



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO DE OFTALMOLOGÍA F.A.P. "CONDE DE VALENCIANA"

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y ESTRUCTURAL POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN UNA FAMILIA MEXICANA CON DISTROFIA MACULAR CAROLINA DEL NORTE

AUTOR:

DRA. SCARLETT FEST PARRA

TUTOR:

DR. RODRIGO MATSUI SERRANO

JURADO DE TESIS:

DR. JOSÉ LUIS RODRIGUEZ LOAIZA

DR. ALEJANDRO NAVAS PÉREZ

DR. ANTONIO LÓPEZ BOLAÑOS

CDMX, 2018



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.

2. Índice

1. Portada	1
2. Índice	2
3. Resumen	3
4. Abstract	4
5. Introducción	5
6. Planteamiento del problema	10
7. Pregunta de investigación	11
8. Justificación	12
9. Objetivos	13
-Objetivo General	
-Objetivos Secundarios	
10. Diseño del estudio	14
11. Materiales y Métodos	15
-Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	
-Variables estudiadas	
-Análisis estadístico	
12. Resultados	17
13. Figuras, tablas y gráficas	19
14. Discusión y conclusiones	26
15. Bibliografía	28

3. Resumen

Introducción: La distrofia macular de Carolina del Norte es una enfermedad hereditaria de tipo autosómico dominante. Es una patología muy poco frecuente, se han descrito algunas familias alrededor del mundo, la mayoría de ellas relacionadas a un mismo ancestro (efecto fundador) en Carolina del Norte. Los primeros estudios y reportes de diferentes autores documentaron una amplia variedad de hallazgos fenotípicos de la enfermedad, lo que causó una importante confusión y una misma enfermedad fue conocida con diferentes nombres, este hecho es atribuible a la gran variedad de hallazgos fenotípicos. En las últimas décadas se han realizado algunos reportes a cerca de los hallazgos estructurales mediante tomografía de coherencia óptica en algunas de las familias diagnosticadas, sin embargo de acuerdo a nuestro conocimiento nuestro grupo de pacientes son la primer familia mexicana con el diagnóstico de esta enfermedad, por lo que es importante realizar un estudio de los hallazgos clínicos y estructurales de estos pacientes.

Objetivo: Analizar los hallazgos clínicos y estructurales mediante tomografía de coherencia óptica en una familia mexicana diagnosticada con distrofia macular Carolina del Norte.

Material y métodos: Se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal mediante una serie de casos. Se analizaron 14 ojos de 7 pacientes de una familia mexicana con diagnóstico clínico de distrofia macular Carolina del Norte. Se analizaron las características clínicas: edad, género, agudeza visual mejor corregida, visión cromática, hallazgos clínicos en fondo de ojo de acuerdo a la clasificación de Gass y estructurales mediante tomografía de coherencia óptica con tecnología de fuente de barrido (DRI OCT Triton Plus; Topcon, Tokyo, Japan) realizando cortes de 6x6 mm² en el centro de la mácula en estos pacientes.

Resultados: Se analizaron 7 sujetos: se incluyeron 3 mujeres y 4 hombres. Se analizó la edad al diagnóstico, para el análisis se dividieron en 3 grupos: menores de 20 años: 3 miembros (42%), de 20 a 40 años: 3 miembros (42%) y 40-60 años: 1 miembro (14%). Se analizó la agudeza visual mejor corregida (AVMC) por grupos: grupo 1 con AVMC de 20/50 a 20/70: 5 ojos (35.71%); grupo 2 con AVMC de 20/80 a 20/100: 8 ojos (57.14%) y grupo 3 con AVMC 20/200 o peor: 1 ojo (7.14%). Visión cromática que fue valorada mediante el test de Farnsworth, fue realizada en 3 sujetos y se encontró sin alteraciones. Se realizaron fotos clínicas de fondo de ojo mediante Triton (DRI OCT Triton Plus; Topcon, Tokyo, Japan) y se clasificaron mediante la escala de Gass en 3 grados: 8 ojos (57.14%) fueron clasificados con una grado 2 y 6 ojos (42.85%) con grado 3 de la enfermedad. No se encontró ningún miembro de la familia con grado 1 de la enfermedad. Los hallazgos en fondo de ojo fueron simétricos en todos los casos estudiados. En cuanto a los hallazgos estructurales mediante OCT se encontró: 11 ojos (100%) ausencia de la línea de elipsoides, 11 ojos (100%) atrofia de la retina neurosensorial, 11 ojos (100%) pérdida de la limitante externa, 8 ojos (72.72%) presencia de líquido intrarretiniano, 6 ojos (54.54%) configuración cóncava de retina-coroides-esclera, 4 ojos (36.36%) material hiperrefléctico subretiniano, 3 ojos (27.27%) imagen hiporrefléctica debajo de coroides, 3 ojos (27.27%) material hiperrefléctico en la interfase vítreo-retiniana, 1 ojo (9.09%) engrosamiento de la retina neurosensorial, 2 ojos (18.18%) presencia de líquido subretiniano, 1 ojo (9.09%) degeneración de capas internas, 1 ojo (9.09%) degeneración de las capas externas, 1 ojo (9.09%) material hiperrefléctico en cavidad vítrea. Se analizaron las mediciones en micras de la lesión en el eje horizontal y vertical en un corte de OCT comparado con la medición en fotografía de fondo de ojo. En todos los casos la medición de la lesión mediante OCT fue mayor al tamaño de la lesión aparente en la fotografía de fondo de ojo.

Conclusiones: El estudio de los hallazgos clínicos y estructurales de esta familia nos permitió observar diferentes grados de la enfermedad que podrían corresponder a la historia natural de esta distrofia. Las mediciones de la lesión demostraron que la lesión estructural mediante OCT es mayor en todos los casos comparado con la medición en la fotografía de fondo de ojo, por lo que podemos concluir que es necesario realizar estudios estructurales en este tipo de pacientes para conocer de manera precisa la extensión de la lesión.

4. Abstract

Introduction: North Carolina macular dystrophy is a hereditary disease of autosomal dominant type. It is a very rare pathology, some families with the pathology have been studied around the world, most of them related to the same ancestor (founding effect) in North Carolina. The first studies and reports of different authors documented a wide variety of phenotypic findings of the disease, which caused an important confusion and the same disease was known by different names, this fact is attributable to the great variety of phenotypic findings. In the last decades some reports have been made about the structural findings by optical coherence tomography in some of the diagnosed families, however according to our knowledge, our group of patients are the first Mexican family with the diagnosis of this disease, so it is important to conduct a study of the clinical and structural findings of this group of patients.

Objective: To analyze the clinical and structural findings by optical coherence tomography in the first Mexican family diagnosed with North Carolina macular dystrophy.

Material and methods: This is an observational, descriptive, cross-sectional study through a series of cases. We analyzed 14 eyes of 7 patients from a Mexican family with a clinical diagnosis of North Carolina macular dystrophy. Clinical characteristics were analyzed: age, gender, best corrected visual acuity, chromatic vision, clinical fundus findings according to the Gass classification and structural findings by optical coherence tomography with swept source technology (DRI OCT Triton Plus; Topcon, Tokyo, Japan) performing 6x6 mm² cuts in the center of the macula in these patients.

Results: We analyzed the age at diagnosis, for the analysis were divided into 3 groups: under 20 years: 3 members (42%), 20 to 40 years: 3 members (42%) and 40-60 years: 1 member (14%). The best corrected visual acuity (BCVA) was analyzed by groups: group 1 with BCVA from 20/50 to 20/70: 5 eyes (35.71%); group 2 with BCVA from 20/80 to 20/100: 8 eyes (57.14%) and group 3 with BCVA of 20/200 or worse: 1 eye (7.14%). Chromatic vision was assessed using the Farnsworth test, it was performed on 3 subjects and was found without alterations in all of them. Clinical fundus photographs were taken using Triton (DRI OCT Triton Plus, Topcon, Tokyo, Japan) and classified by the Gass scale in 3 grades: 8 eyes (57.14%) were classified with a grade 2 and 6 eyes (42.85%) with grade 3 of the disease. No member of the family with grade 1 of the disease was found. The fundus findings were symmetric in all the cases studied. Regarding the structural findings by OCT, it was found: 11 eyes (100%) absence of the line of ellipsoids, 4 eyes (36.36%) hyperreflective subretinal material, 11 eyes (100%) loss of external limitant, 11 eyes (100%) atrophy of the neurosensory retina, 8 eyes (72.72%) presence of intraretinal fluid, 1 eye (9.09%) thickening of the neurosensory retina, 2 eyes (18.18%) presence of subretinal fluid, 1 eye (9.09%) degeneration of inner retinal layers, 1 eye (9.09%) degeneration of outer retinal layers, 6 eyes (54.54%) concave configuration of retina-choroid-sclera, 3 eyes (27.27%) hyporeflective image below choroid, 3 eyes (27.27%) hyperreflective material in the vitreous-retinal interface, 1 eye (9.09%) hyperreflective material in the vitreous cavity. We analyzed the measurements in the lesions in the horizontal and vertical axis in an OCT section. They were compared with the measurement in fundus photography. In all cases, the measurement of the OCT lesion was greater than the size of the apparent lesion in fundus photography.

Conclusions: The study of the clinical and structural findings of this family allowed us to observe different degrees of the disease that could correspond to the natural history of this dystrophy. The measurements of the lesion showed that the structural lesion by means of OCT is greater in all cases compared with the measurement in the fundus photography, reason why we can conclude that it is necessary to perform structural studies in this type of patients to know in a precise way the extent of the injury.

5. Introducción

La distrofia macular de Carolina del Norte es una enfermedad hereditaria de tipo autosómico dominante, de inicio congénito o en la infancia. El gen causante de la enfermedad ha sido mapeado genéticamente al cromosoma 6q16 por el doctor Small y colaboradores. El locus de la mutación es conocido hoy por la Human Genome Organization como MCDR1 (MC= macular, D= distrofia, R= retiniana, 1= primera distrofia macular en ser genéticamente asignada).¹

La primera de las distrofias maculares clásicas en tener su gen mapeado en un cromosoma, es la última en la que se ha podido identificar las mutaciones específicas que causan la enfermedad.² La razón de este retraso es el mecanismo de desarrollo inusual de esta enfermedad lo que hace que la distrofia macular Carolina del Norte sea la distrofia macular mendeliana más relevante para el entendimiento y tratamiento de la Distrofia Macular relacionada a la edad.

La enfermedad fue reportada por primera vez por Lefler, Wadsworth y Sidbury, quienes describieron a los miembros de una sola familia grande que se había quedado en las montañas de Carolina del Norte a principios del siglo XIX.³ Durante algunos años la enfermedad fue conocida como Síndrome de Lefler Wadsworth Sidbury. Los hallazgos clínicos encontrados en estos pacientes variaron de manera importante entre individuos de una sola familia.

Unos años más tarde, la misma familia fue estudiada por Franck y colaboradores. Expandieron el estudio de esta familia y lograron incluir más de 500 miembros, todos eran descendientes de "tres hermanos Irlandeses" que se trasladaron a las montañas de Carolina del Norte. Estos investigadores alteraron la descripción de la maculopatía en cierto modo, llegaron a la conclusión de que los hallazgos clínicos maculares eran progresivos y renombraron la enfermedad "Distrofia Foveolar dominante progresiva" sin tener datos concluyentes que demostraran progresión.⁴

Posteriormente, se describieron otras familias con enfermedades maculares similares pero distintas. Hermsen y Judisch identificaron una familia de 11 miembros en Iowa con una distrofia que se asemejaba a la distrofia macular de Carolina del Norte. Se describieron hallazgos clínicos maculares muy variables que iban desde depósitos drusenoides parafoveales pequeños hasta colobomas grandes en la mácula central. Al igual que en la distrofia macular de Carolina del Norte, la agudeza visual registrada en los pacientes de Hermsen y Judisch fue generalmente buena, excepto en los casos con mayor afectación. La enfermedad progresó durante la infancia en solo uno de sus pacientes. La función retiniana medida mediante electroretinografía, electrooculograma y visión cromática resultó sin alteraciones. Estos autores no hicieron referencia a los hallazgos clínicos en la retina periférica.⁵ Los hallazgos clínicos de estos autores fueron muy similares a los descritos por autores previos, sin embargo en este grupo de pacientes la enfermedad fue denominada por los autores como "Distrofia epitelial pigmentada areolar central". Con el paso del tiempo se demostró que esta familia estaba constituida por miembros que descendían directamente de la familia originalmente descrita con la distrofia macular Carolina del Norte.

Otro grupo de miembros de una familia con “Distrofia epitelial pigmentada aereolar central” fue descrito por Fetkenhour y colaboradores. La familia estaba formada por 10 miembros. En este grupo de pacientes con enfermedad autosómica dominante se documentaron lesiones maculares con una atrofia del epitelio pigmentado de la retina y “excavaciones coroideas” semejantes a un estafiloma. Los sujetos de esta familia tenían agudezas visuales relativamente buenas con función retiniana normal. La enfermedad se documentó como progresiva únicamente en 1 miembro de la familia en el cual se documentó una hemorragia subretiniana macular atribuida a una neovascularización coroidea.⁶

Leveille y colaboradores reportaron una familia de 9 miembros con “Degeneración coroidea y del epitelio pigmentado central”, aunque los autores no describieron las lesiones maculares como estafilomatosas los reportes de las fotografías de fondo de ojo tienen una apariencia idéntica a la de los pacientes con distrofia macular Carolina del Norte. En los miembros de esta familia se reportaron cambios drusenoides en la retina periférica.⁷ Este grupo de investigadores utilizó los hallazgos reportados en la retina periférica para distinguir a este grupo de pacientes de los previamente reportados como distrofia macular Carolina del Norte.

Klein y Bresnick estudiaron una distrofia macular en 4 miembros de una familia compuesta de 14 sujetos. La entidad descrita por estos autores coincidía en los hallazgos oftalmoscópicos con formas leves de la distrofia macular Carolina del Norte. De los 4 miembros estudiados, 3 presentaban buena agudeza visual, mientras que 1 presentó una baja visual aguda importante secundaria a una membrana neovascular a los 38 años de edad. Todos los miembros presentaron hallazgos electrofisiológicos sin alteraciones.⁸ A diferencia de lo previamente reportado por otros autores ninguno de los sujetos presentó lesiones maculares de apariencia estafilomatosa ni lesiones en retina periférica.

Estos primeros estudios y reportes de diferentes autores documentaron una amplia variedad de hallazgos fenotípicos de la enfermedad, lo que causó una importante confusión a cerca de la enfermedad. Los diferentes nombres con los que se le conoció a la enfermedad son atribuibles a esta amplia variedad de hallazgos fenotípicos.

En las décadas desde que se mapeó el locus MCDR1, se han descrito muchas familias adicionales con distrofia macular Carolina del Norte.⁹ La región crítica en el cromosoma 6 ha sido considerablemente reducida y todas las regiones codificantes de los genes dentro de este intervalo han sido exhaustivamente estudiadas por diferentes investigadores. El fracaso de estos experimentos para identificar mutaciones posiblemente responsables de causar la enfermedad en cualquiera de estas familias sugirió que es posible que las mutaciones se encuentren en el DNA no exómico y que afecten la expresión de un gen o genes cercanos en lugar de la estructura de su producto génico.

Las proteínas PRDM son factores de transcripción de tejido específico.¹⁰ La investigación ha demostrado que en las células pluripotentes inducidas, los niveles de RNAm de PRDM13 disminuyen a medida que las células madre se convierten en células neuronales maduras. Recientemente, se demostró que PRDM13 se expresa en células en desarrollo y maduras amacrinias retinianas de ratón. Las retinas de ratón PRDM13 - / - muestran una disminución del

número de células amacrinas en la capa nuclear interna y se cree que regulan la especificación del subtipo amacrino. ¹¹

Recientemente, el doctor Small y colaboradores identificaron 3 mutaciones específicas como la causa de la distrofia macular Carolina del Norte. Se identificó utilizando la secuenciación del genoma completo de individuos de dos familias asignadas al locus MCDR1. El análisis de secuencia identificó una sustitución de nucleótidos en chr6: 100,040,906 G> T (hg19) que se encontró posteriormente en nueve familias. Además, la sustitución de C>T chr6: 100.041.040 se encontró en otra familia. Estas dos sustituciones de nucleótidos están localizadas en el sitio 5' hipersensible de la DNAsa tipo 1 que codifica para el dominio que contiene el dedo de Zinc PR/SET de la proteína 13 (PRDM13; ID del gen 59336, OMIM 616741) y la proteína de la ciclina C (CCNC; ID del gen 892, OMIM 123838). Además de estas 2 sustituciones de nucleótidos se documentó una tercer familia con una mutación de tipo duplicación de 123kb en una región que incluye el gen PRDM13 y el sitio de hipersensibilidad de la DNAsa tipo 1.

La doctora Bowne y colaboradores identificaron otra mutación responsable de la enfermedad mediante la secuenciación completa del exoma se documentó una duplicación en tándem de aproximadamente 60 kb en el cromosoma 6q. Esta región contiene dos genes, CCNC y PRDM13. La duplicación crea una copia parcial de CCNC y una copia completa de PRDM13. La duplicación se encontró en todos los miembros afectados de la familia y no está presente en ningún miembro no afectado. ¹² La duplicación encontrada en esta familia es distinta de la duplicación informada previamente por el doctor Small y proporciona un respaldo adicional de que la desregulación de PRDM13 es la causa de la distrofia macular Carolina del Norte mapeada en el locus MCDR1.

Los sujetos que padecen esta enfermedad tienen una visión central limitada de manera irreversible, la enfermedad es estable generalmente excepto en los pacientes que presentan neovascularización coroidea. La agudeza visual se ha reportado en un rango de 20/20 a 20/800 con una agudeza visual media de 20/60.

Los hallazgos clínicos de la enfermedad en la fudoscopia se pueden dividir en 3 grados ⁹ de acuerdo a la clasificación de Gass:

- Grado 1: lesiones limitadas a pequeñas (<50 µm) drusas amarillas en la mácula con posibles alteraciones leves del epitelio pigmentado de la retina. Los pacientes tienen una agudeza visual de 20/30 o mejor.
- Grado 2: drusas amarillas confluentes elevadas más grandes con atrofia del epitelio pigmentado de la retina y/o cicatrices disciformes con aglutinación de pigmento. Los pacientes suelen tener agudeza visual en el rango de 20/25 a 20/60, aunque las antiguas cicatrices disciformes de la neovascularización coroidea pueden llevar a una agudeza en el rango de 20/100 a 20/400.
- Grado 3: Gran excavación atrófica central de la retina y la coroides conocida como caldera macular. Los pacientes tienen agudeza visual en el rango de 20/40 a 20/200.

En el ojo humano en desarrollo, el epitelio pigmentado de la retina comienza a diferenciarse el día 30. A las 6 semanas, comienzan a formarse la coroides y la membrana de Bruch, y a las 12 semanas, la esclera esta formada en el polo posterior. El desarrollo y el mantenimiento del

epitelio pigmentado de la retina, la coroides y la esclera son altamente interdependientes.¹³ En modelos animales, la ausencia de epitelio pigmentado de la retina normal conduce a una falla en la inducción de la coroides y la esclera.¹⁴ Las alteraciones en el epitelio pigmentado de la retina macular es probablemente la anomalía primaria del desarrollo en todos los grados de distrofia macular Carolina del Norte. El grado 3 de la enfermedad es el fenotipo más severo, se debe probablemente a una anomalía mas temprana intrauterina en el desarrollo del polo posterior, que afecta la retina, la coroides y la esclera. Las cavitaciones intracoroideas probablemente también resulten durante este proceso.

La evaluación de la retina es un paso crítico para comprender y diagnosticar enfermedades genéticas. Debido a que los oftalmólogos podemos observar la retina directamente, a menudo podemos hacer diagnósticos sin pruebas adicionales. En una serie de enfermedades, sin embargo, el examen clínico no es suficiente para evaluar la condición del paciente. Las imágenes de la retina se vuelven importantes para realizar el diagnóstico y monitorizar la progresión de la enfermedad. Se puede usar para documentar y cuantificar los síntomas de un paciente; puede ayudar a hacer un diagnóstico diferencial de algunos trastornos de la retina, distinguir los trastornos maculares localizados de los trastornos retinianos difusos y distinguir la enfermedad del nervio óptico de la enfermedad de la retina. La alteración temprana de las imágenes de retina podría servir como una medida de resultado sustituta de la eficacia de una intervención, en lugar de esperar años para determinar si una enfermedad ha progresado clínicamente.

Los procedimientos de diagnóstico por imagen utilizados para la evaluación y seguimiento de las enfermedades genéticas de la retina incluyen múltiples estudios, la tomografía de coherencia óptica es uno de los estudios mas utilizados y que aportan mas información a cerca de la estructura de las capas retinianas.

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es un análogo óptico de la ecografía que utiliza interferometría de baja coherencia para producir imágenes transversales de la retina. Captura la dispersión óptica del tejido para decodificar detalles espaciales de microestructuras de tejido. Utiliza luz infrarroja de un diodo superluminiscente que se divide en dos partes: una se refleja desde un espejo de referencia y la otra se dispersa desde el tejido biológico. Los dos haces de luz reflejada están hechos para producir patrones de interferencia para obtener el retraso del eco y su información de amplitud que conforma un A-Scan. Los escaneos A que se capturan en ubicaciones retinianas adyacentes mediante un mecanismo de escaneo transversal se combinan para producir una imagen bidimensional.¹⁵ A lo largo de los años la tomografía de coherencia óptica ha pasado por diferentes etapas de evolución de varios tipos de OCT desde el original OCT de dominio de tiempo al de dominio espectral (SD-OCT) en 2006, el OCT de fuente de barrido (swept source) en 2012.

Los hallazgos mediante tomografía de coherencia óptica en la distrofia macular Carolina del Norte no han sido ampliamente descritos debido a la limitada cantidad de pacientes que presentan la enfermedad, sin embargo se han hecho algunos reportes de los hallazgos mediante tomografía de coherencia óptica en este grupos de pacientes.

Pichi y colaboradores hicieron un estudio en el cual se incluyeron 3 familias de 4 generaciones, en las cuales resultaron 12 miembros clínicamente afectados por la enfermedad, se estudiaron 6 ojos con grado 1 de la enfermedad, 8 ojos con grado 2 de la enfermedad y 10 ojos con grado 3 de la enfermedad. Todos los sujetos presentaron hallazgos en el fondo de ambos ojo simétricos. Se reportó que las lesiones de grado 1 mostraron grupos de manchas peculiares de color blanco amarillento a nivel del EPR de tipo drusenoide, las lesiones parecidas a drusas no pudieron ser captadas por OCT de dominio espectral, pero fueron hiperautofluorescentes, lo que sugiere una composición de lipofuscina. Las lesiones de grado 2 consistieron en cicatrices profundas disciformes, a menudo resultantes de neovascularización coroidea; la imagen de autofluorescencia mostró un anillo de autofluorescencia aumentada, rodeado por un anillo de autofluorescencia disminuida correspondiente al anillo del epitelio pigmentado de la retina moteado. El OCT de dominio espectral mostró pérdida de la arquitectura de la retina externa debido a la neovascularización coroidea fibrótica. Las lesiones de grado 3 consistieron en lesiones coriorretinianas atróficas excavadas con un borde sobresaliente de la retina que rodeaba parcialmente estas lesiones; estas características se confirmaron por autofluorescencia, que mostró pérdida de autofluorescencia central con un anillo de hiperautofluorescencia en el borde de las lesiones.¹⁶

6. Planteamiento del problema

La tomografía de coherencia óptica es una herramienta útil para el análisis de las capas retinianas y de la coroides. La distrofia macular Carolina del Norte es una enfermedad que afecta a estas estructuras. Sin embargo, debido a la baja prevalencia de la enfermedad, existen pocos reportes de los hallazgos de esta patología mediante tomografía de coherencia óptica.

Nuestro grupo de pacientes son la primer familia diagnosticada con esta enfermedad en México, de acuerdo a nuestro conocimiento no se han documentado los hallazgos estructurales mediante tomografía de coherencia óptica en este grupo de pacientes.

7. Pregunta de investigación

¿Cuáles son los hallazgos estructurales mediante tomografía de coherencia óptica en una familia mexicana con distrofia macular Carolina del Norte?

8. Justificación

La distrofia macular Carolina del Norte es una patología poco frecuente, se han descrito algunas familias alrededor del mundo, la mayoría de ellas relacionadas a un mismo ancestro (efecto fundador) en Carolina del Norte, motivo por el cual la enfermedad fue denominada así. Esta enfermedad no ha sido descrita previamente en familias mexicanas.

La distrofia macular Carolina del Norte es una enfermedad que afecta las capas retinianas y la coroides. La tomografía de coherencia óptica es una herramienta de gran ayuda para analizar estas estructuras. Con este estudio se pretende hacer un análisis de los hallazgos clínicos y estructurales mediante tomografía de coherencia óptica en una familia mexicana diagnosticada con distrofia macular Carolina del Norte para entender mejor la patología.

9. Objetivos

OBJETIVO GENERAL:

Analizar los hallazgos clínicos y estructurales mediante tomografía de coherencia óptica en la primer familia mexicana diagnosticada con distrofia macular Carolina del Norte.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Valorar si existen alteraciones en la visión cromática en los pacientes afectados con esta enfermedad .
- Realizar una comparación entre el tamaño medido de la lesión mediante tomografía de coherencia óptica (eje horizontal y vertical) y tamaño medido de la lesión (eje horizontal y vertical) en la imagen de fondo de ojo.

10. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal mediante una serie de casos.

11. Materiales y métodos

Se evaluaron 7 miembros de una familia con hallazgos clínicos compatibles con el diagnóstico de distrofia macular Carolina del Norte que acudieron a revisión general al Instituto de Oftalmología F. A. P. “Conde de Valenciana”.

Se obtuvieron los datos clínicos de los miembros de la familia afectados con esta enfermedad, los cuales incluyeron: edad, género, agudeza visual mejor corregida, visión cromática, hallazgos clínicos en fondo de ojo de acuerdo a la clasificación de Gass para distrofia macular Carolina del Norte.

Se realizó un análisis estructural de las capas retinianas y coroideas mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) con tecnología de fuente de barrido (DRI OCT Triton Plus; Topcon, Tokyo, Japan) realizando cortes de 6x6 mm² en el centro de la mácula en los miembros de la familia con hallazgos clínicos compatibles con el diagnóstico de la enfermedad. Se utilizó el software Image Net 6 incorporado al DRI OCT Triton Plus; Topcon, Tokyo, Japan para realizar una medición del diámetro mayor de la lesión en el eje horizontal y vertical en los cortes de OCT: se hizo la medición en la lesión central tomando como longitud de la lesión desde el punto en donde se perdía la línea de elipsoides hasta donde aparecía de nuevo, de igual manera se utilizó el software Image Net 6 DRI OCT Triton Plus; Topcon, Tokyo, Japan para realizar una medición del diámetro mayor de la lesión en el eje horizontal y vertical en la fotografía de fondo de ojo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Miembros de la familia con hallazgos clínicos compatibles con distrofia macular Carolina del Norte por fundoscopia.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Miembros de la familia con enfermedades oculares previas que condicionaran una alteración en los hallazgos clínicos o estructurales de la enfermedad

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Pacientes que no permitieron una evaluación clínica o estructural completa.
- Pacientes que retiraron consentimiento informado
- Pacientes a los que no se les pudo realizar tomografía de coherencia óptica.

VARIABLES ESTUDIADAS:

Variable	Clasificación	Tipo	Unidad de medición	Instrumento
Edad del paciente	Cuantitativa	Discreta	Años cumplidos	Interrogatorio
Género	Cualitativa	Nominal	Masculino/Femenino	Interrogatorio
Agudeza visual mejor corregida	Cuantitativa	Continua	Escala de agudeza visual de Snellen	Cartilla de Snellen

Visión cromática	Cuantitativa	Nominal	Normal/Alterada	Test de Farnsworth
Clasificación de Gass	Cualitativa	Nominal	Grado 1, grado 2, grado 3.	Hallazgos en fondo de ojo
Pérdida de la línea de Elipsoides	Cualitativa	Nominal	Si/No	OCT
Material hiperrefléctico subretiniano	Cualitativa	Nominal	Si/No	OCT
Pérdida de la limitante externa	Cualitativa	Nominal	Si/No	OCT
Atrofia de la retina neurosensorial	Cualitativa	Nominal	Si/No	OCT
Líquido intrarretiniano	Cualitativa	Nominal	Si/No	OCT
Engrosamiento de la retina neurosensorial	Cualitativa	Nominal	Si/No	OCT
Líquido subretiniano	Cualitativa	Nominal	Si/No	OCT
Degeneración de capas internas	Cualitativa	Nominal	Si/No	OCT
Degeneración de capas externas	Cualitativa	Nominal	Si/No	OCT
Configuración cóncava de retina, coroides y esclera (caldera macular)	Cualitativa	Nominal	Si/No	OCT
Imagen hiporrefléctica debajo de coroides	Cualitativa	Nominal	Si/No	OCT
Material hiperrefléctico en la interfase vítreo-retiniana	Cualitativa	Nominal	Si/No	OCT
Material hiperrefléctico en vítreo	Cualitativa	Nominal	Si/No	OCT
Diámetro mayor de lesión en eje horizontal en OCT	Cuantitativa	Continua	Micrómetros	software Image Net 6 DRI OCT Triton Plus
Diámetro mayor de lesión en eje vertical en OCT	Cuantitativa	Continua	Micrómetros	software Image Net 6 DRI OCT Triton Plus
Diámetro mayor de lesión en eje horizontal en fotografía de fondo de ojo	Cuantitativa	Continua	Micrómetros	software Image Net 6 DRI OCT Triton Plus
Diámetro mayor de lesión en eje vertical en fotografía de fondo de ojo	Cuantitativa	Continua	Micrómetros	software Image Net 6 DRI OCT Triton Plus

12. Resultados

En este estudio se incluyeron 7 miembros de una familia con hallazgos clínicos compatibles con el diagnóstico de distrofia macular Carolina del Norte. Se hizo una caracterización clínica de los miembros afectados con la enfermedad que incluyó edad, género, agudeza visual mejor corregida, visión cromática, hallazgos clínicos en fondo de ojo de acuerdo a la clasificación de Gass para distrofia macular Carolina del Norte. Se realizó un árbol genealógico para estructurar a los miembros afectados en el cual se pueden observar a los 7 miembros afectados en 3 diferentes generaciones. (Figura 1).

Caracterización clínica

- Edad y género: la tabla 1 muestra la edad y género de los miembros de la familia con el diagnóstico de la enfermedad.
Se analizó la edad al diagnóstico de los miembros de la familia afectados con la enfermedad, para el análisis se dividieron en 3 grupos: menores de 20 años, de 20 a 40 años y 40-60 años. En esta familia se encontraron 3 miembros afectados dentro del primer grupo (42%), 3 miembros (42%) en el segundo grupo de edad y 1 miembro (14%) del tercer grupo respectivamente.
La edad promedio de los sujetos afectados es de 21 años de edad (rango de 4-57 años)
- Agudeza visual mejor corregida: Se valoraron 14 ojos de 7 pacientes, se estudió la agudeza visual mejor corregida en los 7 sujetos afectados con la enfermedad según la cartilla de Snellen y su equivalente en LogMAR. La agudeza visual mejor corregida entre los sujetos fue en un rango entre 20/50 en Snellen (0.39 LogMAR) y 20/200 en Snellen. La AVMC más frecuente en este grupo de pacientes fue 20/80 (4 ojos) y 20/100 (4 ojos). La tabla 1 muestra la agudeza visual mejor corregida de los sujetos estudiados en Snellen y su equivalente en LogMAR
Se analizó la agudeza visual mejor corregida (AVMC) por grupos: grupo 1 con AVMC de 20/50 a 20/70; grupo 2 con AVMC de 20/80 a 20/100 y grupo 3 con AVMC 20/200 o peor. De los 14 ojos estudiados se encontró que: 5 ojos (35.71%) tenían una AVMC dentro del rango del grupo 1; 8 ojos (57.14%) tenían una AVMC dentro del rango del grupo 2 y 1 ojo (7.14%) tuvo una AVMC dentro del rango del grupo 3. La gráfica 1 muestra la AVMC por grupos.
- Visión cromática: Se solicitó un test de percepción cromática para descartar una alteración de conos. Se incluyeron 4 sujetos afectados con la enfermedad para realizar la prueba, ya que los miembros afectados de menor edad no cooperaron para realizar la prueba por lo que fueron excluidos de este test. Se realizó la prueba de visión cromática con el Test de Farnsworth D-15, en este estudio observamos un arreglo ordenado de las 15 placas. Los 4 sujetos estudiados presentaron un Test sin alteraciones.
- Hallazgos clínicos en Fondo de ojo: Se realizaron fotos clínicas de fondo de ojo mediante Triton (DRI OCT Triton Plus; Topcon, Tokyo, Japan) de los miembros afectados con la enfermedad, según los hallazgos se clasificaron de acuerdo a la escala de Gass en: grado 1, grado 2, grado 3. De los 14 ojos estudiados: 8 sujetos fueron clasificados con una grado 2 y 6 ojos con grado 3 de la enfermedad. No se encontró ningún miembro de la familia con grado 1 de la enfermedad.

Los hallazgos en fondo de ojo fueron simétricos (mismo grado de enfermedad en ambos ojos) en todos los casos estudiados.

Caracterización estructural mediante tomografía de coherencia óptica

Se realizó un análisis estructural de las lesiones maculares mediante tomografía de coherencia óptica con tecnología de fuente de barrido, Triton (DRI OCT Triton Plus; Topcon, Tokyo, Japan) realizando cortes de 6x6 mm² en el centro de la mácula.

Se pudo realizar tomografía de Coherencia óptica en 11 de los 14 ojos estudiados, los sujetos a los que no se les pudo realizar tomografía de coherencia óptica por falta de cooperación fueron excluidos del análisis de los hallazgos estructurales.

- Hallazgos mediante Tomografía de coherencia óptica. Los hallazgos generales mediante tomografía de coherencia óptica en este grupo de pacientes fueron: pérdida de la línea de elipsoides, material hiperrefléctico subretiniano, pérdida de la limitante externa, atrofia de la retina neurosensorial, líquido intrarretiniano, engrosamiento de la retina neurosensorial, líquido subretiniano, degeneración de capas internas de retina, degeneración de capas externas de retina, configuración cóncava de retina-coroides-esclera (caldera macular), imagen hiporrefléctica debajo de coroides, material hiperrefléctico en la interfase vítreo-retiniana, material hiperrefléctico en cavidad vítrea. Imagen 3-6: Señalan los hallazgos estructurales mediante tomografía de coherencia óptica.

De los 11 ojos estudiados mediante tomografía de coherencia óptica se encontraron: 11 ojos (100%) ausencia de la línea de elipsoides, 11 ojos (100%) atrofia de la retina neurosensorial, 11 ojos (100%) pérdida de la limitante externa, 8 ojos (72.72%) presencia de líquido intrarretiniano, 6 ojos (54.54%) configuración cóncava de retina-coroides-esclera, 4 ojos (36.36%) material hiperrefléctico subretiniano, 3 ojos (27.27%) imagen hiporrefléctica debajo de coroides, 3 ojos (27.27%) material hiperrefléctico en la interfase vítreo-retiniana, 1 ojo (9.09%) engrosamiento de la retina neurosensorial, 2 ojos (18.18%) presencia de líquido subretiniano, 1 ojo (9.09%) degeneración de capas internas, 1 ojo (9.09%) degeneración de las capas externas, 1 ojo (9.09%) material hiperrefléctico en cavidad vítrea.

Gráfica 3: muestra el porcentaje de pacientes que presentaron los hallazgos estructurales mediante tomografía de coherencia óptica.

Se analizaron 8 ojos de los sujetos estudiados en los cuales se realizó una medición de los diámetros mayores de la lesión tanto en el eje horizontal como vertical en los cortes de OCT y en la fotografía de fondo de ojo. Se realizó un promedio del tamaño de la lesión en el eje horizontal en la fotografía clínica el cual fue de 3394.87 micras (rango de 1699 a 5304 micras), en el eje horizontal mediante OCT el promedio fue de 3659.87 micras (rango de 1754 a 5901 micras); en el eje vertical en la fotografía de fondo de ojo el promedio fue de 2879 micras (rango de 1458 a 4443 micras), en el eje vertical mediante OCT el promedio fue de 3361.12 (rango de 1702 a 4959 micras). En todos los casos, la lesión medida tanto en el eje horizontal como vertical en el corte de OCT fue mayor que en la medición de la lesión en el eje horizontal y vertical en fotografía de fondo de ojo.

Gráfica 4: muestra el tamaño en micras de la lesión en eje horizontal y vertical tanto en OCT como en fotografía de fondo de ojo.

13. Figuras, tablas y gráficas.

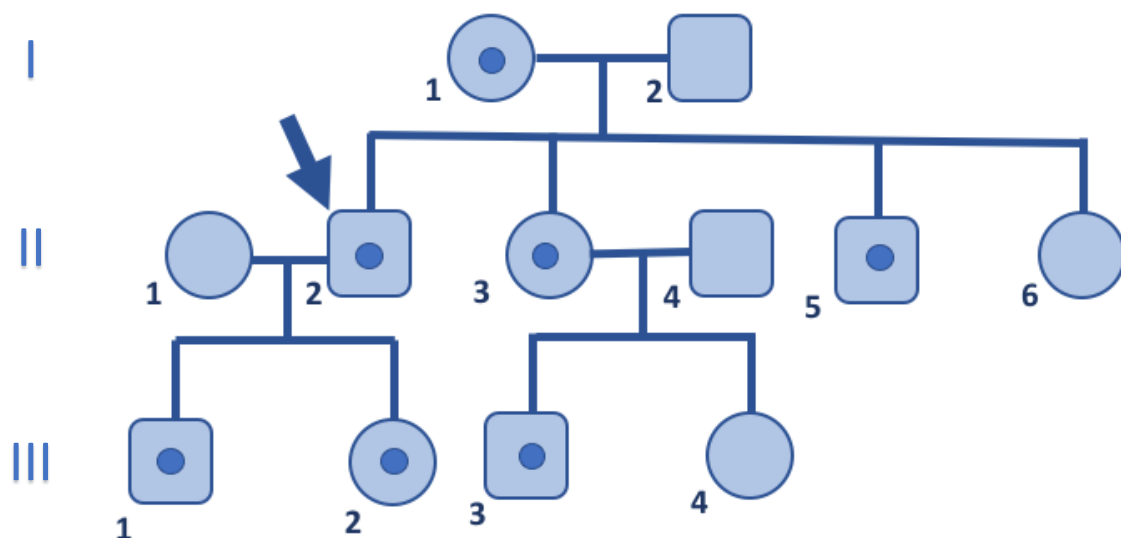


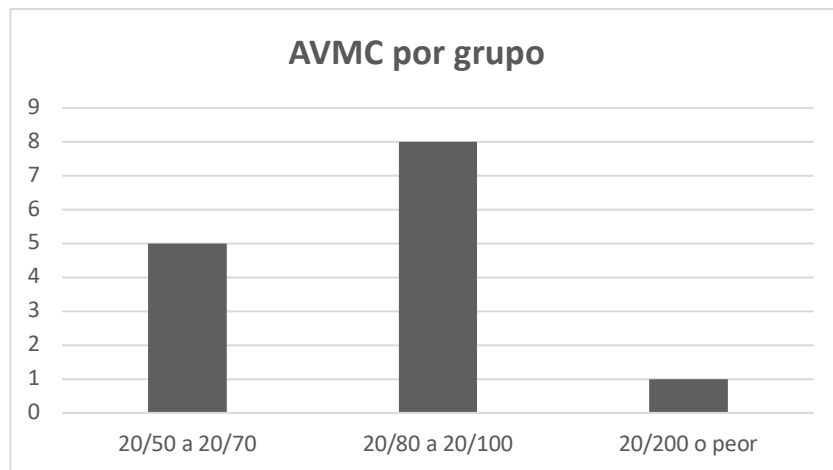
Figura 1. Árbol genealógico del primer sujeto en estudio en donde se muestran los 7 miembros con el diagnóstico de distrofia macular Carolina del Norte en las 3 generaciones incluidas en el estudio.

Sujeto	Género	Edad
I 1	Femenino	57 años
II 2	Masculino	38 años
II 3	Femenino	37 años
II 5	Masculino	31 años
III 1	Masculino	8 años
III 2	Femenino	4 años
III 3	Masculino	8 años

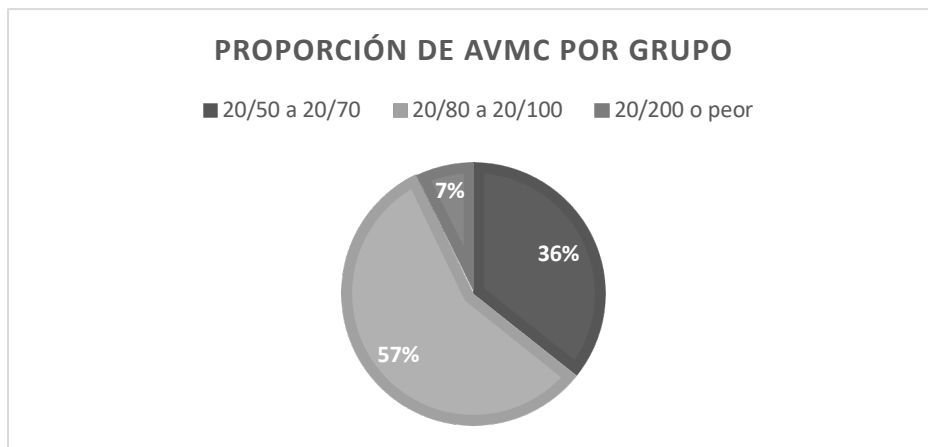
Tabla 1. Tabla que muestra la edad y género de los miembros de la familia con diagnóstico de distrofia macular Carolina del Norte.

Sujeto	Agudeza Visual Snellen	Agudeza visual LogMAR
	OD , OI	OD , OI
I 1	20/60 , 20/80	0.4 , 0.6
II 2	20/50 , 20/70	0.39 , 0.54
II 3	20/200 , 20/100	1 , 0.69
II 5	20/100 , 20/80	0.69 , 0.6
III 1	20/80 , 20/80	0.6 , 0.6
III 2	20/100 , 20/100	0.69 , 0.69
III 3	20/70 , 20/50	0.54 , 0.39

Tabla 2. Tabla con los resultados de agudeza visual mejor corregida en los sujetos afectados en la cartilla de Snellen y su equivalente en LogMAR en ojo derecho y ojo izquierdo respectivamente.



Gráfica 1. Gráfica con análisis de la AVMC por grupo en los ojos estudiados.



Gráfica 2. Gráfica que muestra el porcentaje de ojos estudiados con AVMC por grupo.

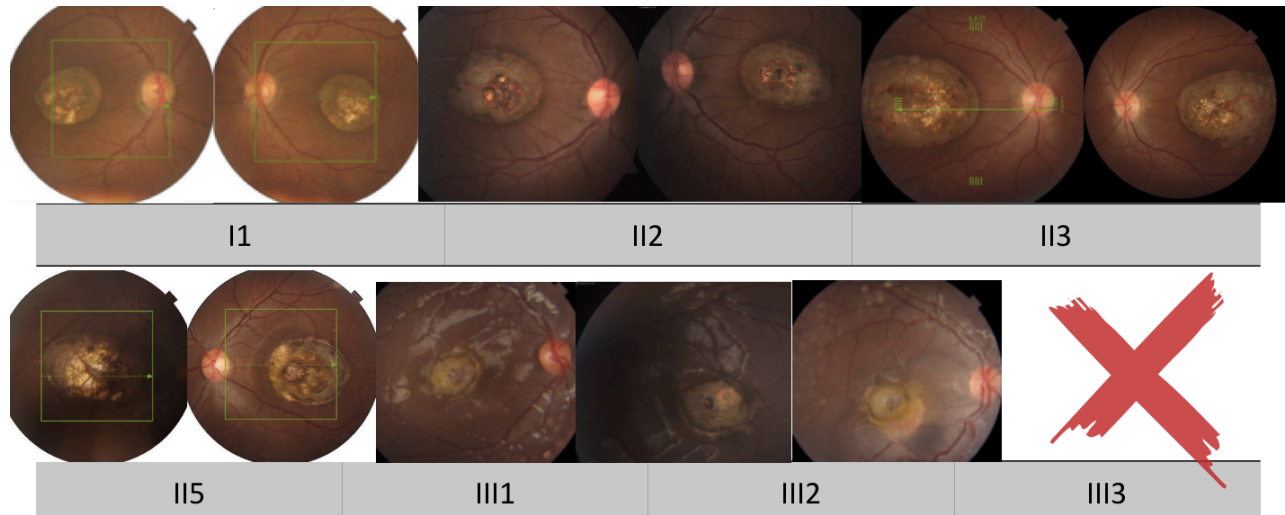


Imagen 1: Hallazgos en fondo de ojo de 6 de los 7 miembros de la familia en estudios. En el sujeto I1, III1, III2 (solo ojo derecho) y III3 (falta de cooperación para fotografía clínica y tomografía de coherencia óptica) se aprecia un grado 2 de la enfermedad según la clasificación de Gass. En los sujetos II2, II3, II5 grado 3 de la enfermedad.

Sujeto	Clasificación de Gass
I 1	Grado 2
II 2	Grado 3
II 3	Grado 3
II 5	Grado 3
III 1	Grado 2
III 2	Grado 2
III 3	Grado 2

Tabla 2: Muestra la clasificación de Gass según los hallazgos clínicos de los miembros de la familia afectados

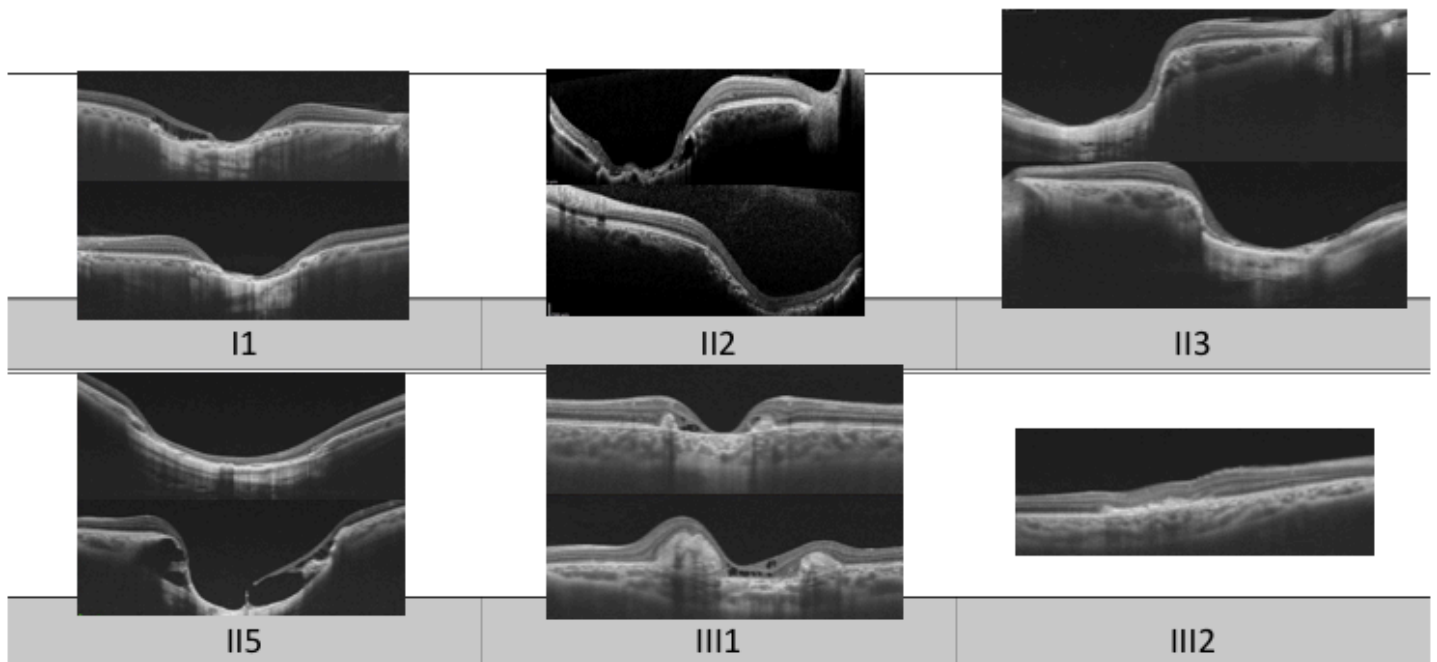
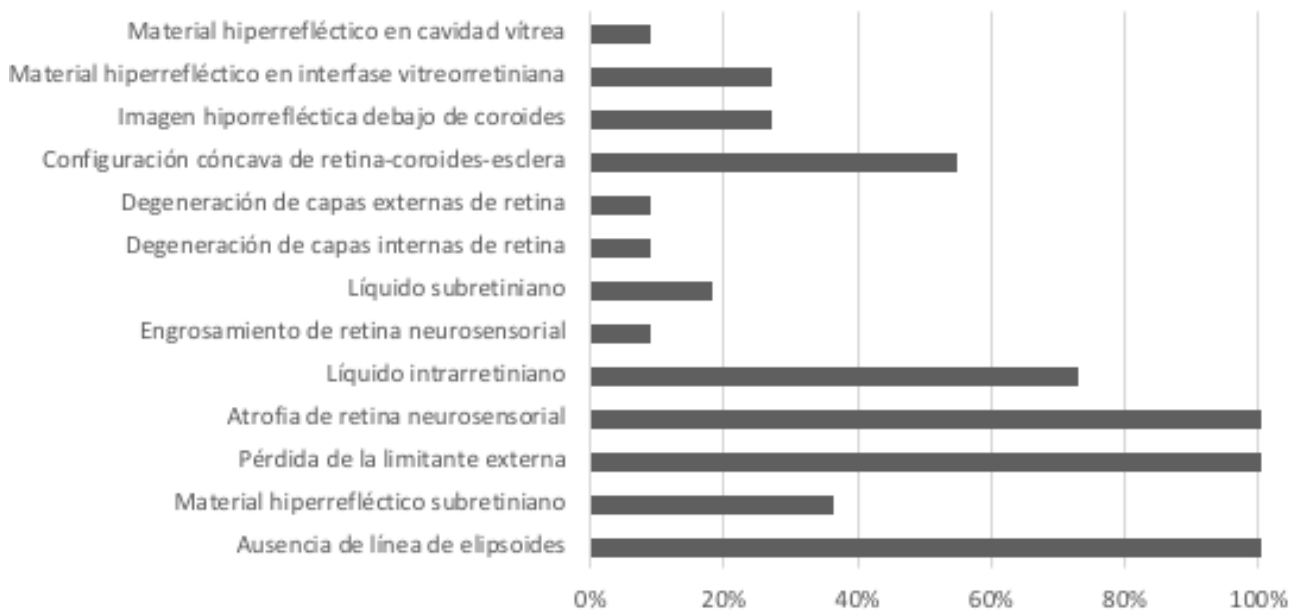


Imagen 2: hallazgos mediante tomografía de coherencia óptica de 6 de los 7 miembros incluidos en el estudio.

Hallazgos estructurales mediante tomografía de coherencia óptica



Gráfica 3: muestra el porcentaje de pacientes que presentaron los hallazgos estructurales mediante tomografía de coherencia óptica.

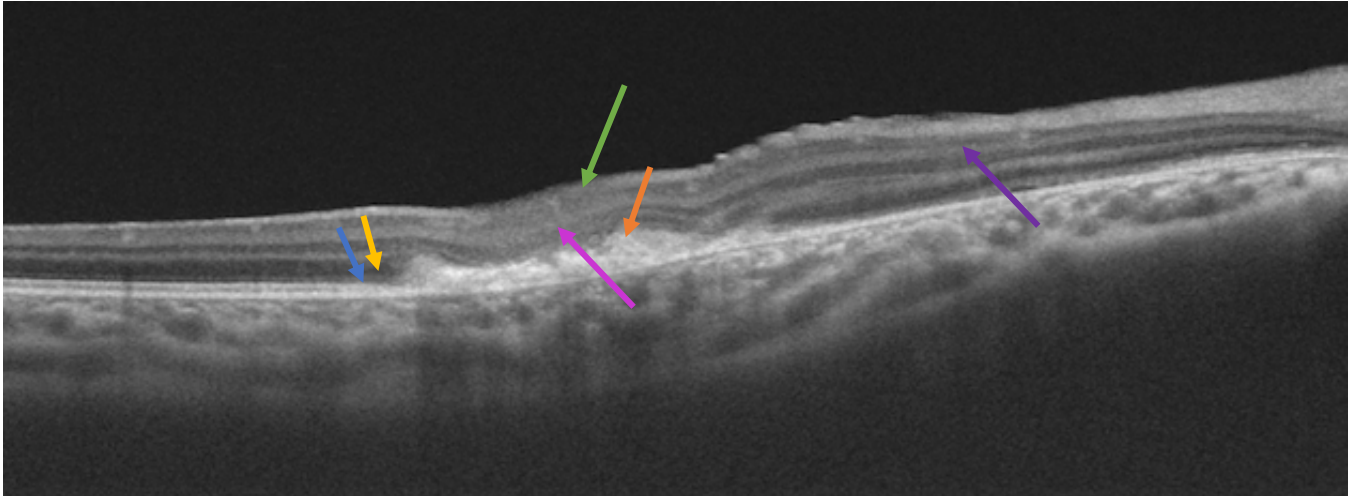


Imagen 3: Muestra hallazgos mediante tomografía de coherencia óptica. Flecha azul: pérdida de la línea de elipsoides. Flecha naranja: material hiperrefléctico subretiniano. Flecha amarilla: pérdida de la limitante externa. Flecha verde: engrosamiento de retina neurosensorial. Flecha morada: degeneración de capas internas de retina. Flecha rosa: degeneración de capas externas de retina.

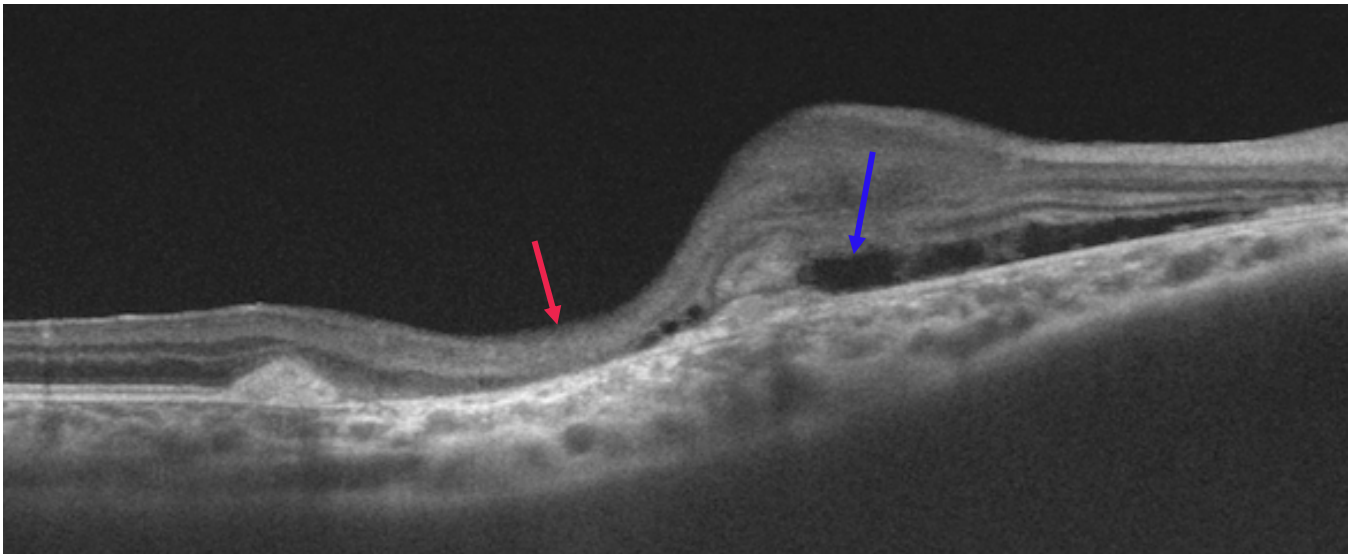


Imagen 4: Muestra hallazgos mediante tomografía de coherencia óptica. Flecha roja: atrofia de retina neurosensorial. Flecha azul: presencia de líquido subretiniano.

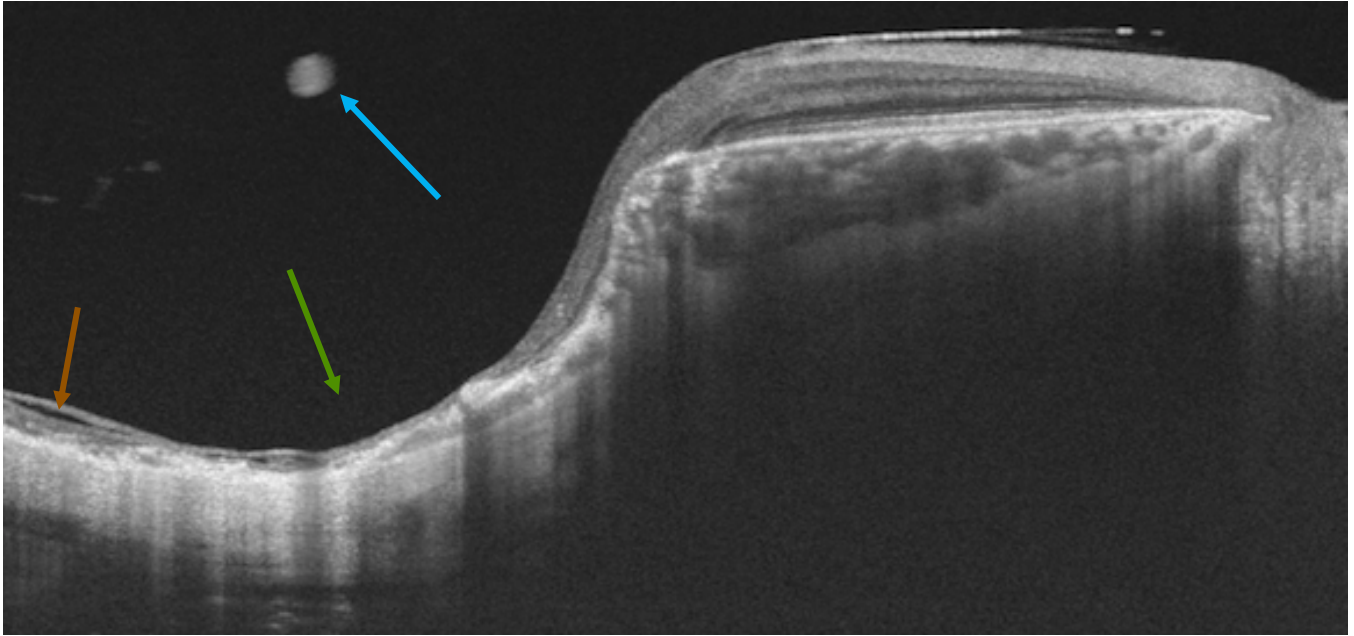


Imagen 5: Flecha café: presencia de líquido intrarretiniano. Flecha verde: configuración cóncava de retina-coroides-esclera. Flecha azul: material hiperrefléctico en cavidad vítrea.

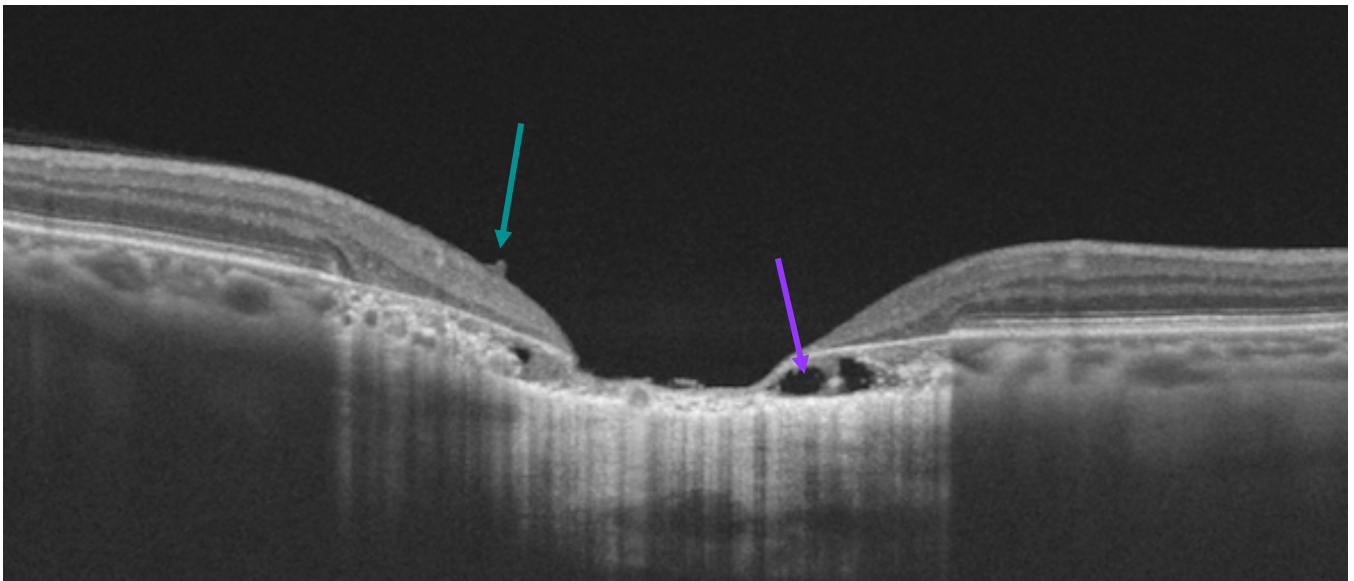
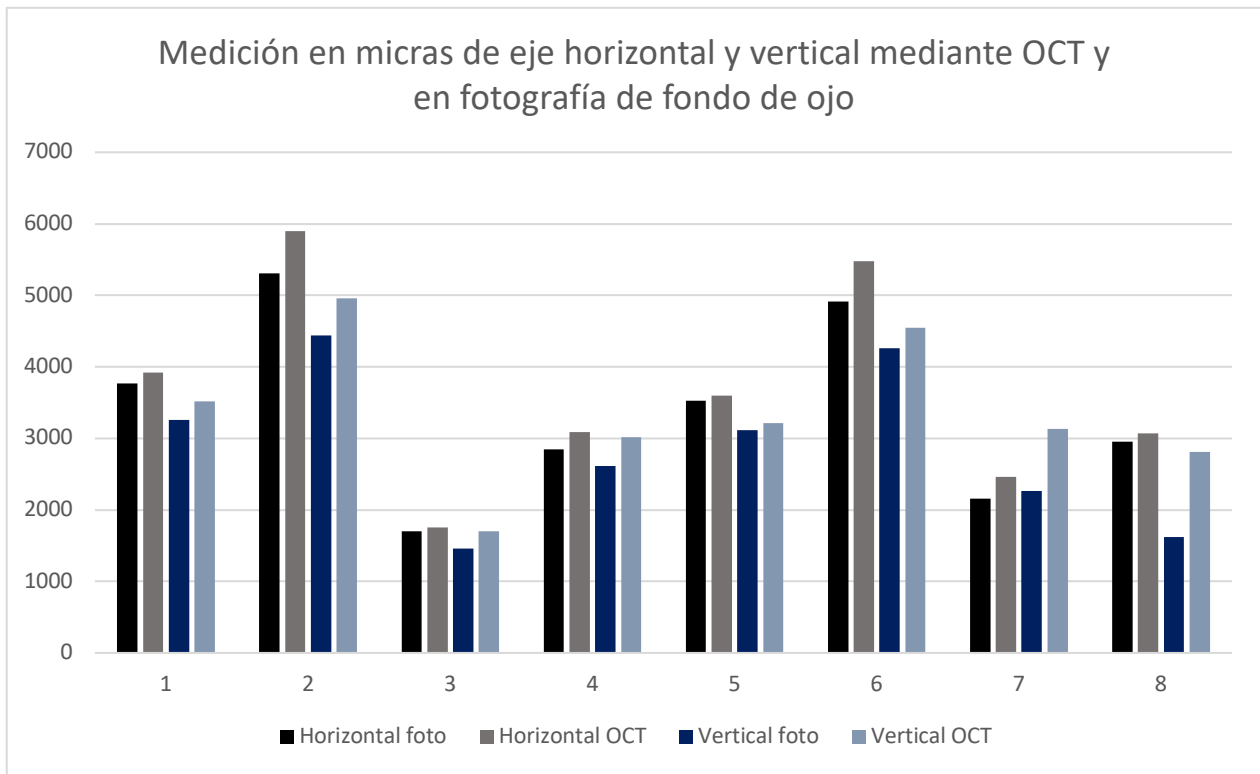


Imagen 6: Flecha verde: material hiperrefléctico en interfase vítreo-retiniana. Flecha morada: imagen hiporrefléctica debajo de coroides.



Gráfica 4: Muestra el tamaño de la lesión en micras en eje horizontal y vertical medido en el corte de OCT y en la fotografía de fondo de ojo.

14. Discusión y conclusiones

Discusión:

La distrofia macular Carolina del Norte es una patología poco frecuente, se han descrito algunas familias alrededor del mundo, la mayoría de ellas relacionadas a un mismo ancestro (efecto fundador) en Carolina del Norte, motivo por el cual la enfermedad fue denominada así. Esta enfermedad no ha sido descrita previamente en familias mexicanas.

La enfermedad fue reportada por primera vez por Lefler, Wadsworth y Sidbury, quienes describieron a los miembros de una sola familia grande que se había quedado en las montañas de Carolina del Norte a principios del siglo XIX. Desde los primeros estudios y reportes de diferentes autores se documentaron una amplia variedad de hallazgos fenotípicos de la enfermedad, lo que causó una importante confusión a cerca de la enfermedad. Los diferentes nombres con los que se le conoció a la enfermedad son atribuibles a esta amplia variedad de hallazgos fenotípicos. En las décadas desde que se mapeó el locus MCDR1, se han descrito muchas familias adicionales con distrofia macular Carolina del Norte, sin embargo de acuerdo a nuestro conocimiento esta es la primer familia mexicana con el diagnóstico de esta rara enfermedad.

Los hallazgos clínicos en cuanto a agudeza visual mejor corregida y apariencia en fondo de ojo son similares a los reportados previamente por otros autores como lo publicado por Leveille y colaboradores, quienes reportaron una familia de 9 miembros con “Degeneración coroidea y del epitelio pigmentado central”, en los reportes de las fotografías de fondo de ojo tienen una apariencia idéntica a la de los pacientes con distrofia macular Carolina del Norte. Los hallazgos clínicos en cuanto a agudeza visual mejor corregida en este grupo de pacientes es similar a lo encontrado en nuestro estudio, sin embargo en los miembros de esta familia se reportaron cambios drusenoides en la retina periférica, que difieren con los hallazgos en nuestro grupo de pacientes, en los cuales la retina periférica se encontró sin alteraciones.

Klein y Bresnick estudiaron una distrofia macular en 4 miembros de una familia compuesta de 14 sujetos con formas leves de la distrofia macular Carolina del Norte. De los 4 miembros estudiados, 3 presentaban buena agudeza visual, mientras que 1 presentó una baja visual aguda importante secundaria a una membrana neovascular a los 38 años de edad. En nuestro estudio ningún paciente presentó alguna complicación como membranas neovasculares que ocasionarán una baja visual aguda.

En cuanto a los hallazgos mediante tomografía de coherencia óptica Pichi y colaboradores hicieron un estudio en el cual se incluyeron 3 familias de 4 generaciones, en las cuales resultaron 12 miembros clínicamente afectados por la enfermedad, se estudiaron 6 ojos con grado 1 de la enfermedad, 8 ojos con grado 2 de la enfermedad y 10 ojos con grado 3 de la enfermedad. Todos los sujetos presentaron hallazgos en el fondo de ambos ojo simétricos, de manera similar a lo encontrado en nuestro grupo de pacientes. En nuestro grupo de pacientes ningún miembro afectado presentó un grado 1 de la enfermedad, por lo que no hay descripción de los hallazgos tomográficos en este tipo de pacientes.

Conclusiones:

- El estudio de los hallazgos clínicos y estructurales de esta familia nos permitió observar diferentes grados de la enfermedad que podrían corresponder a la historia natural de esta distrofia.
- Es vital realizar un seguimiento clínico de los miembros de esta familia afectados con la enfermedad para una mejor comprensión de la evolución de esta condición.
- Los hallazgos estructurales mediante tomografía de coherencia óptica demostraron que en todos los casos estudiados los hallazgos clínicos y estructurales fueron simétricos entre ambos ojos.
- Las mediciones de la lesión demostraron que la lesión estructural mediante OCT es mayor en todos los casos comparado con la medición en la fotografía de fondo de ojo, por lo que podemos concluir que es necesario realizar estudios estructurales en este tipo de pacientes para conocer de manera precisa la extensión de la lesión.

15. Bibliografía

1. North Carolina Macular Dystrophy: clinical features, genealogy, and genetic linkage analysis. Transactions of the American Ophthalmological Society. 1998; 96: 925–961
2. Kent W. Small, M.D., Adam P. DeLuca, Ph.D., S. Scott Whitmore, Ph.D., Thomas, Rosenberg, M.D., Rosemary Silva-Garcia, M.D., Nitin Udar, Ph.D., Bernard Puech, M.D., Charles A. Garcia, M.D., Thomas A. Rice, M.D., Gerald A. Fishman, M.D., Elise Héon, M.D., James C. Folk, M.D., Luan M. Streb, B.A., Christine M. Haas, B.A., Luke A. Wiley, Ph.D., Todd E. Scheetz, Ph.D., John H. Fingert, M.D., Ph.D., Robert F. Mullins, Ph.D., Budd A. Tucker, Ph.D., and Edwin M. Stone, M.D., Ph.D. North Carolina Macular Dystrophy is caused by dysregulation of the retinal transcription factor PRDM13 Ophthalmology. 2016 January ; 123(1): 9–18.
3. Lefler WH, Wadsworth JA, Sidbury JB., Jr Hereditary macular degeneration and amino-aciduria. *Am J Ophthalmol.* 1971 Jan;71(1 Pt 2):224–230.
4. Frank HR, Landers MB, 3rd, Williams RJ, Sidbury JB. A new dominant progressive foveal dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 1974 Dec;78(6):903–916.
5. Hermsen VM, Judisch GF. Central areolar pigment epithelial dystrophy. *Ophthalmologica.* 1984;189(1-2):69–72.
6. Fetkenhour CL, Gurney N, Dobbie JG, Choromokos E. Central areolar pigment epithelial dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 1976 Jun;81(6):745–753.
7. Leveille AS, Morse PH, Kiernan JP. Autosomal dominant central pigment epithelial and choroidal degeneration. *Ophthalmology.* 1982 Dec;89(12):1407–1413.
8. Klein R, Bresnick G. An inherited central retinal pigment epithelial dystrophy. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1982;18(6):281–296.
9. Gass JD. A clinicopathologic study of a peculiar foveomacular dystrophy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1974; 72:139-56.
10. Fog CK, Galli GG, Lund AH. PRDM proteins: important players in differentiation and disease. *Bioessays* 2012; 34:50-60.
11. Watanabe S, Sanuki R, Sugita Y, Imai W, Yamazaki R, Kozuka T, Ohsuga M, Furukawa T. Prdm13 regulates subtype specification of retinal amacrine interneurons and modulates visual sensitivity. *J Neurosci.* 2015;35:8004–20.
12. Sara J. Bowne, Lori S. Sullivan, Dianna K. Wheaton, Kirsten G. Locke, Kaylie D. Jones, Daniel C. Koboldt, Robert S. Fulton, Richard K. Wilson, Susan H. Blanton, David G. Birch, Stephen P. Daiger. North Carolina macular dystrophy (MCDR1) caused by a novel tandem duplication of the PRDM13 gene. *Molecular Vision* 2016; 22:1239-1247
13. Thumann G, Hinton DR. Cell biology of the retinal pigment epithelium. In: Ryan SJ, ed. *Retina. 3rd ed. St. Louis, MO: Mosby; 2001: 104.*
14. Zhao S, Overbeek PA. Regulation of choroid development by the retinal pigment epithelium. *Mol Vis.* 2001;7:277-282.
15. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science.* 1991;254:1178–81.
16. Francesco Pichi, Mariachiara Morara, Chiara Veronese, Paolo Nucci, Antonio P. Ciardella. Multimodal imaging in hereditary retinal diseases. *Journal of Ophthalmology.* 2013; 2013: 634351.