



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA 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
DIPLOMA
DE LA ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGIA

“CARACTERISTICAS CLINICAS EN
AMAUROSIS CONGENITA DE LEBER”

AUTOR

Dra. Ivette Hernández Ayuso



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Cristina Villanueva Mendoza

MÉXICO, D.F. 2008

JURADO

DR. DANIEL OCHOA CONTRERAS
PRESIDENTE

DRA. CRISTINA VILLANUEVA MENDOZA
SECRETARIO

DRA. FIDELIA SAEZ ESPINOLA
VOCAL

DR. JORGE PACHECO GARCIA
VOCAL

DRA. GUADALUPE CERVANTES COSTE
VOCAL

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por guiarme y acompañarme en cada uno de los pasos en mi carrera profesional y en la vida personal.

A Daniel Moreno Páramo por enseñarme la virtud de la paciencia, la tolerancia, la perseverancia y el estudio constante.

A mi pequeño Hijo por su amor incondicional que me inspira a seguir adelante y luchar por ser mejor cada día.

A mi amiga y compañera Nayeli Ibarra Ponce por darme lecciones valiosas no solo de oftalmología, cirugía y velocidad; si no de amistad, compañerismo, por su carácter y su mano siempre abierta para levantarme sin dudar.

A las autoridades de la Asociación para Evitar la Ceguera en México “Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes” por darme la oportunidad de ingresar a esta Honorable Institución.

A mis pacientes por ser mis mejores maestros.

A mis R3 Oscar del Razo y Humberto Cervantes quienes me guiaron pacientemente en el inicio de este camino... la residencia.

DEDICATORIA

Mi tesis la dedico a mi familia, amigos
Y a todos aquellos que me brindaron
Su ayuda para llegar al final de este camino.

INDICE	PAGINA
INTRODUCCIÓN	1-3
RESUMEN	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
MARCO TEORICO	6
ANTECEDENTES	6-7
OBJETIVOS	8-9
HIPÓTESIS	10
JUSTIFICACIÓN	10
MATERIAL Y METODOS	11
RESULTADOS	12-16
DISCUSIÓN	17-20
CONCLUSIONES	21
BIBLIOGRAFIA	22

INTRODUCCION

La amaurosis congénita de Leber (ACL) es una entidad descrita en 1869 por Theodore Karl Gustave Von Leber. Es una enfermedad con patrón de herencia autosómico recesivo con una prevalencia de 3 casos por cada 100, 000 recién nacidos vivos, constituye el 5% de las retinopatías hereditarias y el 20% de la causa de ceguera en los niños (1, 2).

Leber también describió la neuropatía óptica hereditaria en 1871, esta es una patología diferente y que no se debe confundir.

A pesar de llevar en el nombre el término de amaurosis el cuadro clínico de la ACL se caracteriza por baja visión desde el nacimiento y curso variable. La presión digital repetitiva con la finalidad de producir estímulos visuales conocido como signo oculodigital o de Franceschetti, se ha asociado en forma importante con esta enfermedad, sin embargo no es patognomónico ya que también se encuentra en enfermedades como la retinopatía del prematuro. Además de este signo los pacientes manifiestan nistagmo, pupila hiporreactiva y en ocasiones nictalopia o fotofobia, estos últimos síntomas son de importancia por los diagnósticos diferenciales con otras patologías, en edades mas avanzadas también pueden encontrarse enoftalmos. Así mismo se puede observar estrabismo e hipermetropía; en segmento anterior se describe la presencia de catarata, queratocono y/o queratoglobos. La retina puede tener múltiples cuadros clínicos que van desde un fondo de ojo normal, palidez papilar, adelgazamiento vascular,

cambios del epitelio pigmentario, fondo sal y pimienta, pseudocoloboma macular, hasta un cuadro con espículas óseas semejante a retinosis pigmentaria (1-3).

El estudio paraclínico más importante es el electroretinograma el cual muestra una respuesta extinguida tanto para conos como para bastones.

Por lo general los pacientes con ACL no manifiestan alteraciones sistémicas aunque en algunos casos se describe retraso psicomotor. Es por ello que los diagnósticos diferenciales más importantes son con patología ocular y solo en aquéllos casos con otras manifestaciones sistémicas habrá que considerar ciertas entidades sindromáticas como son los ejemplos de S. Bardet-Biedl, Alstrom y Batten (4).

RESUMEN

La amaurosis congénita de Leber (ACL) es una enfermedad con patrón de herencia autosómico recesivo. Los pacientes manifiestan visión baja desde el nacimiento, nistagmo, pupila hiporreactiva, en ocasiones nictalopia o fotofobia, signo oculo-digital y enoftalmos. En segmento anterior se describe la presencia de catarata, queratocono y/o queratoglobos. La retina puede tener múltiples cuadros clínicos, desde un fondo de ojo normal, palidez papilar, adelgazamiento vascular, cambios del epitelio pigmentario, fondo sal y pimienta, pseudocoloboma macular, hasta un cuadro semejante a la retinosis pigmentaria.

En el presente trabajo se hace una revisión de 30 pacientes con diagnóstico de Amaurosis Congénita de Leber con el objetivo de establecer cuales son los datos clínicos más importantes para establecer el diagnóstico, la importancia del seguimiento por el riesgo de desarrollar descompensación corneal y se hace una revisión de los principales diagnósticos diferenciales.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La ACL es causa de ceguera congénita, representa el 20% de niños ciegos. El cuadro clínico de esta enfermedad tiene una gran variabilidad.

El diagnóstico de la patología es difícil por lo que es importante para el diagnóstico, determinar cuales son las características clínicas más comunes y cuales son los estudios paraclínicos útiles para establecer un diagnóstico adecuado.

Existen gran diversidad de estudios sobre la ACL pero pocos con orientación clínica, reconocer su existencia es importante para poder ofrecer un pronóstico visual, asesoramiento genético, evitar complicaciones y rehabilitar visualmente a los pacientes que cursan con agudezas visuales muy bajas que pueden ser incapacitantes.

MARCO TEÓRICO

SÍNTESIS DEL PROYECTO

En el presente trabajo se hace una revisión de 30 pacientes con diagnóstico de Amaurosis Congénita de Leber (ACL) con el objetivo de establecer cuales son los datos clínicos más importantes para establecer el diagnóstico, así mismo se hace hincapié en la importancia del seguimiento por el riesgo de desarrollar descompensación corneal y se hace una revisión de los principales diagnósticos diferenciales

ANTECEDENTES

La amaurosis congénita de Leber (ACL) es una entidad descrita en 1869 por Theodore Karl Gustave Von Leber, quien describiera un par de años después otra enfermedad a la que denominó neuropatía óptica hereditaria de Leber la cual tiene un patrón de herencia mitocondrial y características clínicas muy diferentes a la ACL por lo que no deben confundirse.

La ACL tiene un patrón de herencia autosómico recesivo, es causa de ceguera congénita, tiene una prevalencia de 3 casos por cada 100, 000 recién nacidos vivos, constituye el 5% de las retinopatías hereditarias; constituye el 20% de la causa de ceguera en los niños.

El cuadro clínico de la ACL se caracteriza por baja visión desde el nacimiento y de curso variable en cuanto a su progresión. La presión digital repetitiva con la finalidad de producir estímulos visuales conocido como signo oculodigital (signo de Franceschetti) se ha asociado a esta enfermedad, sin embargo no es

patognomónico ya que también se encuentra en enfermedades como la retinopatía del prematuro.

Se ha descrito nictalopia o fotofobia, son signos de importancia que ayudan a establecer un adecuado diagnóstico diferencial. Puede verse nistagmus, hiporreactividad pupilar y en edades más avanzadas enoftalmos. En segmento anterior se ha descrito la presencia de catarata y queratocono.

La retina puede tener múltiples cuadros clínicos que van desde un fondo de ojo normal, palidez papilar, adelgazamiento vascular, cambios del epitelio pigmentario, fondo sal y pimienta, pseudocoloboma macular y otros.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, el estudio paraclínico de mayor utilidad es el electroretinograma (ERG) el cual va a evidenciar falta de respuesta en todas sus fases.

En ocasiones los potenciales visuales pueden ser útiles.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Determinar cuales son los datos clínicos más importantes para establecer el diagnóstico de ACL.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Determinar los principales motivos de consulta de los pacientes con ACL
2. Determinar la distribución por grupos de edad del queratocono y su relación con hidrops corneal.
3. Determinar el número de casos con nistagmo, pupila hiporreactiva, signo oculodigital, catarata y enoftalmos.
4. Determinar el número de casos con alteraciones en la retina y el tipo de alteraciones encontradas.
5. Determinar el número de casos con estrabismo y el tipo de estrabismo encontrado.

6. Determinar las capacidades visuales presentes en la ACL.
7. Determinar el número de casos a los que se le realizó ERG o PVE y el número de casos en que se encontró alterado.
8. Presentar en una tabla los principales diagnósticos diferenciales de patología ocular con ACL.

HIPOTESIS

En la Amaurosis Congénita de Leber la principal manifestación clínica es baja visión desde el nacimiento. Los hallazgos en retina son variables incluso puede encontrarse de aspecto normal. En segmento anterior se puede encontrar queratocono y complicaciones del mismo.

JUSTIFICACIÓN

Existe gran variedad de estudios de la Amaurosis Congénita de Leber enfocados al estudio molecular de la enfermedad, pero solo unos cuantos en los que se describan las manifestaciones clínicas. Esta enfermedad representa el 20% de niños con ceguera por lo que es importante para el oftalmólogo conocer el cuadro clínico para hacer un diagnóstico adecuado, prevenir complicaciones del padecimiento, evitar procedimientos quirúrgicos innecesarios y canalizar a los pacientes para su rehabilitación.

MATERIAL Y METODOS

Es un estudio retrospectivo, observacional, transversal en él que se revisaron 30 expedientes de pacientes con diagnóstico de Amaurosis congénita de Leber estudiados en el Hospital “Dr. Luis Sánchez Bulnes” de la Asociación para Evitar la Ceguera en México, en el período comprendido entre Enero de 2004 a Noviembre de 2007.

RESULTADOS

Fueron 15 pacientes (50%) de sexo masculino y 15 de sexo femenino, con un rango de edad entre 5 meses y 29 años, la edad promedio fue de 10 años.

Los datos clínicos más sobresalientes se observan en la Tabla 1.

Tabla 1. Principales alteraciones clínicas en ACL

Alteraciones clínicas	# Pacientes	%
Baja visión	26	86
Retina anormal	23	76
Nistagmo	22	73
Signo oculodigital	14	46
Alteración pupilar	10	33
Queratocono	10	33

La característica más común y que al mismo tiempo constituye el principal motivo de consulta es baja visión desde el nacimiento observándose en 26 casos (86%). Este dato junto con los cambios de retina y el nistagmo constituyeron los datos clínicos más frecuentemente observados. La triada de baja visión, nistagmo y cambios en la retina se encontró en 15 pacientes (50%).

En la Tabla 2 se anotan datos clínicos que se presentaron con menor frecuencia así como otros síntomas que también constituyeron el motivo de consulta, en esta tabla destacan: estrabismo en un 26% (8/30), enoftalmos 23% (7/30), catarata en 10% (3/30), nictalopia en 20% (6/30), fotofobia en 16% (5/30), dolor y lagrimeo en 13% (4/30) y leucoma en 13% (4/30).

Tabla 2 . Alteraciones clínicas en ACL.

Alteraciones clínicas	# Pacientes	%
Estrabismo	8	26
Enoftalmos	7	23
Nictalopia	6	20
Fotofobia	5	16
Dolor y lagrimeo	4	13
Catarata	3	10
Leucoma	4	13

Los síntomas de dolor, lagrimeo y leucoma estuvieron relacionados con descompensación corneal o hidrops. En la Tabla 3 se muestran las edades de los pacientes que manifestaron queratocono y se señalan el número de casos complicados con hidrops.

Tabla 3. Grupos de edad en queratocono e hidrops asociados a ACL.

Edad (años)	Queratocono	Hidrops
5-10	3	1
11-20	5	2
Más de 20	2	1
Total	10	4

En cuanto a las alteraciones de retina fueron variables y están descritas en la Tabla 4.

Tabla 4. Alteraciones en la retina en la ACL.

Retina	# Pacientes	%
Alteraciones EPR	18	60
Palidez	8	26
Papila pálida	8	26
Fondo sal y pimienta	7	23
Espículas óseas	4	13
Vasos adelgazados	4	13
Pigmento en vítreo	1	3
Retina gris	1	3
Normal	4	13

El dato más común fueron cambios en el epitelio pigmentario de retina en 18 casos (60%) Figuras 1 y 2, le siguen por su frecuencia la palidez de retina y de papila (26 %) y fondo sal y pimienta (23%)

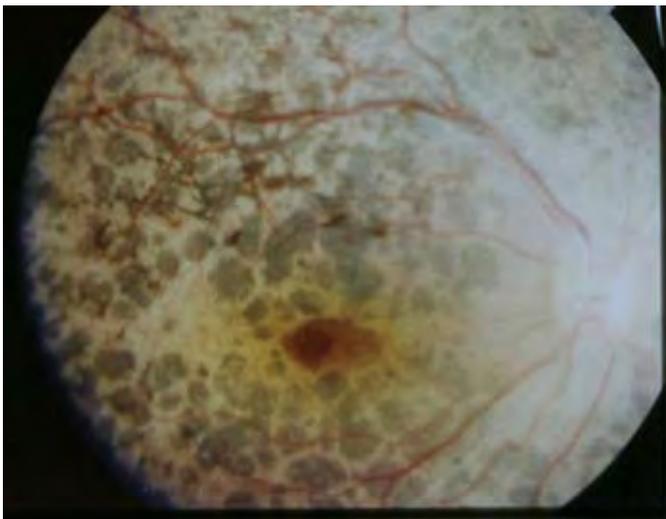


Figura 1

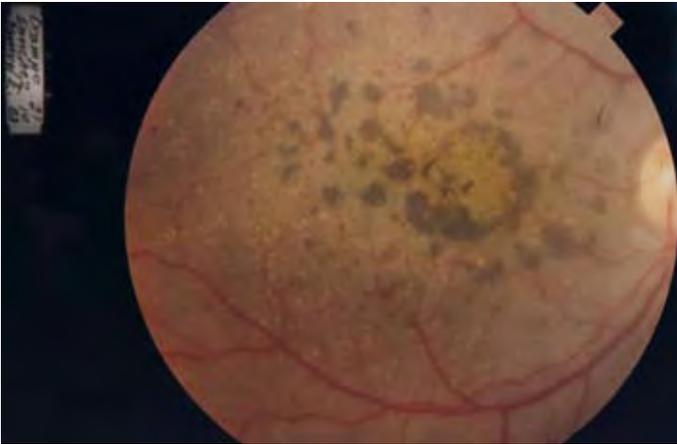


Figura 2

Cabe resaltar que en 4 pacientes se encontró un fondo de ojo normal y en un caso no fue valorable por la presencia de leucoma corneal e hidrops.

En 20 pacientes se realizó electroretinograma (ERG) siendo anormal en todos los casos y mostrando una respuesta extinguida en todas sus fases con lo que se confirmó el diagnóstico de ACL.

Se encontró estrabismo en 8 pacientes, las variedades se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Tipo de estrabismo encontrado en ACL.

Estrabismo	# casos	%
Endotropía congénita	3	10
Exotropía congénita	1	3
Exotropía intermitente	3	10
No especificado	1	3
Total	8	26

En la Tabla 6 se anota la capacidad visual encontrada en los pacientes, en algunos casos el dato se obtuvo después de la valoración en el servicio de Baja Visión.

Tabla 6. Capacidad visual en la ACL.

NPL	PL	MM	Fija y sigue	20/800	20/600	20/200	20/100	Total
2	11	6	1	1	2	4	3	30

NPL=No percepción luz

PL= Percepción luz

MM=Movimiento manos

DISCUSION

La amaurosis congénita de Leber no es un padecimiento común, sin embargo es la causa de ceguera en aproximadamente 20% de niños que acuden a escuelas especiales, de aquí la importancia para el oftalmólogo de poderla reconocer.

En un estudio realizado por Weiss y Bierhoff se encontró que los pacientes con ceguera congénita visitan un promedio de 7 oftalmólogos antes de llegar a un diagnóstico definitivo y que este generalmente se establece alrededor de la adolescencia (5).

Una de las causas de falla en el diagnóstico temprano radica en que los niños no son invidentes desde el nacimiento como implica el término de amaurosis y por lo general cursan con baja visión como fue evidente en este grupo de pacientes.

La tríada clínica de baja visión, nistagmo y alteraciones en retina se encontró en la mitad de este grupo de pacientes por lo que el reconocimiento de estas alteraciones en niños puede ser útil para el diagnóstico. El signo oculodigital y las alteraciones pupilares también son datos frecuentes y se observaron en 46% y 33% respectivamente.

El queratocono y/o queratoglobo es una alteración conocida y descrita en la literatura (7), en esta revisión se encontró en 33%. Es importante resaltar que este problema puede presentarse hasta la adolescencia y en algunos casos que se inician con descompensación corneal o hidrops el diagnóstico se confunde si no se hace un interrogatorio adecuado, de hecho en estos casos es difícil valorar las

características de retina y el estudio del electroretinograma es el que permite establecer el diagnóstico (8).

Como se pudo observar en esta revisión de los 10 pacientes que tuvieron queratocono 7 lo manifestaron en la adolescencia y adultos jóvenes de aquí que esta alteración debe buscarse en los pacientes diagnosticados desde la niñez con el objeto de evitar descompensación corneal (9,10).

Existen otras patologías oculares que cursan con baja visión desde el nacimiento y con las que se debe hacer diagnóstico diferencial. Los datos más sobresalientes de estas patologías se indican en la Tabla 7.

Los pacientes con ACL en general no presentan alteraciones sistémicas por lo que los diagnósticos diferenciales son principalmente con patología ocular.

Tabla 7. Diagnósticos diferenciales de patología ocular en ACL.

Patología	Capacidad Visual	CUADRO CLINICO	FONDO DE OJO	ERG
MCB	20/60 20/200	Fotofobia severa, acromatopsia, nistagmo.	Normal o cambios mínimos del EPR macular	No registrable en fase fotópica
MCCA	20/60 20/200	Fotofobia severa, defecto protan y deutan, nistagmo. Solo varones.	Normal o cambios mínimos del EPR en la fóvea	No registrable fase fotópica.
CNCE	20/60 20/200	Nictalopia, buena visión central en la luz, ocasionalmente nistagmo, miopía o hipermetropía alta.	Normal o con cambios de miopía.	No registrable fase escotópica, fase fotópica normal, ERG neg.
ACL	20/200PL, NPL	Nistagmo, mala fijación. hipermetropía alta.	Normal	No registrable en todas las fases
AOC	20/40 20/200	Nistagmo, mala fijación, hipermetropía con astigmatismo oblicuo.	Fondo hipopigmentado, hipoplasia macular	ERG supranormal

MCB= Monocromatismo de bastones

MCCA= Monocromatismo de conos azules

CNCE= Ceguera nocturna congénita estacionaria

ACL= Amaurosis congénita de Leber

AOC= Albinismo oculo-cutáneo

Como puede verse los hallazgos electroretinográficos son muy importantes para la diferenciación.

Por otro lado en los pacientes con nictalopía se debe hacer diagnóstico diferencial no solo con ceguera nocturna estacionaria sino también con una retinosis pigmentaria infantil (11). Esta diferenciación puede ser difícil ya que a veces los padres no tienen muy claro el inicio del padecimiento y el electroretinograma desde fases tempranas estaría sin respuesta muy semejante a lo que manifiestan los pacientes con ACL.

La respuesta del electroretinograma no detectable o severamente reducida confirma el diagnóstico. Este estudio no es fácil de realizar en niños menores de 5 años, lo que puede ocasionar el correspondiente retraso en el diagnóstico definitivo de la patología, en estos casos se pueden solicitar potenciales visuales evocados como auxiliar diagnóstico (12). En esta revisión el ERG se realizó en 19 pacientes encontrando la respuesta extinguida en todas las fases, con este dato se confirmó el diagnóstico.

CONCLUSIONES

Aunque existe toda una variedad de cuadros clínicos en la ACL debemos sospecharla en aquellos pacientes con baja visión desde el nacimiento.

Es importante para el oftalmólogo poder reconocer esta variedad de distrofia congénita de retina como causa de ceguera en la infancia. La identificación de la patología implica la referencia del paciente a un servicio de baja visión y rehabilitación, así mismo es importante el asesoramiento genético para los padres.

Por otro lado el seguimiento de los pacientes permitirá la identificación de complicaciones como descompensación corneal y leucomas que pueden deteriorar aun más la visión ya comprometida de los pacientes y confundir el diagnóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. Koenekoop RK. An overview of Leber congenital amaurosis: a model to understand human retinal development. *Surv Ophthalmol* 2004, 49(1): 379-398.
2. Ahmed E, Loewenstein J. Leber congenital amaurosis: disease, genetics and therapy. *Semin Ophthalmol* 2008; 23(1): 39-43.
3. Traboulsi EI, Maumenee IH. Photoaversion in Leber's congenital amaurosis. *Ophthalmic Genet* 1995; 16(1): 27-30.
- 4.- Lambert SR, Kriss A, Taylor D, Coffey R, Pembrey M Follow-up and diagnostic reappraisal of 75 patients with Leber's congenital amaurosis. *Am J Ophthalmol* 1989 15;107(6):624-31
5. Weiss AH, Biersdorf WR. Visual sensory disorders in congenital nystagmus. *Ophthalmology* 1989; 96: 517-523.
- 6.- Jimenez-Sierra JM, Ogden TE, Van Boemel GB. Inherited retinal diseases. A diagnostic Guide. The C. V. Mosby Company, 1989.
- 7.- Damji KF, Sohocki MM, Khan R, Gupta SK, Rahim M. Leber's congenital amaurosis with anterior keratoconus in Pakistani families is caused by the Trp278X mutation in the AIPL1 gene on 17p. : *Can J Ophthalmol* 2001 36(5):252-9.
- 8- Vedantham V, Jethani J, Vijayalakshmi P. Electroretinographic assessment and diagnostic reappraisal of children with visual dysfunction: a prospective study. *Indian J Ophthalmol* 2007 Mar-Apr;55(2):113-6
9. Flanders M, Lapointe ML, Brownstein S, Little JM. Keratoconus and Leber's congenital amaurosis: a clinicopathological correlation. *Can J Ophthalmol* 1984; 19 (7): 310-4.
10. Grünauer-Kloevekorff C, Duncker GI. Keratoconus: epidemiology, risk factors and diagnosis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2006; 223 (6): 493-502.5.
- 11.- Grieshaber MC, Niemeyer G Leber congenital amaurosis: diagnosis, follow-up and differential diagnosis *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1998 212(5):309-10 
- 12.- Brecej J, Stirn-Kranjc B. ERG and VEP follow-up study in children with Leber's congenital amaurosis. *Eye* 1999, 13: 47-54.