionan la necesidad de realizar capsulotomías con Nd:YAG láser en múltiples ocasiones (hasta 5 en un mismo ojo) ya que se forman membranas fibrosas y gruesas. Un 50% de los casos presentan opacidad de la capsula posterior y fimosis de la capsulorresis en el 13%⁸.

La hipotonía ocular por despegamiento del cuerpo ciliar fue descrita por Nicola, R en el 2010. Se incluyó la revisión de 102 ojos de 51 pacientes con DM 1, las repeticiones variaban de 68 a 2900

y se compararon con un grupo control de 44 ojos sanos; la presión intraocular fue de 3 a 19 mmHg con una diferencia estadísticamente significativa con el grupo control. El grosor corneal promedio fue de $574.4 \pm 37.9 \mu\text{m}$ (diferencia no significativa). Se encontró líquido detrás del cuerpo ciliar en 48 pacientes de forma bilateral; se cree que el despegamiento del cuerpo ciliar se debe a una atrofia del mismo y al aumento del flujo uveoescleral^{9,10}. La misma autora un año antes reportó un grupo de 53 pacientes de familias no relacionadas con un grosor corneal central promedio de 575.9 que presentó una diferencia estadísticamente significativa con el grupo control. Asimismo la misma autora reporta después de estudiar a 52 ojos de 26 pacientes, que no hay relación entre el grosor corneal central aumentado en pacientes con DM 1 y las características endoteliales de la córnea (conteo y apariencia)¹¹. Todos los estudios se realizaron en población de Napoles, Italia. Los últimos tres artículos son del mismo autor, pareciera tratarse de reportes parciales, sin embargo usa una muestra diferente en cada reporte lo cual es inusual y puede sospecharse manipulación de la muestra.

Existen varios artículos en la literatura refiriéndose a las alteraciones en los músculos extraoculares secundarios a la DM 1. Se refiere a la diplopia como un síntoma raro y existen reportes de oftalmoplegia como primera manifestación de la DM 1¹².

Se conoce que la distrofia muscular congénita que tiene más repeticiones al nacimiento, es fatal. Hay reportes relacionando la capacidad visual mejor corregida y la cantidad de repeticiones de CTG; se reporta más hipermetropía alta y astigmatismo en los pacientes con DM al compararlos con la población general y mientras más repeticiones encontramos menor agudeza visual mejor corregida, sin encontrar catarata como factor agregado¹³.

El propósito del estudio es describir los hallazgos oftalmológicos de la población Mexicana con diagnóstico molecular completo de distrofia miotónica tipo 1 estudiados por el Departamento de Genética del Instituto Nacional de Rehabilitación en México D. F. Se conformaron tres grupos de estudio dependiendo de la cantidad de tripletes repetidos para poder comparar los hallazgos en la exploración oftalmológica detallada que incluye microscopía especular, imágenes de cámara de Scheimpflug y tomografía de coherencia óptica de dominio espectral de macula. Así como también el diagnóstico del tipo de catarata y si ésta es un hallazgo inicial.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio transversal, observacional, descriptivo y comparativo; una serie de casos.

El Instituto Nacional de Rehabilitación a través del Servicio de Genética cuenta con el Centro Nacional de Referencia para la Distrofia Miotónica, a su vez, al ser un hospital general y de concentración, permite recabar un grupo grande de pacientes con Distrofia Miotónica tipo I, que pueden ser asintomáticos y por lo tanto no solicitan consulta por patología ocular. De esta forma se pueden encontrar hallazgos oftalmológicos iniciales. Los pacientes provienen de diferentes Instituciones y diferentes estados de la república en donde no cuentan con la tecnología para el diagnóstico molecular. Se realiza una reacción de polimerasa en cadena (PCR) a todos los pacientes y un recuento de los tripletes repetidos permitiendo así agrupar a los pacientes con menos de 50 tripletes repetidos en un grupo de premutación, a los pacientes con más de 50 pero menos de 100 repeticiones en un primer grupo de mutación y por último a los pacientes con más de 100 repeticiones en otro grupo. Se utiliza el número de 100 repeticiones como corte ya que para determinar el número de repeticiones presentes arriba de 100 se requiere de un análisis por amplificación y determinación del número de repeticiones por peso molecular.

Dentro de los estudios de la enfermedad se han descrito que la cantidad de tripletes repetidos o de repeticiones está relacionada a la edad de aparición de los síntomas y la severidad. Este sería el primer estudio en donde se describen los hallazgos oftalmológicos en pacientes con una premutación, y en pacientes con un número de repeticiones menor o mayor de 100.

Los pacientes con estudio molecular completo y que accedieron a participar en el estudio oftalmológico fueron citados en diferentes días para incluirlos en el estudio.

Revisión oftalmológica completa

La revisión consta de un breve interrogatorio para conocer los síntomas sistémicos del paciente, la edad de inicio de los síntomas y si alguna vez habían presentado alguna sintomatología oftalmológica poniendo especial interés en la agudeza visual, el uso de corrección aérea, existencia de diplopía, entre otros.

Se documentó la agudeza y la capacidad visual en escala Logmar, se realizó un autoqueratorefractometría usando el autoqueratorefractómetro Topcon 8000 para conocer el defecto refractivo de los pacientes. Asimismo se estudió posición primaria de la mirada, ducciones y versiones, existencia de diplopía en las 9 posiciones de la mirada y en posición primaria y se confirmó con puntos de Worth.

Se estudiaron los párpados documentando la forma de los párpados, la apertura palpebral, la hendidura palpebral, la función del elevador y si existía ptosis, se documentó si obstruía el eje visual.

Se realizó una exploración del segmento anterior del ojo en la lámpara de hendidura Haag Streit 900 observando el reflejo fotomotor, las características de la córnea, cámara anterior e iris para

posteriormente instalar gotas de tropicamida con fenilefrina para la revisión bajo dilatación farmacológica.

Una vez dilatada la pupila, se realizó un Pentacam (Oculus Pentacam) de donde se tomó la paquimetría central, las queratomerías y la densidad del cristalino. Para éste último parámetro se tomaron en cuenta dos mediciones; un punto central calculando la densidad del cristalino a aproximadamente 2000 micras de la cápsula anterior, y un promedio de la densidad calculado de la densidad mayor y menor en el cristalino sin tomar en cuenta un artefacto que ya se ha descrito que aparece debajo de la cápsula anterior del cristalino y que genera un pico de aumento de densidad. Este artefacto es fácil de reconocer ya que cuando se presenta es del mismo tamaño y en la misma localización. (imagen 1). En los dos casos se documentaron los valores obtenidos de los cortes en el meridiano de 120° y 300° para el ojo derecho y 240° y 60° para el ojo izquierdo.

Se completó la revisión en la lámpara de hendidura tomando especial interés en el cristalino. Se clasificó la existencia de opacidades en el cristalino usando la clasificación de LOCS III y en caso de encontrar algún hallazgo difícil de describir con esta clasificación se documentó la descripción. Se realizó revisión de polo posterior y periferia documentando cualquier alteración.

Por último se realizó microscopía especular con el equipo Topcon SP 2000P siempre considerando un campo de 50 células. Asimismo se realizó tomografías de coherencia óptica de la mácula con el equipo Spectralis de Heidelberg Engineering de dominio espectral para documentar alteraciones en la retina, epitelio pigmentado de la retina y membrana de Bruch así como el grosor foveolar. Estos estudios fueron interpretados por un retinólogo experto.

Los datos se recolectaron en una base de datos de Excel. Se realizó la estadística descriptiva en el programa SPSS con la ayuda del Dr Tonatiuh Barrientos quien realizó un análisis entre los diferentes grupos de mutación (variable independiente) poniendo especial interés en las variables edad, capacidad visual, densidad del cristalino, catarata, NC, NO, C, P, y las alteraciones de la retina. Se utilizaron dependiendo de la distribución de las variables, chi cuadrada o Kruskal-Wallis para determinar la significancia estadística con una p menor o igual a 0.05.

RESULTADOS

Se incluyó a 163 ojos de 82 pacientes con estudio molecular completo, dentro de ellos 3 pacientes (5 ojos, 3.06%) presentaron una premutación, 11 (22 ojos, 13.49%) una mutación con menos de 100 repeticiones y 68 (136 ojos, 83.43%) una mutación con más de 100 repeticiones. Aún cuando el grupo de la premutación es muy pequeño se decidió continuar con el mismo diseño.

El 43.55% de los pacientes (71 ojos) son femeninos y 55.82% (91 ojos) masculinos. La edad promedio fue de 35.7 años con una mínima de 5 y máxima de 75. La agudeza visual promedio fue de 0.30 y de capacidad visual de 0.21 en Logmar.

La esfera promedio fue de 0.07 Dioptrías (D) y el cilindro promedio fue de -1.46 D. Sólo un paciente presentó una miopía moderada con -4.50 D. No hubo hipermetropías mayores a +4.25 D. En total, 55 ojos presentaron un astigmatismo mayor a -1.50 D, el astigmatismo más alto fue de -7.25 (K1 39.5, K2 39.9). La queratometría más plana en promedio fue 38 D y la más alta 52 D. La paquimetría central promedio fue de 571.1 micras. El conteo endotelial promedio fue de 2695 células. No se reportó ninguna alteración en el endotelio corneal. La presión intraocular promedio fue de 10.2 mmHg. 45 ojos (27.4%) presentaron una presión intraocular (PIO) menor de 10 mmHg. La PIO menor registrada fue de 6 mmHg y la mayor de 16 mmHg.

El 63.41% de los pacientes presentaron ortoposición de la mirada, el 4.26% presentó una exotropía intermitente menor de 15 grados Hirschberg y el 8.8% de los pacientes presentó una exotropía constante también menor de 15 grados Hirschberg.

El 43.55% de los pacientes no tuvieron limitación en los movimientos oculares, El 48.46% de los pacientes presentó limitación de las ducciones; el 12.26% de un músculo, el 27.60% de dos músculos, el 3.06% de tres músculos y el 7.97% de 4 músculos. Muy similar, el 50.30% presentó limitación en las versiones; el 7.36% de una versión, el 30.67% de dos versiones y el 4.90% de tres versiones.

La apertura palpebral promedio fue de 9.36 mm, la hendidura palpebral promedio de 26.74 mm y la función del músculo elevador del párpado promedio fue de 12.14 mm. El 25.76% de los ojos presentó ptosis palpebral y sólo el 12.88% invadía el eje visual.

El 12.88% de los ojos presentó un reflejo fotomotor hiporrefléctico. El 75.51% de los ojos (111 ojos) presentó opacidades en el cristalino, en el 6.49% de los ojos (10 ojos) se detectó un cristalino transparente y en el 8.42% (13 ojos) se encontraba un lente intraocular. Dentro de estos 13 pacientes, seis (46.15%) presentaban opacidad de la cápsula posterior y sólo a uno le habían practicado una capsulotomía con Nd:YAG láser y el remanente de la cápsula posterior se documentó como opaco. En cuanto al tipo de catarata se reportó 1 caso con catarata en árbol de navidad. El promedio de opalescencia nuclear (NO) documentado fue de 0.73, el promedio de opacidad nuclear clasificada por color (NC) fue 0.74, la opacidad cortical (C) promedio fue de 1.12 y la opacidad subcapsular posterior (P) fue de 0.69. En 78 ojos (el 47.85%) se documentaron opacidades puntiformes corticales anteriores y posteriores que sólo se presentaban en la periferia y eran documentadas durante la dilatación farmacológica (Figura 1).

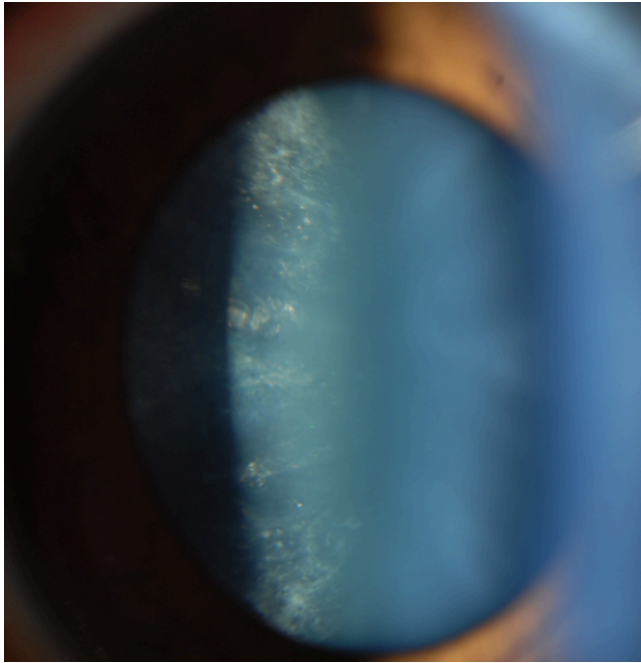
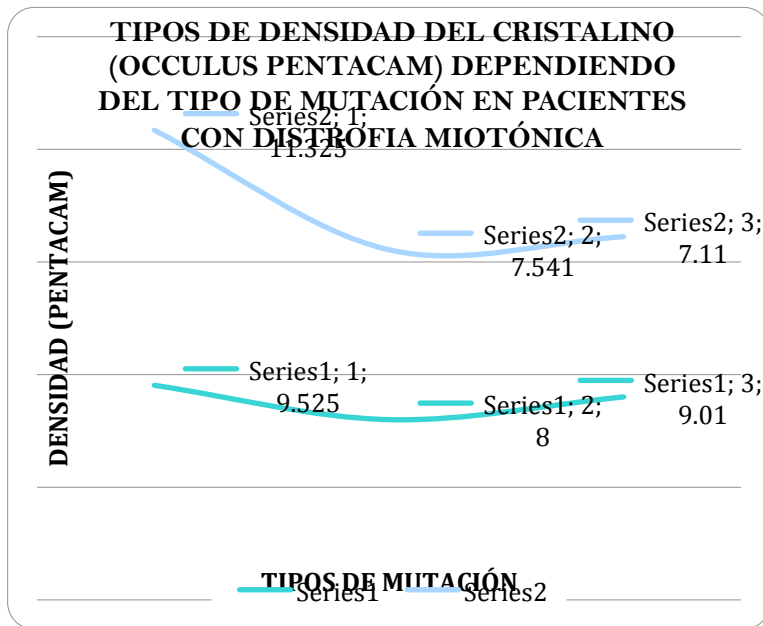


Figura 1: Opacidades corticales con algunas opacidades corticales puntiformes.

En cuanto a la densidad del cristalino (Pentacam) tomando un punto 2000 micras posterior a la cápsula anterior, se documentó una densidad promedio de 6.88. La densidad mínima fue de 4.7 y la máxima de 18.2. Si estudiamos la densidad tomando un promedio entre la densidad menor dentro del cristalino (en promedio 6.08) y la densidad mayor (en promedio 13.22) encontramos que la densidad promedio es de 9.65. La densidad mayor reportada en el cristalino fue de 30.8 y la densidad más pequeña dentro de éste mismo grupo fue de 4.1 Al comparar la diferencia que existe entre los tres grupos de mutación en las tomas de densidad no existe diferencia estadísticamente significativa (p 0.346 para densidad central y p 0.338 para densidad promedio, Kruskal-Wallis). En la gráfica 1 mostramos los diferentes valores de densidad en los tres grupos de estudio.



Serie 1: densidad central, serie 2: densidad promedio

Gráfico 1

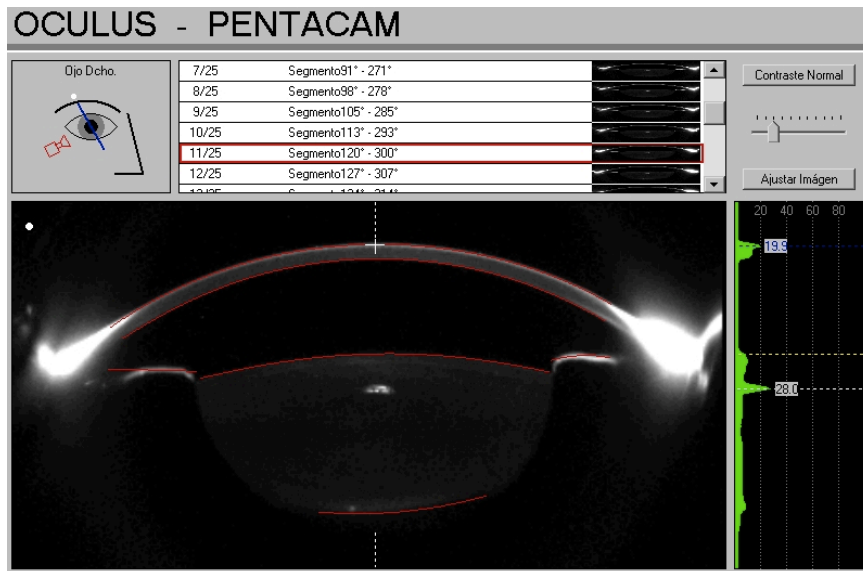


Figura 2: Pentacam mostrando una opacidad cortical posterior puntiforme.

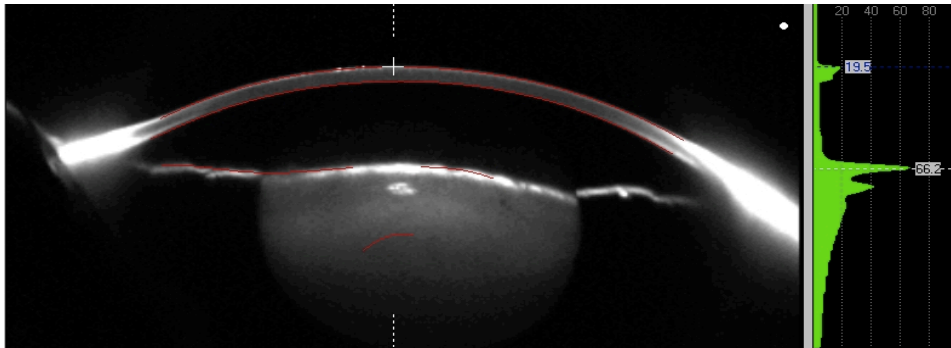


Figura 3: Pentacam mostrando una densidad importante en el cristalino

En el 2.9% (2 ojos) se documentaron alteraciones pigmentarias clínicas en la periferia de la retina. Las alteraciones pigmentarias en la mácula se documentaron en el 27.9% (19 ojos). El grosor foveolar promedio por tomografía de coherencia óptica fue de 237.7 micras. El 100% de los estudios de tomografía de coherencia óptica fueron anormales. Es importante mencionar que solamente se contaron con 52 estudios por falta de equipo al momento de la revisión del paciente, por no ser valorables por opacidad de cristalino o falta de cooperación por pobre fijación. El 100% de los estudios mostraron unos puntos hiperreflécticos, homogéneos, perpendiculares a la superficie, localizados en la capa ganglionar, en la capa de fibras nerviosas y algunos que afectaban también la capa nuclear interna (Figuras 4, 5, 6 y 7). Se encontraron reportados un 40% de membranas epirretinianas, todas dentro del grupo de más de 100 repeticiones de los tripletes (Figura 6 y 8). Asimismo, se reportaron 15% de membranas neovasculares (Figura 7), hiperreflectividad sobre la capa de fibras nerviosas, y las alteraciones en el epitelio pigmentado de la retina. La prueba de Amsler fue positiva en 7 ojos, el 10.2%.

Si estudiamos las alteraciones de la retina por grupos de mutaciones encontramos que las alteraciones presentes en el grupo de la premutación fueron los puntos hiperreflécticos en el 100% de los pacientes, en el 50% un desprendimiento de vítreo posterior y en el 25% zonas hiperreflectividad sobre la membrana limitante interna. En el grupo de la mutación con menos de 100 repeticiones encontramos que el 100% de los estudios presentaron los puntos hiperreflécticos en la retina, el 50% presentó zonas de hiperreflectividad sobre la membrana limitante interna y el 12.5% presentó alteraciones del epitelio pigmentado de la retina. En el último grupo (>100 repeticiones) encontramos a los puntos hiperreflécticos (100%), MER (40%), alteraciones en el epitelio pigmentado de la retina (27.5%), hiperreflectividad sobre la capa de fibras nerviosas (27.5%) y MNV (15%).

5 / 19

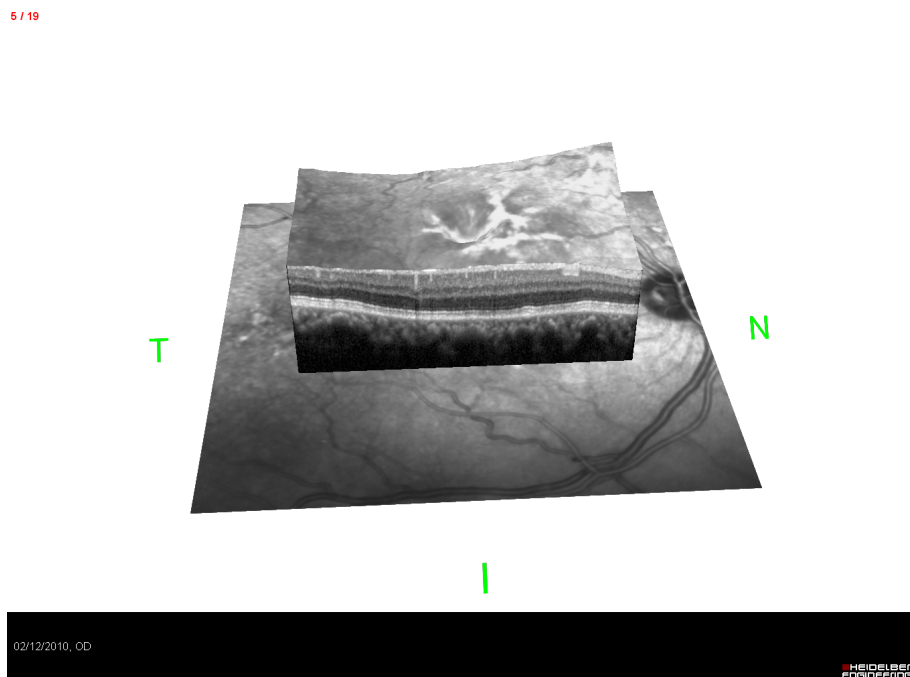


Figura 4: OCT, corte en 3D representando los puntos hiperreflécticos de las capas internas de la retina.

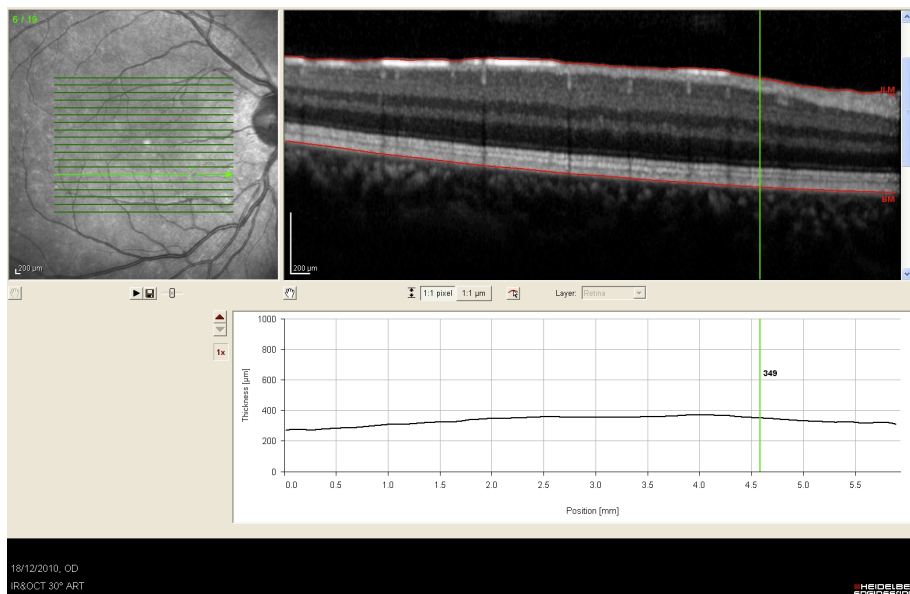


Figura 5: OCT que muestra los puntos hiperreflécticos e hiperreflectividad sobre la membrana limitante interna.

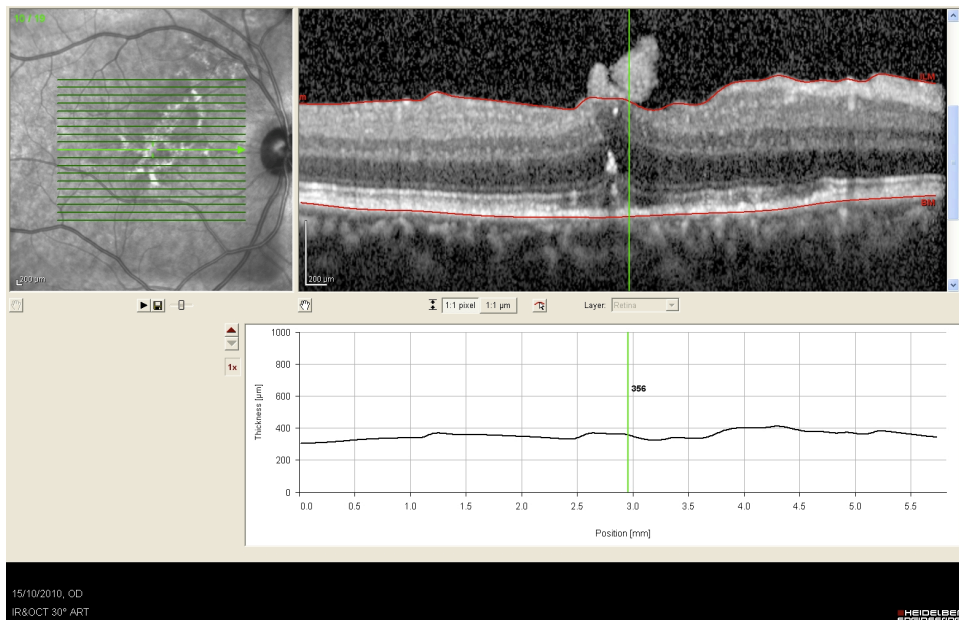


Figura 6: OCT mostrando alteraciones en EPR y MER.

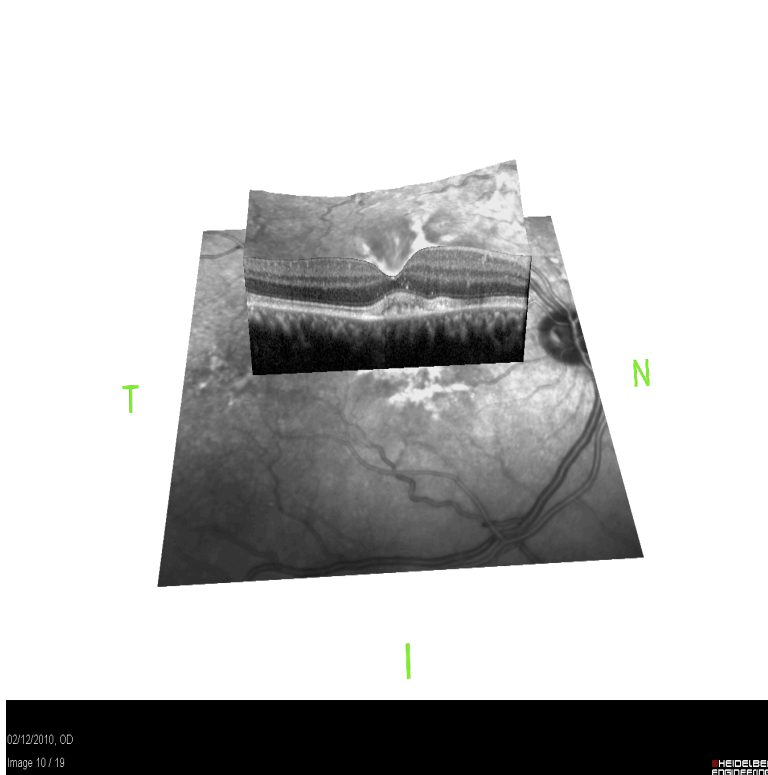


Figura 7: OCT en 3D mostrando una MNV activa

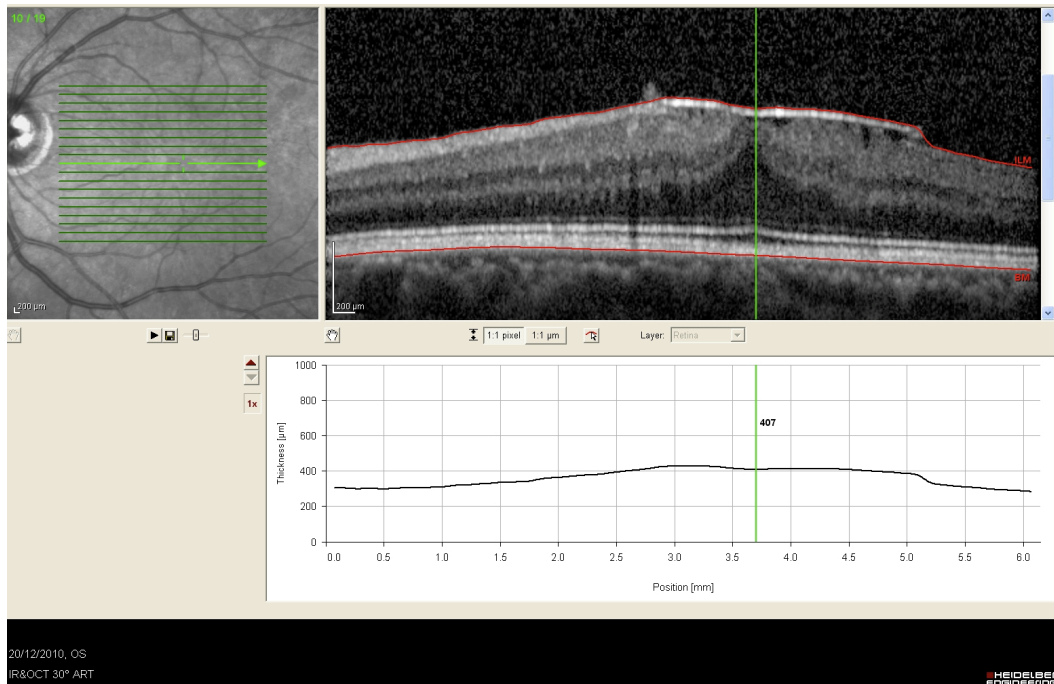


Figura 8: OCT mostrando una MER.

En la tabla 1 podemos observar las diferentes variables con su promedio y desviación estándar.

SEXO	F 32.35%, M 67.65%
EDAD	36 (13.91)
AGUDEZA VISUAL PROMEDIO	0.36 (.378)
CAPACIDAD VISUAL PROMEDIO	0.27 (.340)
ESFERA PROMEDIO	-0.41 D (1.29)
CILINDRO PROMEDIO	-1.71 D (1.61)
K1 PROMEDIO	42.3 D (1.75)
K2 PROMEDIO	44.1 D (1.92)
PAQUIMETRIA PROMEDIO	570.5 µm (28.8)
CONTEO ENDOTELIAL	2645 cels/mm ² (466)
PIO	10.4 mmHg (2.0)
ORTOPOSICION	64.70%
XXT	26.40%
XT	8.80%
LIMITACION DUCCIONES	72%
LIMITACION EN VERSIONES	73.50%
APERTURA PALPEBRAL	8.76 mm (2.10)
HENDIDURA PALPEBRAL	27.14 mm (1.92)

FUNCIÓN DEL ELEVADOR	11 mm (3.71)
PTOSIS	39.70%
PTOSIS SEVERA	25%
FOTOMOTOR HIPORREFLECTIVO	19.11%
CATARATA	80.80%
LIO	10.20%
TRANSPARENTE	8.80%
OCP	85.70%
NO PROMEDIO	1.2 (.969)
NC PROMEDIO	1.2 (.999)
C PROMEDIO	1.18 (1.13)
P PROMEDIO	0.8 (1.1)
OPACIDADES PUNTIFORMES	
CORTICALES	47%
DENSIDAD PROMEDIO	8.84 (2.29)
DENSIDAD MAYOR	23.5 (3.70)
DENSIDAD MENOR	7.1 (1.24)
ALTERACIONES PIGMENTARIAS	
PERIFERIA	2.90%
ALTERACIONES PIGMENTARIAS	
MACULA	27.90%
GROSOR FOVEOLAR	237 μm (37.1)
OCT ANORMALES	100%
PUNTOS HIPERREFLECTIVOS	96%
MER	30.70%
MNV	11.54%
ALTERACIONES EPR	23%
DVP	4%
HIPERREFLECTIVIDAD	16%

Tabla 1

En la tabla 2 se observan las principales características comparándolas entre grupos de mutación.

	PRE MUTACIÓN	MUTACIÓN < 100	MUTACIÓN >100	TOTAL	p
AV LOGMAR	0 (.0)	0.125 (.263)	.446 (.377)	.363 (.37)	0
CV LOGMAR	0 (.0)	.04 (.100)	.34 (.366)	.27 (.34)	0
DENSIDAD CENTRAL	11.3 (6.6)	7.5 (2.4)	7.1 (2.7)	7.4 (3.14)	0.346
DENSIDAD PROMEDIO	9.5 (3.4)	8.0 (1.4)	9.0 (2.3)	8.8 (2.2)	0.338
NC	1.05 (1.0)	1.09 (1.2)	1.31 (0.9)	1.25 (0.99)	0.463
NO	1.05 (1.0)	1.09 (1.2)	1.31 (0.9)	1.25 (0.99)	0.466
C	.3 (0.23)	.5 (0.65)	1.4 (1.1)	1.85 (1.1)	0
P	.3 (0.23)	.37 (.65)	1.0 (1.22)	.8 (1.1)	0.032
OPACIDAD PUNTIFORME CORTICAL	0%	12.90%	87.10%	50.80%	0.028
MER	0%	0%	40.00%	30.70%	0.062
MNV	0%	0%	15%	11.50%	0.122
ALTERACIONES EPR	0%	12.50%	27.50%	23%	0.78
PUNTOS HIPERREFLECTICOS	100%	100%	100%	100%	0.732
HIPERREFLECTIVIDAD	25%	50%	27.50%	30.70%	0.771
DVP	0%	50%	0%	3.80%	0.481

Tabla 2

Los valores p en azul se obtuvieron por medio de la fórmula Kruskal-Wallis por ser variables con distribución anormal y las naranjas por medio de la prueba chi cuadrada por ser variables con distribución normal. Se tomaron como estadísticamente significativas a las p menor de 0.05 (marcadas en negritas).

DISCUSIÓN

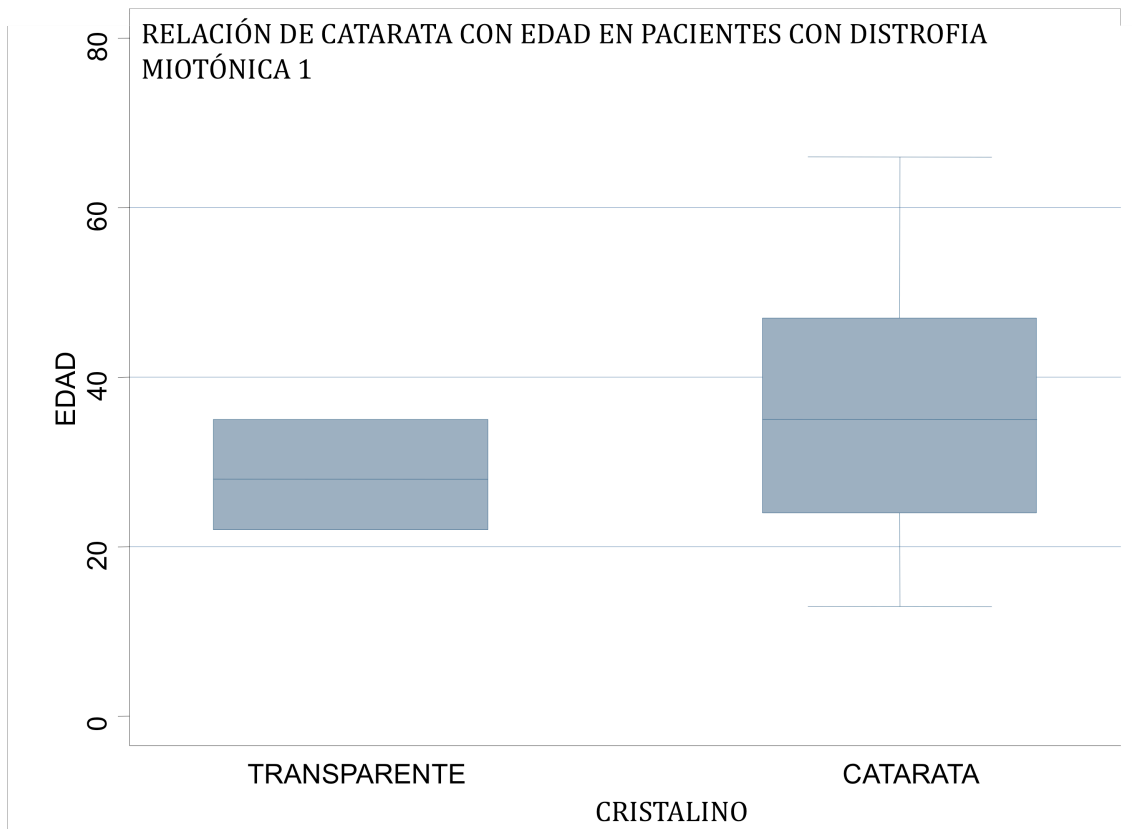
Se puede explicar la distribución de los grupos de mutación por el fenómeno de inestabilidad y anticipación genética que presenta la enfermedad. Es decir mientras más divisiones sufra la célula mayor número de repeticiones del triplete CTG presenta el paciente. De igual forma, al heredar la mutación, se incrementa el número de repeticiones. Esto produce que a lo largo de la vida se presentan mayor número de repeticiones y mientras más generaciones estén afectadas, las generaciones jóvenes presentan más repeticiones. Por esta razón se incluyeron a los pacientes en el grupo de la premutación, considerando que es más difícil encontrar a pacientes con estas características genéticas. Así se descarta la posibilidad de obtener esta distribución por algún sesgo de recolección.

En la literatura se encontró mayor frecuencia de hipermetropía alta y astigmatismo¹³. En nuestra muestra encontramos un promedio de -0.411 D (1.29) en la esfera y -1.71 D (1.61) de astigmatismo. La esfera hipertrópica más elevada fue tan solo de $+1.75\text{ D}$ y en cuanto a la miopía, la más elevada fue de -4.50 D . Como se presentó en los resultados, 25 ojos (36.7%) presentaron un astigmatismo mayor de -1.50 D . 16 ojos, el 23.5%, presentan astigmatismo elevado (mayor de -2.50 D).

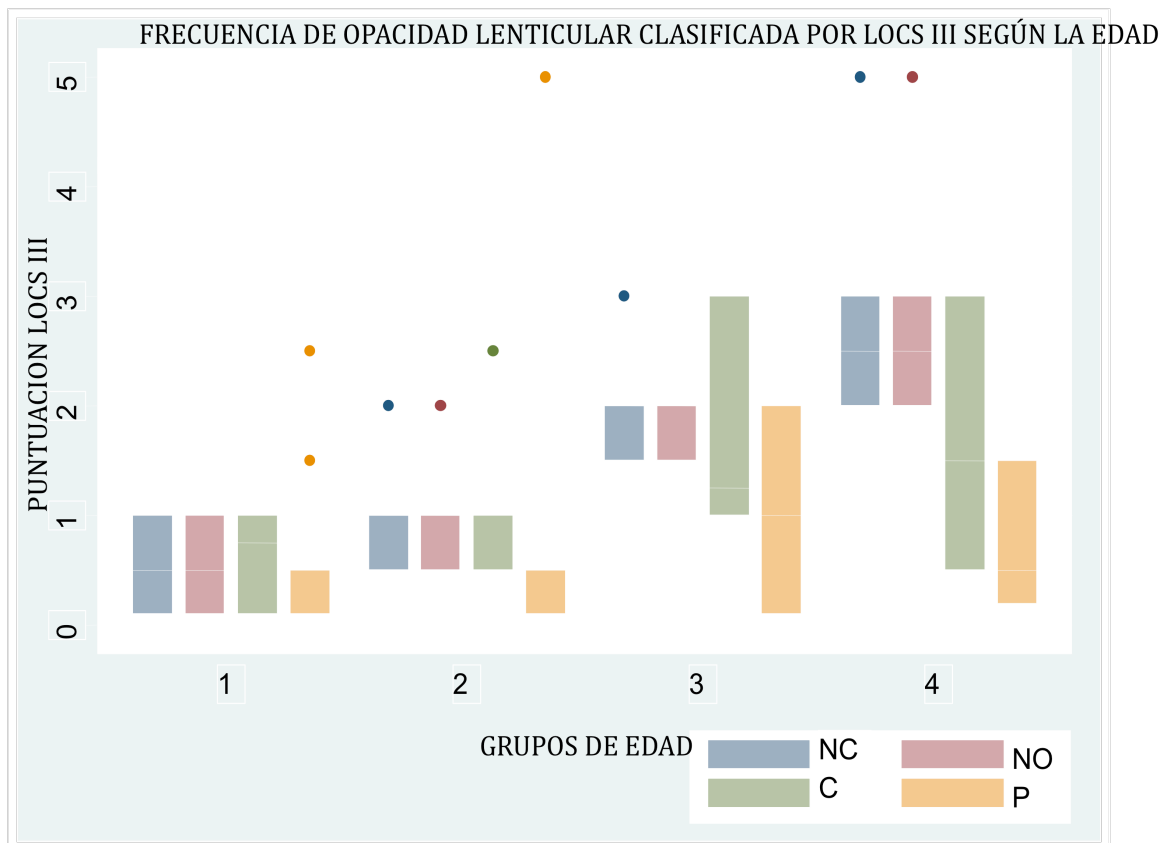
Asimismo, en los reportes de la literatura encontramos que mientras más repeticiones es menor la agudeza visual mejor corregida sin encontrar catarata que lo explique¹³. En nuestro estudio encontramos un promedio de agudeza visual (Logmar) de 0.36 y de capacidad visual de 0.27. Como el 80% de los pacientes presentaban opacidad en el cristalino se puede concluir que estas opacidades no son tan densas como para disminuir la capacidad visual. Encontramos que la catarata se presenta a edades menores ya que tiene una media de edad de 35 años. Sin embargo en el grupo de mayor repeticiones encontramos una menor CV (.34, $p=0$, Kruskal-Wallis).

El 47% de la muestra presentó unas opacidades puntiformes en la corteza, estas opacidades se encontraron en los grupos de mutación $<$ y $>$ de 100 repeticiones y no así en el grupo de la premutación. La diferencia entre estos grupos (premutación y mutación menor y mayor de 100 repeticiones) no fue significativa. La descripción clásica de catarata con opacidad multicolor, con apariencia de cristales, iridescente y localizadas en la corteza que se conoce como catarata en árbol de navidad (Christmas tree cataract)¹⁴ no se encontró en ningún paciente de la muestra. Las opacidades corticales que describimos son opacidades puntiformes, blanquecinas, sin aparentar ser cristales, por esta razón se decidió realizar una descripción clínica detallada y así reportarlas; sin embargo no se descarta que pudieran ser manifestaciones tempranas de una catarata típica en árbol de navidad.

En la siguiente gráfica dividimos a la muestra según la edad (eje vertical) y la presencia de opacidad del cristalino (eje horizontal, 0= cristalino transparente y 1= catarata). Encontramos que a mayor edad existe mayor frecuencia de opacidad del cristalino, sin embargo se presentan opacidades a edades tempranas, por lo que se puede considerar que la edad no es un factor determinante en la aparición de las opacidades en el cristalino.



En la siguiente gráfica mostramos en el eje vertical la densidad de la opacidad del cristalino clasificada por LOCS III y en el eje horizontal la edad. La población se dividió en grupos de edad empezando por el paciente más joven (13 años); cada grupo contiene el 25% de la muestra (1=13-26, 2=27-35, 3=36-47, 4=48-66). En los grupos 1 y 2 (menores de 35 años) las cataratas mas frecuentes son NC, NO y C, con puntuaciones muy similares entre los dos grupos. El grupo 3 presenta puntuaciones mas elevadas, siendo la catarata C la que tiene mayor puntuación. El grupo 4 tiene las mayores puntuaciones de todos los grupos, siendo P la que tiene menor puntuación.



Si estudiamos a la catarata por grupos de mutación, encontramos que la catarata nuclear clasificada por LOCS III en NC y NO, se mantiene con aproximadamente la misma frecuencia en los tres grupos de mutación ($p= 0.463$ para NC y 0.466 para NO, Kruskal-Wallis), en cambio, las opacidades C y P aumentan la frecuencia en el grupo de más de 100 repeticiones lo que se considera estadísticamente significativo ($p= 0$ para C y 0.032 para P, Kruskal-Wallis). La

opacidad típica descrita en árbol de navidad no se documentó, en cambio en el 47% de la muestra se observaron las opacidades corticales puntiformes. La opacidad en cápsula posterior también típica de esta enfermedad es más frecuente mientras más repeticiones existen.

De los 68 ojos, 7 ojos presentaban un lente intraocular. Todos los pacientes fueron operados por facoemulsificación (no en la Institución). El 100% presentó opacidad de cápsula posterior y sólo el 14% presentó una fimosis capsular. En estudios previos por Gjertsen⁸ se reportó un 50% de opacidad de la cápsula posterior y un 13% de fimosis. Estos hallazgos sólo son descriptivos ya que no se cuenta con la información pertinente para excluir a otros factores de riesgo para opacidad capsular.

Nicola en el 2010 reportó hipotonía por despegamiento del cuerpo ciliar en una muestra de 102 ojos en la población de Nápoles, Italia⁹⁻¹¹. La presión intraocular promedio en nuestra muestra fue de 10 mmHg. Al comparar a los tres grupos de mutación que estudiamos, encontramos que las presiones menores se encontraron en el grupo de más repeticiones y la diferencia que se encontró entre los grupos fue estadísticamente significativa con una p de 0.006 (Kruskal-Wallis). La presión mínima reportada fue de 7 a diferencia de la presión mínima reportada por Nicola que fue de 3 mmHg.

El grosor corneal central promedio de los todos los pacientes fue de 570.5 μm (28.8), muy similar a lo reportado en la literatura por Nicola^{9,10}. Si estudiamos a los pacientes dividiéndolos por la mutación observamos como en el grupo de la premutación el grosor corneal es mayor obteniendo un promedio de 596 μm . En el grupo de mutación con menos de 100 repeticiones encontramos una paquimetría promedio de 570 μm y en el grupo de más de 100 repeticiones el promedio fue de 569 μm . Nicola reporta en su estudio paquimetrías más gruesa en pacientes DM y este grosor no corresponde a un defecto endotelial. En su grupo control reporta un promedio de 514 μm mientras que en los pacientes con distrofia 533 μm ; grosores corneales más delgados que nuestros pacientes. Existen reportes en donde describen a las corneas de los pacientes con distrofia como delgadas y con alteraciones endoteliales; estos hallazgos no fueron reportados en nuestro estudio⁴. El conteo endotelial promedio fue de 2645 cels/mm² (466). El grupo con la mutación de más de 100 tripletes presentó un conteo endotelial promedio de 2716 cels/mm² a diferencia del grupo de premutación y el grupo de menos de 100 repeticiones que presentaron 2456 y 2423 cels/mm² respectivamente. En la literatura Nicola reportó un conteo promedio de 2601(363) cels/mm² muy similar a nuestra muestra.

Unas de las alteraciones más ampliamente reportadas en la literatura son las alteraciones musculares¹⁵. El 64.7% de los pacientes presentaron ortoposición de la mirada, el 26.4% presentó una exotropía intermitente menor de 15 grados Hirschberg y el 8.8% de los pacientes presentó una exotropía también menor de 15 grados Hirschberg.

El 72% de los pacientes presentó limitación de las ducciones; el 25% de un músculo, el 36% de dos músculos, el 7.3% % de tres músculos y el 2.9% de 4 músculos. Muy similar, el 73.5% presentó limitación en las versiones; el 8.8% de una versión, el 50% de dos versiones y el 14.7% de tres versiones.

Los hallazgos en la retina son realmente interesantes; del total de la muestra, se reportó el 100% de los estudios de tomografías de coherencia óptica anormales. Es importante mencionar que sólo se realizaron 52 estudios, los 16 ojos faltantes no acudieron a la cita para realizar este estudio, no se pudo realizar por opacidad de medios o pobre fijación.

Se reportaron puntos hiperreflécticos, homogéneos, perpendiculares a la superficie, localizados en la capa de células ganglionares y en la capa nuclear interna en el 100% de los estudios independientemente del grupo de mutación. Estos puntos se encuentran en mayor número fuera de la fovea y se cree se deben al acúmulo de alguna proteína aún no estudiada. Según nuestro conocimiento no existen estudios histopatológicos o reportes en la literatura que expliquen estos puntos, sin embargo, se han realizado estudios histopatológicos en cerebro encontrando pérdida celular, cuerpos de inclusión compuestos de proteínas como la ubiquitina y proteínas asociadas de microtúbulos; también se han descrito el acúmulo de RNA mutante que genera un corte y empalme (splicing) no regulado de proteínas como proteínas tau, proteína precursora de amiloide y receptores de N-Metil-D-Aspartato¹⁶. Estas proteínas no pueden metabolizarse y a su vez se acumulan. Se piensa que estos puntos hiperreflécticos encontrados en las capas internas de la retina pueden ser depósito de proteínas tal como en las neuronas.

Sarks en 1985 publicó una serie con estudio histopatológico y microscopía electrónica de 9 ojos; reportó hipertrófia, hiperpigmentación e hiperlipofuscinosis del epitelio pigmentado de la retina que corresponde a la distrofia en patrón previamete descrita por la literatura. Este artículo es el único encontrado en la literatura que asocia la presencia de membranas epirretinianas (MER) en pacientes con distrofia miotónica¹⁷. Sarks reporta la presencia de MER en 4 de los 9 ojos estudiados. En nuestro estudio encontramos una frecuencia de MER del 30.7% dentro de toda la muestra; tomando en cuenta que la media de edad de la muestra son 36 años, y que son ojos sin factores de riesgo, la frecuencia es muy alta. Yanoff reporta una incidencia de MER idiopáticas del 4 al 11% así como una presentación más frecuente después de los 50 años¹⁸. En el 2010 existe un reporte de agujero macular lamelar con squisis foveal bilateral en un paciente con distrofia miotónica¹⁹.

Asimismo las alteraciones en el epitelio pigmentado de la retina (como ruptura del epitelio pigmentado de la retina o hiperplasia) se encontraron en el 23% de la muestra.

También se reportaron zonas de hiperreflectividad sobre la membrana limitante interna como si fuera el inicio de una membrana epirretiniana, este hallazgo se presentó en el 16% de la muestra.

Por último se encontró una membrana neovascular activa en el 11.54% de la muestra y una cicatriz o fibrosis subretiniana en el 2.5%. Yanoff reporta que un paciente sin riesgo para generar una membrana neovascular tiene un riesgo del 2% anual de desarrollarla¹⁸.

Si estudiamos a las alteraciones de la retina y vítreo por grupos de mutación encontramos que en el grupo de pacientes con una mutación de más de 100 repeticiones se encuentran las alteraciones más graves, como la membrana neovascular que sólo tomando en cuenta a ese grupo tiene una frecuencia del 15%, la membrana epirretiniana con una frecuencia del 40% y la presencia de cicatriz o fibrosis subretiniana (2.5%). Las alteraciones del epitelio pigmentado de la

retina y las zonas de hiperreflectividad se encuentran también en mayor frecuencia, ambas en el 27.5%, por último, los puntos hiperreflécticos se encuentran también en el 100% de los estudios.

En la literatura existen muchos reportes de las alteraciones pigmentarias que se encuentran en la periferia de la retina y en la macula; sólo Sarks¹⁷ en 1985 reportó membranas epirretinianas. Según nuestro conocimiento, esta es la primera descripción de los puntos hiperreflécticos que pueden corresponder a acúmulo de proteínas, asimismo es el primer reporte de membranas neovasculares y de zonas de hiperreflectividad sobre la membrana limitante interna. Consideramos que estos hallazgos se deben al uso de la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral que nos brinda la posibilidad de realizar imágenes de estructuras intraoculares in vivo con una resolución que es cercana a igualar un corte histológico²⁰.

La manifestación más temprana descrita en la literatura son las cataratas, sin embargo con ayuda de la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral encontramos los puntos hiperreflécticos aún en los pacientes con una premutación, y no así las cataratas; es decir puede ser la primera manifestación en pacientes con distrofia miotónica tipo 1.

Aún cuando ya se explicó la diferencia en la distribución de los pacientes dentro de los grupos de mutaciones, una limitación para el estudio es la desigualdad dentro de estos grupos. El estudio continuará incluyendo pacientes para poder tener resultados más contundentes. De igual forma en el futuro se podrá incluir un grupo control para que los resultados sean más contundentes.

CONCLUSIÓN

Los pacientes con distrofia miotónica presentan sintomatología muy variada que está directamente relacionada a la cantidad de tripletes CTG presentes en la mutación. La primera manifestación presente en nuestros pacientes, incluyendo a los pacientes asintomáticos portadores de una premutación, son unos puntos hiperreflécticos encontrados en el OCT. Estos puntos se encontraron en el 100% de los pacientes de forma bilateral y se piensa corresponden a depósito de alguna proteína producto de la fisiopatogenia de la enfermedad tal como los acúmulos de proteínas que se han reportado en neuronas. Este hallazgo es de gran relevancia ya que en el futuro se puede considerar un biomarcador para la enfermedad. Al estudiar las proteínas que no se pueden metabolizar y co relacionarlas con las alteraciones sistémicas se puede crear una clasificación para estatificar y poder brindar la terapia génica en un momento oportuno. Asimismo, al ser un estudio no invasivo, se puede realizar con él un tamizaje rápido a pacientes con síntomas de miotonía o familiares de pacientes con distrofia miotónica.

El grupo con la mutación de más de 100 repeticiones es el grupo con más alteraciones. Se encontró membranas epirretinianas en el 40% de los pacientes y membranas neovasculares en el 15%.

El 80% de los pacientes presentó catarata, tomando en cuenta una media de edad de 35 años, esta alteración claramente afecta a la población con DM tipo 1 a edades tempranas. Las opacidades cristalinas son variables, desde opacidades corticales puntiformes que no afectan la capacidad visual, hasta opacidades subcapsulares posteriores.

A diferencia de la literatura nuestros pacientes presentaron una esfera miópica, corneas con grosor promedio de 570.5 μm y un endotelio sin alteraciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morales- Montero F, et al, Diagnóstico molecular de la Distrofia Miotónica (DM) en Costa Rica, *Acta Médica Costarricense*, 2001,43: 4
2. Klesert TR, et al, Mice deficiency in six5 develop cataracts: implications for myotonic dystrophy, *Nat Genet*, 2000,25:105-9.
3. Bermudez M, et al, Myotonic Dystrophy 1 in the nervous system: from the clinic to molecular mechanisms, *Journal of neuroscience research*, 2008,86:18-26.
4. Winchester CL, et al, Characterization of the expression of DMPK and SIX5 in the human eye and implications for pathogenesis in myotonic dystrophy. *Hum Mol Genet*, 1999, 8:481-492
5. Gifford SR et al, Cataract in myotonic dystrophy, *Archives of Ophthalmology*, 1928, 335-346
6. Reardon W, et al, Cataract and myotonic dystrophy: the role of molecular diagnosis, *Br J Ophthalmol*, 1993,77:579-583.
7. Abe T, et al, Lens epithelial changes and mutated gene expression in pacientes with myotonic dystrophy, *Br J Ophthalmol*, 1999,83:452-457.
8. Gjertsen I, et al, Recurrence of secondary opacification and development of dense posterior vitreous membrane in patients with myotonic dystrophy, *J Cataract Refract Surg*, 2003,29:213-216.
9. Nicola R, et al, Intraocular pressure and corneal biomechanical propertie in patienrs with myotonic dystrophy, *Ophthalmology*, 2009,116:231-234.
10. Nicola R, et al, Low intraocular pressure resulting from ciliary body detachment in patients with myotonic dystrophy, *Ophthalmology*, 2010, Aug,27.
11. Nicola, R, Corneal thickness and endothelial cell characteristics in patients with myotonic dystrophy, *Ophthalmology*, 2010,117:223-225.
12. Thiriez C, et al, Ophthalmoplejia as the presenting muscle-related manifestation of myotonic dystrophy, *Rev Neurol*, 2010,166:538-41.
13. Ekstrom AB, et al, Visual function in congenital and chillhood myotonic dystrophy type 1, *Ophthalmology*, 2010,117:976-82.
14. Obi E, et al, A Christmas Tree Cataract, *BMJ*, 2010; 341:c6644
15. Bruggen, JP, et al, Myotonic dystrophy, the natural history of eye movement disorder, *Neuro-ophthalmology*, 1993, Vol 13, No 2, pp 85-88.
16. Meola G, et al, Cerebral involvement in myotonic dystrophies, *Muscle & Nerve*, 2007, 36: 294-306.
17. Sarks J, et al, Retinal changes in myotoic dystrophy: a clinicomorphological study, *Australian and New zeland J Ophthalmol*, 1985,13:19-36.
18. Yanoff, et al, *Ophthalmology*, Mosby, 3ra edición, 2009.
19. Krishnan R, et al, Spontaneous bilateral lamellar macular holes and foveal schisis associated with myotonic dystrophy type 1, *Clinical & Experimental Ophthalmology*, *Letters to the editor*, 2010, 82-84.
20. Grover S, et al, Normative data for macular thickness by high definition spectral-domain optical coherent tomography (Spectralis), *Am J Ophthal*, 2009;148:266-271.