



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN MÉXICO I.A.P. HOSPITAL "DR.
LUIS SÁNCHEZ BULNES"

DRUSAS AUTOSOMICAS DOMINANTES

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGIA

PRESENTA:

DRA. DANIELA BARBA CASTELO

ASESORES:

DRA. SUSANA PENICHE MORENO Médico adscrito del servicio de Segmento Anterior

DR. MAURICIO CEDILLO LEY Médico adscrito del servicio de Estrabismo

DR. ERICK OMAR ENCAMPIRA LUNA Médico adscrito del servicio de Segmento Anterior.

JEFE DE ENSEÑANZA Dr. Daniel Ochoa Contreras.

CIUDAD DE MÉXICO, 2016



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.

DRUSAS AUTOSÓMICAS DOMINANTES.

Dra. Daniela Barba Castelo, Residente de tercer año

Email: dbcastelo@gmail.com

Esta revisión fue hecha en la Asociación para Evitar la Ceguera en México, hospital “Dr. Luis Sánchez Bulnes”. Ubicado en calle Vicente García Torres No. 46, colonia Barrio San Lucas Coyoacán, CP 04030, ciudad de México; con número telefónico 1084-1400.

ÍNDICE

	Pág.
Índice.....	3
Objetivo.....	4
Anatomía de Retina.....	4
Introducción.....	5
Drusas Autosómicas Dominantes.....	8
Métodos	
Diagnósticos.....	10
Tratamiento.....	12
Reporte de Caso.....	13
Conclusiones.....	17
Bibliografía.....	18

Objetivo

En el presente trabajo se inicia comentando la anatomía de la retina; se menciona la fisiopatología de esta entidad. Se comenta la presentación, patrones de herencia y características clínicas. Se describen los métodos diagnósticos disponibles con su respectivas características, así como tratamiento y pronóstico.

Se expone un reporte de caso clínico en el cual se sospecha de dicho diagnóstico ya que estamos en la espera del resultado genético y para finalizar el trabajo se realiza discusión sobre el caso con las conclusiones del mismo.

Anatomía de Retina

La retina es una capa delgada y parcialmente transparente, está en contacto con la cara interna de la coroides y con el humor vítreo. En su superficie se pueden observar diversas estructuras:

- 1- Papila: La papila es el punto donde el nervio óptico entra en el globo ocular, atravesando la membrana esclerótica, la coroides y finalmente la retina. Es un disco rosado que se encuentra en la parte posterior del globo ocular y está situado unos 3 milímetros medialmente al polo posterior del ojo. Tiene unas dimensiones de 2 x 1.5 mm. En la papila no existen fotorreceptores, por lo que se llama punto ciego.
- 2- Fóvea: Está situada a unos 2,5 mm o 17 grados del borde temporal de la papila óptica, donde la superficie de la retina está deprimida y es poco profunda. Presenta un mayor número de

células ganglionares, con una distribución más regular y precisa de los elementos estructurales, posee sólo conos. Los vasos sanguíneos rodean a la fóvea por arriba y por abajo, mientras que dentro de ella sólo existen pequeños capilares. En el mismo centro de la fóvea, en un área de unos 0,5 mm de diámetro, no existen capilares para aumentar al máximo la transparencia de la retina.

3- Ora Serrata: Es el límite anterior de la retina. Existe una ora serrata nasal o medial y una ora serrata lateral o temporal.

También puede dividirse macroscópicamente en dos zonas:

Área central de la retina: Es la porción de la retina que rodea a la fóvea y donde se produce la mayor fotorrecepción. La fóvea y la pequeña área que la rodea contiene un pigmento amarillo y por eso se llama mácula lútea.

Área periférica de la retina: Esta zona tiene menos capacidad de fotorrecepción, por poseer menor número de conos y bastones. ^(5,6,7)

La retina contiene diez capas paralelas que son, comenzando por la zona más superficial, hasta la más interna:

1- Epitelio pigmentario: Es la capa más externa de la retina. Está formada por células cúbicas que no son neuronas y poseen gránulos de melanina que le dan una pigmentación característica.

2- Capa de las células fotorreceptoras: Está formada por los segmentos más externos de los conos y los bastones.

3- Capa limitante externa: No es una membrana, sino uniones intercelulares del tipo zónula adherente entre las células fotorreceptoras y las células de Müller.

4- Capa nuclear o granular externa: Está formada por los núcleos celulares de las células fotorreceptoras.

5- Capa plexiforme externa: Es la región de conexión sináptica entre células fotorreceptoras y las células bipolares.

6- Capa nuclear o granular interna: Está formada por los núcleos celulares de las células bipolares, las células horizontales y las células amacrinas.

7- Capa plexiforme interna: Es la región de conexión sináptica entre células bipolares, amacrinas y ganglionares.

8- Capa de las células ganglionares: Está formada por los núcleos de las células ganglionares.

9- Capa de fibras del nervio óptico: Está formada por los axones de células ganglionares que forman el nervio óptico.

10- Capa limitante interna: Separa la retina del humor vítreo. ^(5,6,7)

Introducción

Las drusas autosómicas dominantes es una entidad poco común que fue pensado originalmente para ser distinto de la degeneración macular relacionada con la edad; tienden a presentarse en pacientes entre 20 y 30 años (en ocasiones antes) con un patrón de drusas en polo posterior y que en ocasiones se vuelven confluentes en la zona central, existiendo atrofia del EPR; las drusas tienden también pueden estar nasal al nervio óptico y pueden tener un patrón radial.

Ahora se considera que es parte de un espectro de enfermedades que incluye la degeneración macular relacionada con la edad. Los hallazgos incluyen pequeñas y abundantes drusas amarillas en el examen oftalmológico, que son más evidentes la auto fluorescencia. ^(1,2)

Drusas Autosómicas Dominantes

Las drusas autosómicas dominantes son secretadas por el epitelio pigmentario de la retina (EPR) y se encuentran por debajo de este.

Por lo general, es posible separar las drusas de origen hereditario de las drusas de origen degenerativo. Los siguientes términos se han utilizado para estas categorías en este sentido: Coroiditis de Hutchinson - Tay co, corioretinitis superficial de Holthouse - Batten superficial, distrofia en panel de Doyme, y Levantine Malattia; Hasta el momento no hay ninguna justificación clara para separar las drusas familiar en cuatro categorías diferentes. Todas estas distrofias no son otra cosa que las drusas de herencia dominante, también llamado familiar. ⁽³⁾

La etiología aun es incierta y continua en estudio.

El modo de transmisión es autosómica dominante con expresividad variable.

En la mayoría de los casos con drusas autosómicas dominantes, existe una mutación en Arg345Trp (R345W), se ha encontrado una mutacion en el gen EFEMP1; 2p16 - p21.135-138 que codifica EGF, fibulina como la matriz extracelular de la proteína 1. En algunas otras familias las drusas autosómicas dominantes que se localizan en el brazo 2p16- p21 no se encontraron mutaciones en el gen EFEMP1, lo que sugiere una mutación secuencia promotora EFEMP1 o un segundo gen de patrón dominante en este locus. El defecto subyacente de drusas autosómicas dominante también se encuentra una mutación en el brazo 6q14,140,141/ RDS. ^(1,2)

Esta distrofia parece ser un error innato del metabolismo, localizada en el RPE. Coats et al postula una patogénesis de drusas sobre la base de la transformación o la deposición. Ambos tipos de drusas ocurren al mismo tiempo y ambos resultan en grandes estructuras hialinas en la membrana de

Bruch, con la destrucción de las células adyacentes del epitelio pigmentario. Wolter et al encontraron dos tipos diferentes de desarrollo de drusas: aquellas en desarrollo por la acumulación de sustancia hialina dentro de las células del epitelio pigmentario de la retina que conlleva a una degeneración lenta de estas células; y aquellas en desarrollo mediante la deposición extracelular de sustancia hialina entre el epitelio pigmentario y la membrana de Bruch. ⁽²⁾

El examen histológico revela acumulaciones redondas de hialina en el epitelio pigmentario. Estos cuerpos hialinos se conectan con la capa interna de la membrana de Bruch. La coroides y el neuroepitelio son normales en las etapas iniciales, pero en las etapas avanzadas de estas estructuras pueden mostrar atrofia marcada. Los cuerpos hialinos eosinófilos tienen una estructura estratificada. En el examen histoquímico revela que estas estructuras se componen de compuestos de hidratos de carbono, proteínas y pequeñas cantidades de nucleoproteínas. Farkas et al. encontraron que las drusas se componen de al menos dos componentes principales: mucopolisacáridos y lípidos. Con la ayuda de estudios ultra estructurales e histoquímicas, se encontró que en la degeneración de las células del epitelio pigmentario de la retina se convierten en un material amorfo que con el tiempo se llena en la zona interior de la membrana de Bruch que conlleva a la formación de drusas. Las discontinuidades en la capa elástica de la membrana de Bruch da permiso a la acumulación de este material. Un gran número de lisosomas están presentes en las células epiteliales degeneración de pigmentos y material de drusas. Por lo tanto, se sugirió por estos investigadores que la formación de drusas es debido a la actividad incontrolada de las enzimas lisosomales, causando citólisis del EPR. ^(2,3)

Diagnósticos Diferenciales

Las Drusas degenerativas son el principal diagnóstico diferencial. Estas son frecuentes en el ojo contralateral en el paciente con un patrón macular disciforme (Kuhnt- Junius). Otra gran variedad de condiciones también demuestran drusas degenerativas; hialinosis cutis et mucosae (Urban-wiethe síndrome) puede ser mencionada particularmente.

Otros patrones deben ser distinguidos como el fondo flavimaculatus, fundus albipunctatus y otras lesiones viteliformes. ^(1,2,3)

Métodos Diagnósticos

Pruebas de función retiniana.

La agudeza visual en el examen oftalmológico inicialmente es normal; la visión puede disminuir gradualmente. A menudo se requieren más de 10 o incluso 20 años antes de que las drusas inflijan los primeros daños en los fotorreceptores. La disminución de la agudeza rara vez se ve antes de los 40 años. Los fotorreceptores permanecen intactos durante mucho tiempo debido a que el epitelio pigmentario ya que segrega los productos degenerativos en su lado de la coroides (a diferencia de flavimaculatus fondo).

Los campos visuales conservan sus límites periféricos normales. En casos más avanzados, se producen escotomas centrales. ^(1,2)

La sensibilidad al color y al contraste se ve afectado, al igual que en la mayoría de otras enfermedades maculares. Esto significa un discromatopsia al rojo-verde con la prueba de HRR y una ecuación más amplia de lo normal Rayleigh en la anomaloscopia, requiriendo más rojo de lo normal en esta ecuación. La prueba 100-hue Farnsworth-Munsell muestra principalmente un eje tritan y no tantos errores (menos de 400) como por ejemplo, en el

distrofias de conos (en su mayoría más de 500 errores).

La adaptación a la oscuridad suele ser normal. En los casos más avanzados puede haber algún retraso, aunque los umbrales de cono y varilla son normales se encontraron en última instancia.

La Electrorretinografía (ERG) suele dar resultados normales. Un retraso en la consecución de una amplitud de la onda b puede ser normal pero se ha visto afectado en los casos más graves.

La Electrooculografía (EOG) es normal en las etapas iniciales, pero en última instancia se convierte en subnormal en un grado que depende de la extensión de la implicación de la retina. La EOG en fondo Flavimaculatus se ve menos afectado. Se encontró que el EOG se convierte debajo de lo normal antes de anomalías adaptación a la oscuridad se desarrollan y el ERG se vuelve anormal. Esto sugiere una correlación importante entre la relación altura-luz-oscuridad a través de la EOG y la integridad de la EPR. En otros trastornos primarios del epitelio de pigmento, tales como fundus flavimaculatus y probablemente la distrofia viteliforme también, el EOG patológico es parecido y se encuentra a menudo en combinación con la adaptación a la oscuridad y ERG normal. ^(1,2)

La angiografía con fluoresceína (FA) demuestra marcan áreas de tinción inmediata que abarque toda la mácula, con un "estrellas del cielo" patrón. El desarrollo de lesiones maculares viteliformes, neo vascularización coroidea (NVC), y la atrofia geográfica puede causar pérdida de la visión. ^(1,2)

Tratamiento

En casos aislados de drusas autosómicas dominantes, ninguna terapia está indicada . Los pacientes deben ser observados para monitorear el desarrollo de la membrana neovascular (MNV) o atrofia geográfica. La MNV debe ser tratada cuando se detecta . La terapia fotodinámica se ha demostrado ser eficaz en casos de drusas autosómicas dominantes complicados por CNV. No está claro si las vitaminas AREDS , que han demostrado tener algún beneficio para los pacientes con degeneración macular relacionada con la edad, son de beneficio en los pacientes con drusas autosómicas dominantes ^(1,3)

Caso Clínico

Se trata paciente femenina de 43 años de edad, originaria de República Dominicana, raza mulata, que reside en Oaxaca.

Motivo de Consulta

Paciente acude a consulta por disminución de la agudeza visual de 2 años de evolución de predominio en ojo derecho.

APP

DM de 5 años de evolución. Tx: Metformina

HAS de 17 años de evolución. TX: Enalapril.

Alergias: Dipirona?

Antecedentes Oftalmológicos (-)

Cirugías (-)

APNP

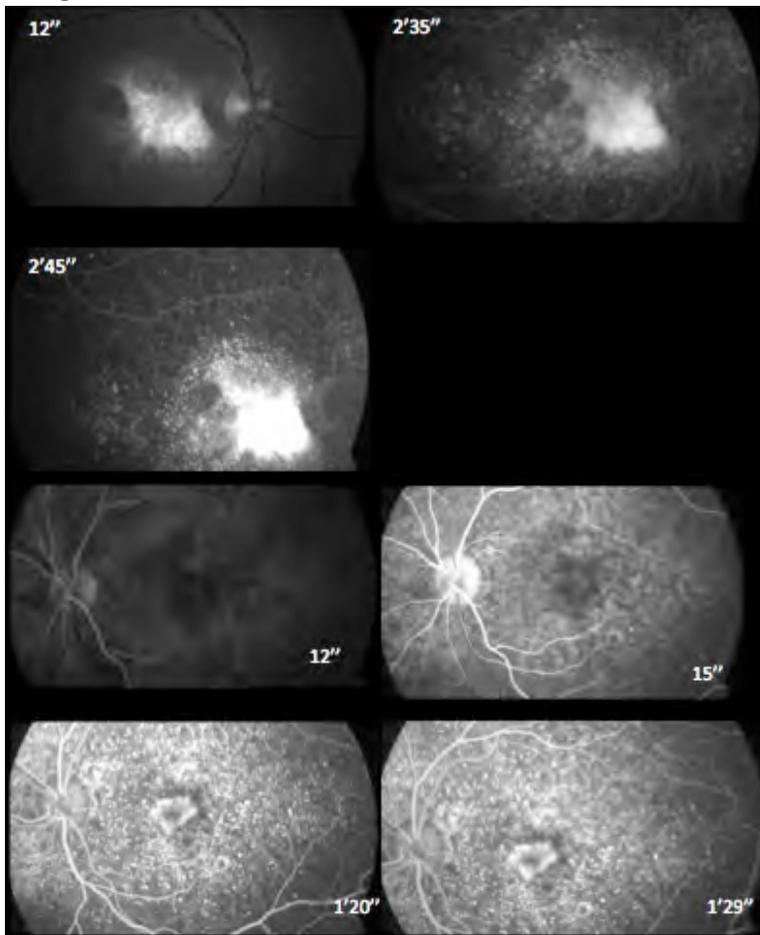
Sin relevancia para el caso.

Exploracion Oftalmológica

Segmento Anterior	Ojo Derecho	Ojo Izquierdo
Agudeza Visual	CD10 cm (.) NM	20/100(.) NM
PIO	14mmHg	mmHg
Párpados	Normal	Normal
Conjuntiva	Normal	Normal
Córnea	Transparente	Transparente
Cámara Anterior	Formada	Formada
Iris	Regular Reactivo	Regular Reactivo
Cristalino	Transparente	Transparente
Gonioscopia	4	4
Papila	5/10	5/10
Macula	Fibrosis, drusas	Membrana neovascular, drusas
Retina	aplicada	aplicada



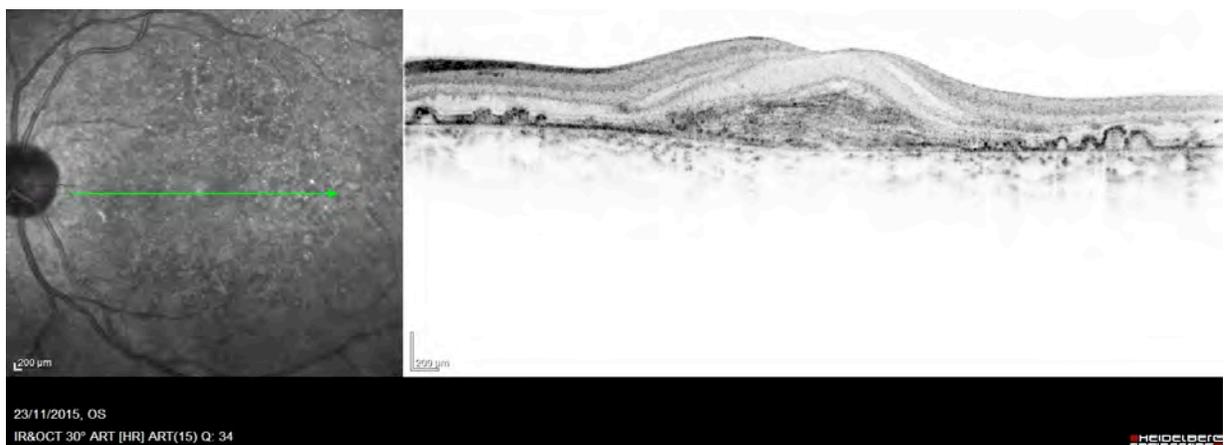
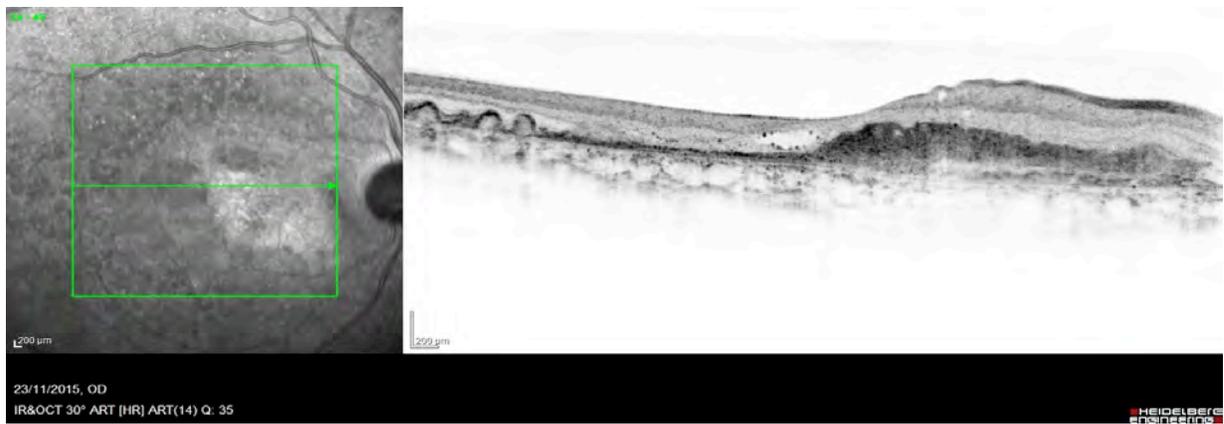
Estudios:
FAG



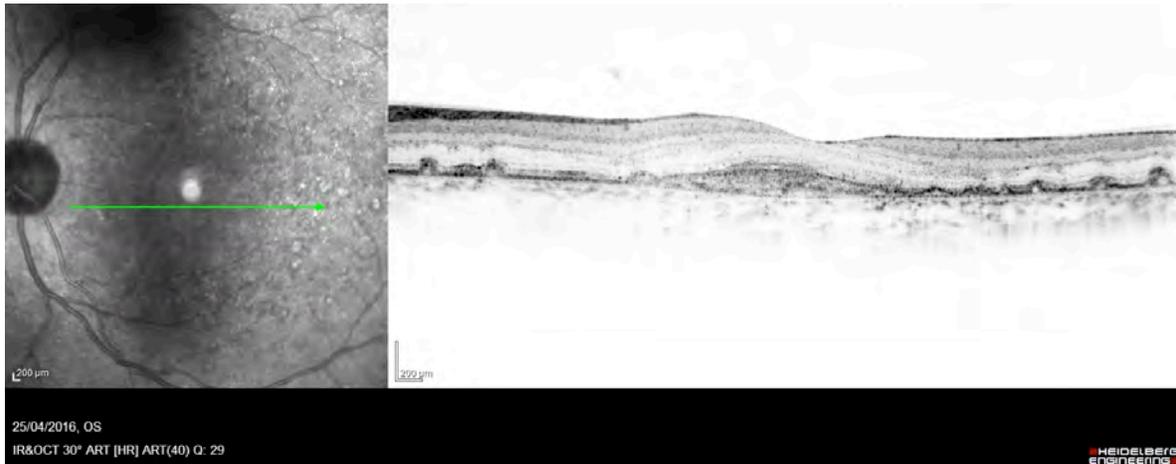
Auto fluorescencia



OCT Macular



Ultima revisión (post Bevacizumab OD):



Diagnósticos probables

Drusas Autosómicas Dominantes

Diabetes Mellitus sin retinopatía

Tratamiento

Asesoramiento Genético

Bevacizumab en Ojo izquierdo

Conclusiones

La etiología aun es incierta y continua en estudio, se han detectado algunas mutaciones genéticas, pero es importante el asesoramiento genético.

Por lo general, es posible separar las drusas de origen hereditario de las drusas de origen degenerativo. Hasta el momento no hay ninguna justificación clara para separar las drusas familiar en cuatro categorías diferentes. Todas estas distrofias no son otra cosa que las drusas de herencia dominante, también llamado familiar.

Bibliografía

- 1- Stephen J. Ryan, Andrew P. Schachai, "Retina: basic science and inherited retinal disease" Vol. 1, fourth edition, p: 1192- 1196.
- 2- Jordan M, Edwin Stene et al, "Malattia Leventinese (familial Dominan Drusen): 30 year old female with drusen, review ophthalmology, 2001; 218: 517- 518
- 3- Chet K. Pager et al, "Malattia Leventinese Presenting with subretinal Neovascular Membrane and Hemorrhage" Am J Ophthalmol 2001; 218: 517- 51
- 4- Félix Jesús Alañón Fernández, Manuela Cárdenas Lara, Miguel Angel Alañón Fernández y Ana Martos Aguilera: Anatomía y fisiología del aparato ocular. Septiembre de 2011.
- 5- Kierszenbaum, A.L. (2007). Histology and cell biology: an introduction to pathology (2nd edición). Mosby Inc. ISBN 0-3230-4527-8.
- 6- Lee Ann Remington. Clinical Anatomy and Physiology of the Visual System, Third Edition. Elsevier 2012.