

ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

www.elsevier.es/ofthalmologia



Artículo original

Imágenes funduscópicas con autofluorescencia en pacientes con pseudoxantoma elástico

M.J. Morillo^{a,*}, J. Mora^a, A. Soler^a, J.M. García-Campos^a, I. García-Fernández^b,
P. Sánchez^c y P. Valdivieso^c

^a Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

^b Departamento de Fisiología Humana, Universidad de Málaga, Málaga, España

^c Departamento de Medicina Interna y Dermatología, Universidad de Málaga, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de julio de 2010

Aceptado el 10 de noviembre de 2010

Palabras clave:

Autofluorescencia

Pseudoxantoma elástico

Estrías angioides

R E S U M E N

Propósito: Evaluar las lesiones funduscópicas con autofluorescencia en pacientes diagnosticados de pseudoxantoma elástico (PSX).

Material y método: Se realizó un estudio prospectivo de 9 pacientes (18 ojos), en seguimiento por la unidad de PSX de nuestro hospital, que presentaban dolencia ocular. Evaluamos mejor agudeza visual corregida (MAVC), fotografía en color y con autofluorescencia (FA), así como angiografía fluoresceínica (AFG) en los casos que presentaban neovascularización coroidea (NVC).

Resultados: De los 9 pacientes, 7 eran mujeres y 2 hombres. Edad media de 40,5 +/- 14, MAVC desde la 1 a 0,01 (media = 0,65 +/- 0,4). Todos los pacientes (18 ojos) presentaban lesiones del PSX: estrías angioides (EA) en 18 (100%), fondo en «piel de naranja» en 16 (87,5%) y placas fibrogliales pigmentadas en 5 ojos (31,5%). Observamos diferentes patrones de hipofluorescencias (atrofia de epitelio pigmentario), dos que se corresponderían a EA (líneas anfractuosas con moteado hiperautofluorescente en su seno y bordes, o bien bandas con lesiones lobuladas en su seno e hiperautofluorescencia en sus bordes) y por último grandes placas hipofluorescentes, de mayor tamaño que las observadas funduscópicamente.

Conclusiones: La autofluorescencia en los pacientes con PSX es un método fácil para valorar el grado de afectación funduscópica inicial y su posterior evolución. La gran afectación del epitelio pigmentario retiniano (EPR), que hemos observado, nos sugiere el importante papel que juega este, en la fisiopatología de esta enfermedad.

© 2010 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dramorillo@hotmail.com (M.J. Morillo).

0365-6691/\$ – see front matter © 2010 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.ofal.2010.11.019

Retinal autofluorescence imaging in patients with pseudoxanthoma elasticum

A B S T R A C T

Keywords:

Autofluorescence
Pseudoxanthoma elasticum
Angioid streaks

Purpose: To evaluate the autofluorescence findings in patients diagnosed with pseudoxanthoma elasticum.

Material and methods: A prospective study was conducted on 18 eyes of 9 patients who had ocular pathology and followed up in the pseudoxanthoma elasticum (PSX) unit of our hospital. We evaluated the best corrected visual acuity (BCVA), colour and autofluorescence photography (AF), and fluorescein angiography (FA) in patients with choroidal neovascularization. **Results:** Of the 9 patients, 7 were women and 2 were men. The mean age was 40 +/- 14 years. The BCVA ranged from 1 to 0.01 (Mean 0.65 +/- 0.4).

All patients showed PSX injuries. Angioid streaks (AS) 18 (100%), peau d'orange 16 (87.5%) and pigmented fibrotic plates 5 (31.5%). We observed different hypoautofluorescence patterns (RPE atrophy), of which 2 of them were AS patterns (irregular lines with hyperautofluorescence speckled in its interior and edges, or bands with lobulated lesions inside and hyperautofluorescence at the edges), and finally widespread areas of hypoautofluorescence, larger than observed by ophthalmoscope.

Conclusions: Autofluorescence in patients with PSX is an easy method to evaluate the initial level of ophthalmoscopic involvement and its subsequent progression. The extensive changes in the retinal pigment epithelium (RPE) suggests the important role of this in the physiopathology of the disease.

© 2010 Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El pseudoxantoma elástico (PXE) o síndrome de Gronblad-Stranberg es una rara enfermedad hereditaria multisistémica, caracterizada por calcificación y fragmentación progresiva de las fibras elásticas del tejido conectivo blando. Los pacientes desarrollan típicas manifestaciones dérmicas, oftalmológicas y cardiovasculares. Existe variabilidad en las mutaciones genéticas y una amplia variedad fenotípica inter e intrafamiliar, por lo que es importante su diagnóstico precoz para minimizar los riesgos de complicaciones sistémicas¹⁻⁴.

Su prevalencia se estima en 1 de 25.000-100.000, con incidencia de 2:1 a favor del sexo femenino. Su herencia es autosómica recesiva (AR), encontrándose casos de pseudodominancia¹⁻⁴.

La enfermedad es debida a mutaciones en el gen *ABCC6* del cromosoma 16p13.1, que codifica un transportador de la familia de las *multidrug resistant protein* (MRP-6), implicada en la extrusión celular de moléculas, hidrolizando ATP¹⁻⁴.

Las manifestaciones oculares son muy frecuentes. Incluyen cambios pigmentarios en «piel de naranja», drusas del nervio óptico, cuerpos cristalinos, distrofias en patrón. Las lesiones más típicas y frecuentes (85% de los pacientes con PXE las presentan) son las estrías angioides (EA). Las EA pueden mantenerse estables o complicarse, desarrollando neovascularización coroidea (NVC), la cual afecta al 72-86% de estos pacientes²⁻⁵.

Las fotografías de fondo con autofluorescencia (FA) es un nuevo método de imagen fácil y no invasivo que permite realizar un mapa topográfico de la distribución del pigmento lipofuscina en el epitelio pigmentario retiniano (EPR), así como de otros fluoróscoros que pueden aparecer en otras dolencias que afecten a la retina externa o al espacio subretiniano.

La excesiva acumulación de gránulos de lipofuscina en los lisosomas del EPR representa una vía descendente en la patogénesis de muchas enfermedades, de ahí la utilidad de esta técnica para poder entender mejor los mecanismos fisiológicos, diagnóstico, correlación fenotipo-genotipo, marcadores predictivos de la progresión de la enfermedad, así como monitorizar futuras terapias^{4,6,7}.

Material y método

Estudio prospectivo de 9 pacientes (18 ojos) diagnosticados de PSX, seguidos por la Unidad de Pseudoxantoma (considerada como «enfermedades raras») que existe en nuestro hospital, compuesta por Medicina Interna, Dermatología, Fisiología y Oftalmología.

Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de PSX que presentaban enfermedad ocular. Se consideraron edad, sexo, años de seguimiento tras el diagnóstico, así como la presencia de afectación sistémica.

El examen oftalmológico incluyó: mejor agudeza visual corregida (MAVC), medida con el optotipo de Snellen. Retinografías en color y con autofluorescencia, así como angiografías fluoresceínicas en los casos en los que sospechábamos NVC.

Al retinógrafo utilizado de la casa Topcon, modelo TRC-50DX, se le acopló una cámara digital CCD (Kodak Megaplug II 1,4i/10 bit), para realizar las FA. Estas cámaras deben trabajar con su máxima ganancia y potencia del flash.

Resultados

De los 9 pacientes, 7 eran mujeres y 2 varones, con edades comprendidas entre los 26 y 63 años (media = 40,5 +/- 14). Su

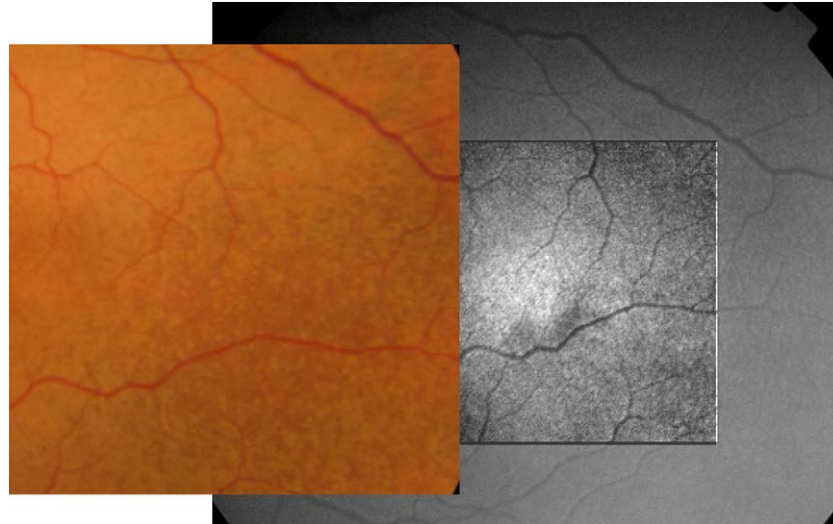


Figura 1 – Fondo en «piel de naranja» (moteado marronaceo a la funduscopia e autofluorescencia tenue a la FA).

MAVC osciló entre la 1 y 0,01. (Media=0,65 +/- 0,4). Todos nuestros pacientes presentaban alteraciones oculares, premisa para la inclusión en este estudio.

Se valoró la autofluorescencia de cada lesión funduscópica por separado: fondo en «piel de naranja», EA, cuerpos cristaloides y coloides, drusas del nervio óptico, asociación a distrofias retinianas «en patrón» y por último el desarrollo de NVC.

El fondo en «piel de naranja» lo presentaban 16 ojos (87,5%) de los casos y se definía como un pequeño moteado granular, con similar traducción en la funduscopia y angiografía fluoresceínica (fig. 1). Los 2 ojos restantes (12,5%) presentaban grandes placas atróficas, que imposibilitaba observarlo, si existía.

En un ojo (6,25%), identificamos drusas del nervio óptico, la FA nos confirmó lo que ya habíamos visto por funduscopia (fig. 2).

Los cuerpos cristaloides y coloides son pequeñas lesiones redondeadas subretinianas peripapilares y periféricas. Las encontramos en 2 ojos (12,5%) y en la FA se comportaron como hipoautofluorescentes, bordeadas de hiperautofluorescencia tenue (cuerpos cristaloides); o bien hiperautofluorescentes (cuerpos coloides) (figs. 3 and 4 figs. 3 y 4).

Un solo ojo (6,25%) de un paciente, presentó una distrofia retiniana «en patrón» de tipo reticular. Se comportó a la FA (enrejado hiperautofluorescente, bordeado de hipoautofluorescencia), como el negativo de la AFG (fig. 5).

Las lesiones más típicas, pero no patognomónicas del PSX, son las EA. Aparecían en el 100% de nuestros casos. La FA reflejó lesiones lineales anfractuosas hipoautofluorescentes (atrofia de EPR), con granulado hiperautofluorescente en su lecho e hiperautofluorescencia difusa bordeándolas, (fenómeno paraestrías), debidas a un EPR cargado de lipofuscina (figs. 6 y 7).

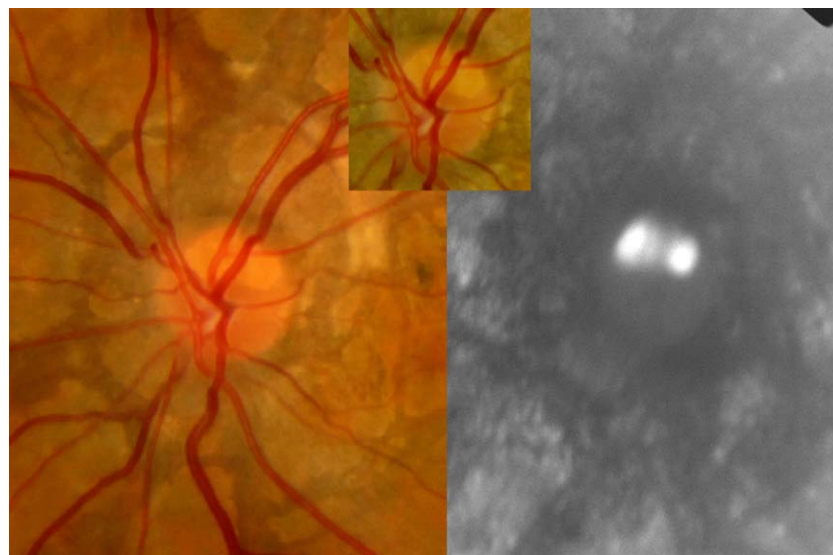


Figura 2 – Drusas del nervio óptico. Hiperautofluorescencia intensa.

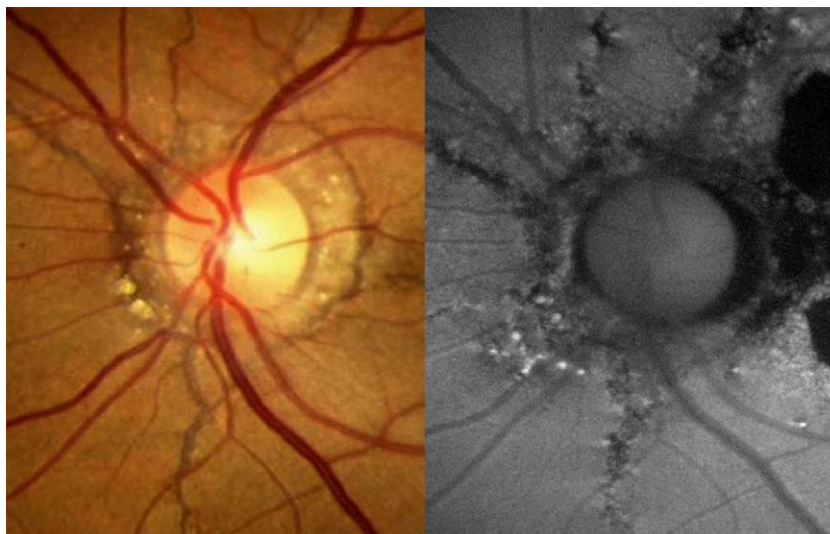


Figura 3 - Cuerpos coloides peripapilares. Se observan mayor número que por funduscopía. Se comportan hiperautofluorescentes, bordeados de hypoautofluorescencia.

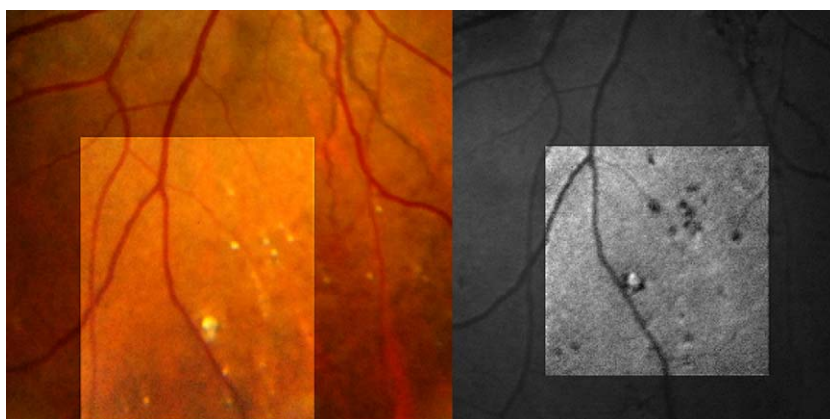


Figura 4 - Cuerpos cristalinos (hypoautofluorescentes). Imagen en estela de cometa.

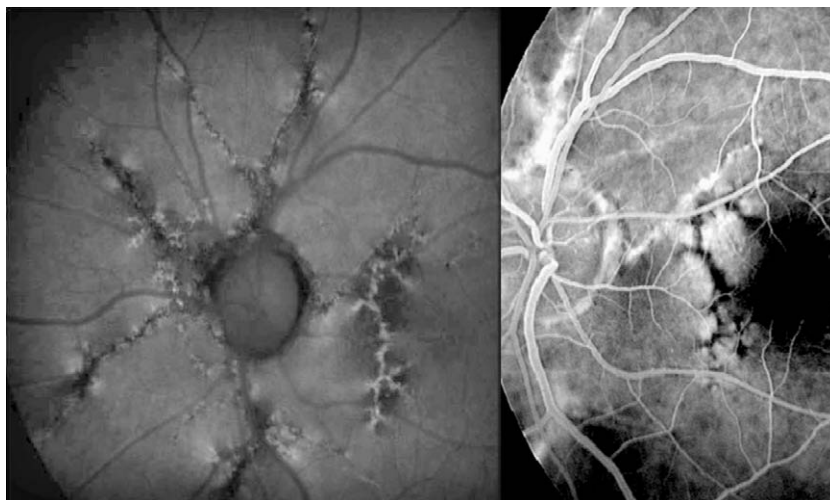


Figura 5 - Distrofia «en patrón» reticular. Lesiones reticulares hiperautofluorescentes, bordeadas de área hypoautofluorescente. La AFG se comporta como negativo.

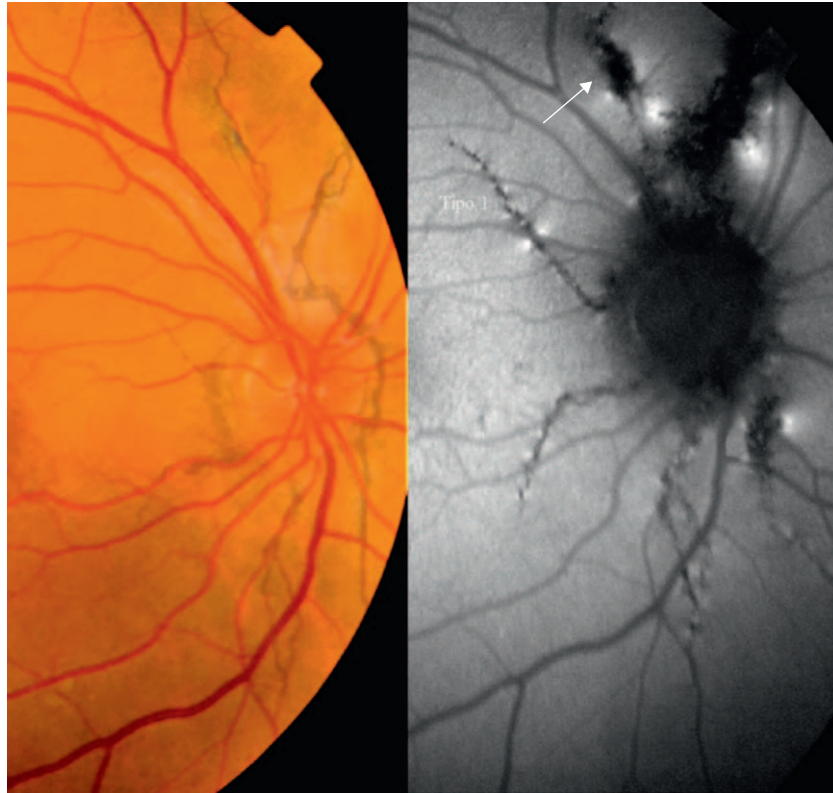


Figura 6 – Lesiones lineales hipoFA. Lesiones lobulares hipoFA en el trayecto de la EA.

De los 18 ojos, 5 presentaban grandes placas gliótico-atróficas en polo posterior. Tres (18,7%) presentaron NVC, que habían sido tratadas con anterioridad en nuestro Servicio, 2 ojos con terapia fotodinámica (TFD) y uno con inyecciones intravítreas de anti-VEGF (ranibizumab) (fig. 8). Un paciente (2 ojos), había sido tratado con láser argón en otro centro hacía 10 años.

Discusión

Con este trabajo pretendemos hacer en primer lugar un estudio descriptivo y comparativo de las lesiones funduscópicas,

mediante fotografías en color, con autofluorescencia y angiografías fluoresceínicas de los pacientes diagnosticados de PSX.

El moteado marronaceo (fondo en «piel de naranja»), se observa en media periferia, más frecuentemente temporal a fovea y son las primeras lesiones en aparecer. Se muestra como un moteado hipofluorescente, bordeado de hiperfluorescencia a la AFG (explicable como enfermedad coroidea, o bien por bloqueo de un EPR denso cargado de pigmento), mientras que a la FA, las lesiones muestran un patrón moteado ligeramente autofluorescente sin correlación topográfica clara con la funduscopia. Las pruebas electrofisiológicas muestran normalidad²⁻¹⁴.

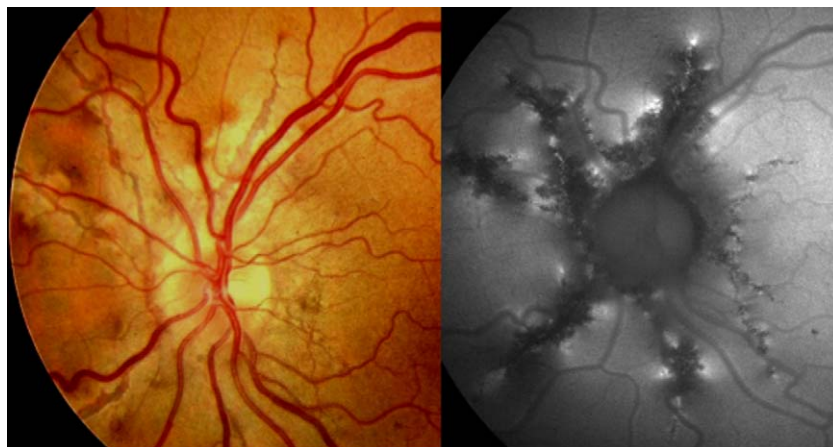


Figura 7 – Lesiones hipoFA mal definidas y de mayor extensión que las observadas en la funduscopia. Fenómeno de paraestrías.



Figura 8 – NVC tratada con TFD. Gran placa hipoFA.

En uno de nuestros pacientes, observamos drusas del nervio óptico, descritas con una frecuencia del 5% en los pacientes con PSX²⁻⁴. A la FA se mostraron con una hiperautofluorescencia intensa, observándose con más facilidad que a la funduscopia. Algunos autores la visualizan con FA, en casos no detectados a la funduscopia⁶⁻¹⁴. Este no fue nuestro caso.

Se describen cuerpos coloides y cristaloides peripapilares y periféricos. A la FA observamos dos comportamientos diferentes, unos como si fueran drusas cristaloides (hipoautofluorescentes bordeadas de halo hiperautofluorescente), y otros son hiperautofluorescentes intensos (similares a las drusas del disco óptico). Estas lesiones se extienden a periferia dando una imagen en «estela de cometa»^{2-4,6-9}. Shiraki et al nos hacen reflexionar sobre el material acumulado en los cuerpos coloides, de una hiperautofluorescencia intensa, más similar a las encontradas en las distrofias retinianas, que a las drusas en el curso de una degeneración macular asociada a la edad (DMAE)¹⁰.

El PSX se asocia a distrofias retinianas «en patrón» en un 10-15% de los casos. Los patrones más frecuentes son el fondo pulverulento y el reticular. Agarwal et al¹¹ encuentran una alta incidencia de distrofias: 73% (22 pacientes). Nuestra incidencia (6,25%), al igual que Finder et al (10%), es inferior⁸. Pensamos que las grandes placas fibrogiales que presentan algunos pacientes en el polo posterior, podrían ocultar estas lesiones. El paciente que presentaba la distrofia en patrón reticular en nuestro trabajo, tenía una gran placa gliótica pigmentada en el otro ojo, secundaria a una NVC tratada con inyecciones intravítreas de anti-VEGF. Se postula la mayor y rápida progresión a desarrollar NVC en los pacientes que presentan distrofias retinianas en patrón, basándose en una variedad genotípica del PSX⁸⁻¹¹.

Las estrías angioides se describen como líneas irregulares de color anaranjado, rojo oscuro o marrón, radiales, que se extienden desde el área peripapilar, por ser en este punto donde la musculatura ocular extrínseca ejerce mayor tracción, a la periferia. Su coloración depende de las características pigmentarias de la coroides, que comienza a visualizarse con el adelgazamiento del EPR, sobre los defectos lineales de la

membrana de Bruch. Suelen aparecer en la 2.^a-3.^a década de la vida²⁻⁴.

Nosotros observamos que las EA muestran diferentes patrones de FA: 1) Las EA bien definidas a la funduscopia, aparecían como líneas anfractuosas hipoautofluorescentes con lesiones redondeadas pequeñas hiperautofluorescentes en su trayecto, que se corresponden con células de EPR cargadas de lipofuscina. 2) Las EA bordeadas de un lecho atrófico y con manchas rojizas pares en sus bordes, a la FA se muestran como bandas hipoautofluorescentes, a veces con imágenes ovaladas en su curso y pequeños puntos o áreas hiperautofluorescentes en su lecho o bordes (fenómeno paraestría). Este fenómeno puede resultar de la proliferación de células del EPR (cargadas de lipofuscina u otros materiales fluorosforos). Las lesiones se muestran siempre más extensas con FA, que a la funduscopia.

Sawa et al⁹ describen tres patrones de hipoautofluorescencia por atrofia del EPR (grietas, áreas multilobulares y regiones amplias pobremente definidas). Nosotros pensamos al valorar nuestros casos, que estos patrones son evolutivos de la enfermedad, ya que las grandes placas que ellos describen las observamos en casos avanzados, que han presentado NVC tratadas o no, evolucionando a cicatrices fibrogiales con grandes acúmulos de pigmento. Sí es verdad, que estas lesiones terminales a la FA son más extensas, haciéndonos pensar que siguen un crecimiento progresivo en el tiempo⁸⁻¹⁴. Basándonos en el trabajo de Schmitz-Valckenberg et al en el que relacionan la hiperautofluorescencia en los márgenes de la atrofia geográfica en la DMAE, con la mayor incidencia de crecimiento de la misma, podríamos pensar que las bandas hiperautofluorescentes (fenómeno paraestría) y la hiperautofluorescencia que bordea las placas extensas atróficas maculares, predecirían la evolución de la enfermedad¹⁵.

La agresividad incrementada de las NVC, estarían relacionadas con las EA (líneas de fractura de la membrana de Bruch), que facilita la invasión de vasos coroideos. Los cambios atróficos del EPR, observados con la FA, podrían hacernos pensar que también el EPR juega un papel importante en el comportamiento de la enfermedad, con un mayor riesgo, agresividad y

posterior cicatrización de las NVC^{4,5,8-10}. Excepto los 3 pacientes que habían presentado NVC, los 6 restantes eran jóvenes y su enfermedad estaba iniciándose.

El gen responsable del PSX (ABCC6) codifica la proteína MPR6, miembro de la familia ABC de transportadores de membrana. Aunque la función fisiológica del MPR6 es aún desconocida, en la actualidad existen dos hipótesis que intentan explicar la variabilidad fenotípica del PSX: «la hipótesis metabólica» sugiere que la falta de MPR6 hace que los hepatocitos no liberen sustancias esenciales para prevenir la mineralización ectópica y aberrante. Y la «hipótesis celular PSX» postula que la inactividad de la MPR6 produce anomalías en la célula de los tejidos afectados de PSX, tales como los fibroblastos dérmicos¹⁶⁻¹⁸.

La mayoría de sus alteraciones se atribuye a la degeneración de las fibras elásticas, que conlleva su progresiva mineralización y fragmentación. Otros estudios demuestran afectación severa de los componentes de la matriz extracelular (colágeno, proteoglicanos, fibroblastos...)¹⁹.

Gheduzzi et al estudian histológicamente los ojos de dos cadáveres que presentaban PSX. Observan que la membrana de Bruch estaba siempre muy alterada y casi completamente calcificada. Abundantes fibras de colágeno y elastina se encontraron en todas las capas de la coroides y pared de los vasos²⁰.

Aunque el transportador MPR6 parece que no se expresa en ninguna célula ocular, no se puede asegurar con certeza. Estudios histológicos realizados en ratones mutados observan un material denso calcificado en la lámina elástica de la membrana de Bruch, similar a los encontrados en humanos con DMAE²¹. Como sabemos, con el envejecimiento la digestión de los segmentos externos de los fotorreceptores por el EPR se altera, acumulándose productos de desechos (depósitos laminares basales –membrana plasmática y basal del EPR y depósitos lineales basales –membrana basal del EPR y lámina interna de la membrana de Bruch).

Aunque cada día cobra más relevancia la hipótesis metabólica, basada en estudios «in vitro» y en ratones mutados. Podríamos pensar que las dos hipótesis son válidas para la patogénesis de las lesiones oculares: la «vía metabólica», conllevaría una calcificación aberrante, con el consiguiente deterioro de las células del EPR. O bien, en la «vía PSX-celular», la inactividad del MPR6 podría también expresarse al igual que en el hígado y riñón, en las células del EPR, alterándose su función. Así estas células no podrían evacuar sus productos de desecho, acumulándose en su interior hasta su destrucción, o eliminarían sustancias implicadas en la calcificación de la membrana de Bruch. Esto sería similar a la patogénesis de la enfermedad de Stargardt (acúmulo de un material lipofusina-like en el EPR), en la que también el gen defectuoso ABCA4 está codificado por un transportador de proteínas^{8,10,22}.

Concluimos diciendo que la FA es un método fácil para el diagnóstico y seguimiento de esta enfermedad, observando la gran afectación del EPR. Los estudios posteriores con mayor número de pacientes y tiempo de evolución nos ayudarán a confirmar estas hipótesis; si hay fenotipos distintos de PSX, que se relacionen más con el desarrollo de NVC y su evolución visual y si el EPR juega un papel principal en la fisiopatología de esta enfermedad. (fig. 8)

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Laube S, Moss C. Pseudoxanthoma elasticum. Arch Dis Child. 2005;90:754-6.
2. Gass JD. *Stereoscopic atlas of macular diseases; diagnosis and treatment*. ed. 4. CV Mosby: St. Louis; 1997. p. 118-25.
3. Deutman AF, Hoyng CB. Macular dystrophies. En: Ryan SJ, editor. Retina. Mosby: St. Louis; 2001. p. 1242-4.
4. Finger R, Issa P, Ladewig M, Götting C, Szliska C, Scholl HP, et al. Pseudoxanthoma elasticum: genetics, clinical manifestations and therapeutic approaches. Surv Ophthalmol. 2009;54:272-85.
5. Bhatnagar P, Freund KB, Spaide RF, Klancnik Jr JM, Cooney MJ, Ho I, et al. Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in pseudoxanthoma elasticum. Retina. 2007 Sep;27:897-902.
6. Schmitz-Valckenberg S, Holz F, Bird A, Spaide R. Fundus Autofluorescence Imaging: Review and perspectives. Retina. 2008;28:385-409.
7. Capella MJ, Elizalde J. Autofluorescencia y patología macular. An Inst Barraquer. 2008;37:35-73.
8. Finger R, Issa P, Ladewig M, Götting C, Holz F, Scholl H. Fundus autofluorescence in pseudoxanthoma elasticum. Retina. 2009;29:1496-505.
9. Sawa M, Ober M, Freund KB, Spaide RF. Fundus autofluorescence in patients with pseudoxanthoma elasticum. Ophthalmology. 2006;113:814-20.
10. Shiraki K, Kohno T, Moriwaki M, Yanagihara N. Fundus autofluorescence in patients with pseudoxanthoma elasticum. International Ophthalmology. 2001;24:243-8.
11. Agarwal A, Patel P, Adkins T, Gass JD. Spectrum of pattern dystrophy in pseudoxanthoma elasticum. Arch Ophthalmol. 2005;123:923-8.
12. Querques G, Noci N. Fundus autofluorescence. Ophthalmology. 2007;114:1233.
13. Arvas S, Akar S, Yolar M, Yetik H, Kizilkaya M, Ozkan S. Optical coherence tomography (OCT) and angiography in patients with angioid streaks. Eur J Ophthalmol. 2002;12:473-81.
14. Issa P, Finger R, Goffing C, Hendig D, Holz FG, Scholl HP. Centrifugal fundus abnormalities in pseudoxanthoma elasticum. Ophthalmology. 2009;117:1406-14.
15. Schmitz-Valckenberg S, Fleckenstein M, Scholl H, Holz F. Fundus autofluorescence and progression of age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol. 2009;54:96-117.
16. Uitto J, Jiang Q. Pseudoxanthoma elasticum-like phenotypes: more diseases than one. J Investigative Dermatol. 2007;127:507-10.
17. Jiang Q, Endo M, Dibra F, Wang K, Uitto J. Pseudoxanthoma elasticum is a metabolic disease. J Investigative Dermatol. 2009;129:348-54.
18. Marchione R, Kim N, Kirsner S. Pseudoxanthoma elasticum: new insights. J Investigative Dermatol. 2009;129:258-63.
19. Le Saux O, Bunda S, VanWart C, Douet V, Got L, Martin L, et al. Serum factors from pseudoxanthoma elasticum patients alter elastic formation in vitro. J Investigative Dermatol. 2006;126:1497-505.

-
20. Gheduzzi D, Sammarco R, Quaglino D, Bercovitch L, Terry S, Taylor W, et al. Extracutaneous ultrastructural alterations in pseudoxanthoma elasticum. *Ultrastructural Pathology*. 2003;27:375-84.
 21. Gorgels T, Hu X, Scheffer G, van der Wal AC, Toonstra J, de Jong PT, et al. Disruption of ABCC6 in the mouse: novel insight in the pathogenesis of pseudoxanthoma elasticum. *Human Molecular Genetics*. 2005;14:1763-73.
 22. Kellner S, Kellner U, Webwe B, Fiebig B, Weinitz S, Ruether K. Lipofiscin and melanin related fundus autofluorescence in patients with ABCA4-associated retinal dystrophies. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:895-902.