

TESIS DOCTORAL

**APORTACIÓN DE LAS TÉCNICAS DE
IMAGEN OFTALMOLÓGICAS AL
ESTUDIO DEL PSEUDOXANTOMA
ELÁSTICO**

TANIA HIDALGO DÍAZ

**Director: Prof. Dr. JOSÉ MANUEL GARCÍA CAMPOS
Codirectora: Dra. MARIA JOSÉ MORILLO SANCHEZ**

**Programa de Doctorado:
Radiología y Medicina Física, Oftalmología y Otorrinolaringología.
Centro de Investigaciones Medico-Sanitarias. Área de Oftalmobiología.
Facultad de Medicina de Málaga.**




UNIVERSIDAD DE MÁLAGA JULIO 2017



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Tania Hidalgo Díaz

 <http://orcid.org/0000-0001-5331-7480>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

TESIS DOCTORAL

**APORTACIÓN DE LAS TÉCNICAS DE
IMAGEN OFTALMOLÓGICAS AL
ESTUDIO DEL PSEUDOXANTOMA
ELÁSTICO**

TANIA HIDALGO DÍAZ

Director: Prof. Dr. JOSÉ MANUEL GARCÍA CAMPOS
Codirectora: Dra. MARIA JOSÉ MORILLO SANCHEZ

Programa de Doctorado:

Radiología y Medicina Física, Oftalmología y Otorrinolaringología.
Centro de Investigaciones Medico-Sanitarias. Área de Oftalmobiología.
Facultad de Medicina de Málaga.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

JULIO 2017

El Prof. Dr. J.M. García Campos, Catedrático de Oftalmología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga, Jefe de Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga y la Dra. M.J. Morillo Sánchez, profesora asociada del Departamento de Radiología y Medicina Física, Oftalmología y Otorrinolaringología de la Universidad de Málaga, Facultativo Especialista de Área del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga

CERTIFICAN:

Que D^a. Tania Hidalgo Díaz, Licenciada en Medicina, ha realizado bajo nuestra dirección la presente Tesis Doctoral titulada: “APORTACIÓN DE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN OFTALMOLÓGICAS AL ESTUDIO DEL PSEUDOXANTOMA ELÁSTICO”.

Considerando concluido el trabajo y la redacción de sus conclusiones autorizan su presentación y defensa para optar al grado de Doctor ante el tribunal encargado de juzgarlo, y a los efectos oportunos firman el presente certificado.

En Málaga, a 9 de Enero de 2017.



Prof. Dr. José Manuel García Campos



Dra. María José Morillo Sánchez

DIVULGACIÓN CIENTÍFICA

Con los datos obtenidos de la presente Tesis, se han publicado cuatro comunicaciones en panel:

1. Pseudoxantoma elástico. Signos oftalmológicos por imagen. Presentado en el XLVII Congreso Andaluz de Oftalmología el 24 de Enero de 2015 en Sevilla.
2. Estudio de las drusas del nervio óptico en pacientes con Pseudoxantoma Elástico mediante tomografía de coherencia óptica. Presentado en el XLVIII Congreso Andaluz de Oftalmología el 23 de Enero de 2016 en Antequera.
3. Medida del grosor coroideo macular en pacientes con Pseudoxantoma Elástico. Presentado en el 92 Congreso Nacional de Oftalmología el 23 de Septiembre de 2016 en Málaga. Segundo Premio en Panel.
4. GCIPL Thickness and RNFL Thickness in Pseudoxanthoma elasticum with optic nerve head drusen. Presentado en el 16 Congreso Europeo de Retina (EURETINA Congress) del 8-11 de Septiembre de 2016 en Copenhague.

*“ El ojo que ves no es
ojo porque tú lo veas;
es ojo porque te ve.”*

AGRADECIMIENTOS

Quiero mostrar mi gran sincero agradecimiento a mis directores de Tesis Doctoral. Al Prof. García Campos por introducirme en el mundo de la Oftalmología, por ser el precursor y motor de este proyecto, por su tiempo y ayuda durante todos estos años. A la Dra. Maria José Morillo, porque sin ella esta tesis no hubiera existido, porque descubrí el Pseudoxantoma Elástico de su mano, por ser mi guía y mi maestra, por su ilusión desde el comienzo y por estar ahí cada día, gracias.

También agradecer a la Asociación Española de Enfermos por Pseudoxantoma Elástico y a todo el equipo médico multidisciplinar del Pseudoxantoma elástico del Hospital Virgen de la Victoria y Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga por su ayuda y participación desinteresada.

A la Dra. Francisca Rius Díaz por su gran trabajo con el análisis estadístico.

Mi agradecimiento a todos los profesionales del Servicio de Oftalmología del Hospital Virgen de la Victoria, a los que siguen y a los que ya no están, en especial a la Dra. Radua Kamal, por toda la ayuda que me ha brindado, su profesionalidad y su amistad.

A mis padres, a mi hermana y a Jose Carlos, por su apoyo incondicional, porque sin ellos nada de esto habría sido posible, y porque mis logros son suyos también.

ÍNDICE

Índice de abreviaturas.....	1
Índice de figuras.....	2
Índice de gráficos.....	4
Índice de tablas.....	5
1. Importancia y Justificación.....	7
2. Objetivos.....	8
3. Introducción.....	9
3.1. Pseudoxantoma elástico.....	10
3.2. Genética.....	11
3.3. Fisiopatología.....	12
3.4. Manifestaciones dermatológicas.....	17
3.5. Manifestaciones cardiovasculares.....	19
3.6. Manifestaciones oftalmológicas.....	22
3.7. Clasificación del Pseudoxantoma Elástico.....	35
3.8. Tratamiento del Pseudoxantoma Elástico.....	38
3.8.1. Tratamiento sistémico.....	38
3.8.2. Tratamiento oftalmológico.....	40
4. Material y métodos.....	43
4.1. Tipo de estudio.....	44
4.2. Criterios de inclusión y exclusión.....	44
4.3. Diseño del estudio.....	45
4.3.1. Anamnesis.....	46
4.3.2. Exploración física por Medicina Interna.....	47
4.3.3. Exploración física por Dermatología.....	47
4.3.4. Exploración oftalmológica.....	48
4.3.4.1. Agudeza visual.....	48
4.3.4.2. Refracción.....	48
4.3.4.3. Presión intraocular.....	49
4.3.4.4. Biometría.....	49
4.3.4.5. Exploración del segmento anterior.....	50
4.3.4.6. Retinografía y autofluorescencia.....	50
4.3.4.7. Tomografía de coherencia óptica.....	65
4.3.4.7.1. Evaluación macular.....	66
4.3.4.7.2. Evaluación del nervio óptico.....	75
4.4. Variables del estudio.....	78
4.5. Análisis estadístico.....	80
5. Resultados.....	81
5.1. Estudio PXE-Control.....	83
5.1.1. Parámetros clínicos.....	83
5.1.2. Enfermedades generales.....	84
5.1.3. Parámetros oftalmoscópicos en PXE.....	86
5.1.4. Parámetros de los vasos retinianos.....	88
5.1.5. Parámetros tomográficos.....	89
5.2. Estudio Tipo de afectación macular en PXE-Control.....	93
5.2.1. Parámetros clínicos.....	93
5.2.2. Enfermedades generales.....	95
5.2.3. Parámetros oftalmoscópicos en PXE.....	98

5.2.4.	Parámetros de los vasos retinianos	101
5.2.5.	Parámetros tomográficos	103
5.3.	Estudio de las drusas del nervio óptico	118
5.3.1.	Presencia de drusas	118
5.3.2.	Tipos de drusas.....	123
5.4.	Estudio del grosor coroideo macular	128
5.4.1.	Grosor coroideo y longitud axial.....	128
5.4.2.	Grosor coroideo y diámetro de los vasos retinianos	129
5.4.3.	Grosor coroideo e índice de masa corporal	132
6.	Discusión.....	133
7.	Conclusiones.....	150
8.	Bibliografía	151

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ABCC6	ATP binding cassette subfamily C member 6
AF	Autofluorescencia
AGF	Angiografía fluoresceínica
AM	Atrofia macular
ANK	Ankylosis protein
AVI	Angiografía verde indocianina
CC	Coriocapilar
CMI	Claudicación intermitente de miembros inferiores
DL	Dislipemia
DM	Diabetes mellitus
DMAE	Degeneración macular asociada a la edad
DNO	Drusas del nervio óptico
EAC	Enfermedad arterial coronaria
ECV	Enfermedad cardiovascular
EDI	Enhanced depth imaging
EE	Equivalente esférico
EPR	Epitelio pigmentario retiniano
GC	Grosor coroideo
GCL-IPL	Ganglion cell layer-inner plexiform layer (capa de células ganglionares-plexiforme interna)
HTA	Hipertensión arterial
IMC	Índice de masa corporal
ITB	Índice tobillo brazo
LA	Longitud axial
LASIK	Laser assisted in situ keratomileusis
MAVC	Mejor agudeza visual corregida
MB	Membrana de Bruch
MD	Miopía degenerativa
MGP	Matrix gla protein
MLI	Membrana limitante interna
MPR6	Multidrug resistance associated protein 6
MV	Microvilli
NVC	Neovascularización coroidea
NVCA	Neovascularización coroida activa
OCT	Optical coherence tomography (tomografía de coherencia óptica)
RNFL	Retinal nerve fiber layer (capa de fibras nerviosas retiniana)
SD-OCT	Spectral Domain-Optical coherence tomography
SPM	Sin patología macular
PAS	Presión arterial sistólica
Pi	Fosfato inorgánico
PIO	Presión intraocular
PPi	Pirofosfato inorgánico
PXE	Pseudoxantoma elástico
TFD	Terapia fotodinámica
TNAP	Fosfatasa alcalina no específica tisular
VEGF	Vascular endothelial growth factor (factor de crecimiento endotelial vascular)

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Esquema de la proteína ABCC6.
- Figura 2. Calcificación de las fibras elásticas y alteración de la matrix extracelular.
- Figura 3. Procesos que afectan a la calcificación.
- Figura 4. Factores antiminerizantes.
- Figura 5. Ilustración conceptual de la hipótesis metabólica en el PXE.
- Figura 6. El papel de la vitamina K en la activación de proteínas-gla.
- Figura 7. Grado de afectación dermatológica en el paciente con PXE.
- Figura 8. Biopsia de piel en PXE.
- Figura 9. Diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas en PXE.
- Figura 10. Microscopia electrónica de transmisión del EPR y MB.
- Figura 11. Piel de naranja.
- Figura 12. Esquema del fondo ocular en el PXE.
- Figura 13. Piel de naranja a través de SD-OCT.
- Figura 14. Piel de naranja y autofluorescencia.
- Figura 15. Piel de naranja y angiografía verde de indocianina.
- Figura 16. Estrías angioides por oftalmoscopia
- Figura 17. Estrías angioides por OCT.
- Figura 18. Puntos de ruptura de la membrana de Bruch por OCT.
- Figura 19. Estrías angioides por AGF y AF.
- Figura 20. Estrías angioides por AVI.
- Figura 21. Enfermedades asociadas a estrías angioides.
- Figura 22. Atrofia del epitelio pigmentario retiniano peripapilar y fenómeno paraestría.
- Figura 23. Atrofia del epitelio pigmentario retiniano peripapilar y fenómeno paraestría por AF.
- Figura 24. Drusas del nervio óptico.
- Figura 25. Lesiones en cometa por AF y OCT.
- Figura 26. Ruptura de la membrana de Bruch y NVC.
- Figura 27. Neovascularización coroidea activa.
- Figura 28. Atrofia coriorretiniana geográfica (1).
- Figura 29. Atrofia coriorretiniana geográfica (2).
- Figura 30. Criterios para el diagnóstico de Pseudoxantoma Elástico por Lebwohl et al.
- Figura 31. Criterios para el diagnóstico de Pseudoxantoma Elástico por Plomp et al.
- Figura 32. Criterios para el diagnóstico de Pseudoxantoma Elástico por Uitto et al.
- Figura 33. Tratamiento del PXE.
- Figura 34. Tratamiento oftalmológico del PXE.
- Figura 35. Tipos de Anti-VEGF.
- Figura 36. Criterios de inclusión y exclusión del grupo control.
- Figura 37. Parámetros no oftalmológicos estudiados en PXE.
- Figura 38. Clasificación del PXE en nuestro grupo de pacientes.
- Figura 39. Esquema de la piel. Grado y localización.
- Figura 40. Autorrefractómetro.
- Figura 41. Biómetro.
- Figura 42. Retinógrafo.
- Figura 43. Autofluorescencia en el PXE.
- Figura 44. Drusas del nervio óptico, retinografía y autofluorescencia.
- Figura 45. Diferentes tipos de estrías angioides.
- Figura 46. Estría angioide de localización foveal.
- Figura 47. Estudio de las estrías angioides, medida del grosor de la estría y número de estrías.
- Figura 48. Atrofia EPR peripapilar (1).
- Figura 49. Atrofia EPR peripapilar (2).

Figura 50. Atrofia del EPR periférica.
Figura 51. Fenómeno paraestría.
Figura 52. Piel de naranja.
Figura 53. Piel de naranja, retinografía y autofluorescencia.
Figura 54. Lesiones en cometa peripapilares.
Figura 55. Lesiones en cometa en periferia.
Figura 56. Distrofias en patrón tipo reticular.
Figura 57. Neovascularización coroidea macular activa (1).
Figura 58. Neovascularización coroidea macular activa (2).
Figura 59. Cicatriz fibroatrófica macular secundaria una membrana neovascular inactiva.
Figura 60. Medida de los diámetros vasculares retinianos.
Figura 61. Tomógrafo de coherencia óptica.
Figura 62. Fijación y pantalla de centrado del OCT Cirrus 4000.
Figura 63. Informe de resultados del grosor macular.
Figura 64. Informe de resultados del análisis de células ganglionares.
Figura 65. Protocolo de medición manual del grosor coroideo.
Figura 66. Medición del grosor coroideo mediante OCT.
Figura 67. Informe del escaneado para GC mediante EDI HD Raster Single Line Horizontal.
Figura 68. Informe del escaneado para GC mediante EDI HD Raster Single Line Vertical.
Figura 69. Determinación del grosor coroideo en paciente del grupo SPM.
Figura 70. Determinación del grosor coroideo en paciente del grupo NVCA.
Figura 71. Determinación del grosor coroideo en paciente del grupo AM.
Figura 72. Mediciones del grosor coroideo en los cuatro grupos del estudio.
Figura 73. Visualización 3D del Optic Disc Cube 200x200 (1).
Figura 74. Visualización 3D del Optic Disc Cube 200x200 (2).
Figura 75. Imagen tridimensional de nervio óptico con drusas superficiales obtenida por OCT.
Figura 76. Informe del análisis del nervio óptico y de la capa de fibras nerviosas de ambos ojos.

ÍNDICE DE GRÁFICOS

- Gráfico 1. Estudio estadístico PXE-control.
- Gráfico 2. Estudio estadístico Tipo de afectación macular PXE-control.
- Gráfico 3. Distribución de sexo en PXE y grupo control.
- Gráfico 4. Angiopatía en los pacientes con Pseudoxantoma Elástico.
- Gráfico 5. Afectación cutánea en los pacientes con Pseudoxantoma Elástico.
- Gráfico 6. Representación gráfica por columnas apiladas del número de ojos afectados con drusas del nervio óptico, correspondiente a la clasificación diagnóstica por AF y/o oftalmoscopia.
- Gráfico 7. Resumen de los parámetros oftalmoscópicos de tipo cualitativo en el PXE.
- Gráfico 8. Angiopatía en PXE por tipo de afectación macular.
- Gráfico 9. Afectación cutánea en pacientes de PXE por tipo de afectación macular.
- Gráfico 10. Presencia de drusas por grupos en PXE.
- Gráfico 11. Resumen de los parámetros oftalmoscópicos de tipo cualitativo en los diferentes subgrupos de PXE.
- Gráfico 12. Gráfico de la media de los diámetros de los vasos retinianos principales en cada grupo.
- Gráfico 13. Resumen de la distribución del GC según el tipo de afectación macular en PXE y grupo control.
- Gráfico 14. Resumen de la distribución del GC por sectores según el tipo de afectación macular en PXE y grupo control.
- Gráfico 15. Grosor coroideo por sectores: superior, inferior, temporal, nasal y central según el tipo de afectación macular en PXE y grupo control.
- Gráfico 16. Correlación del grosor coroideo y diámetro de la vénula temporal superior en el grupo SPM y AM.
- Gráfico 17. Correlación del grosor coroideo y diámetro de la vénula temporal superior en el grupo SPM.
- Gráfico 18. Correlación del grosor coroideo e índice de masa corporal .

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Diámetro de los vasos retinianos, arteriolas y vénulas temporales en el grupo PXE y grupo control.
- Tabla 2. Análisis del nervio óptico con OCT en grupo PXE y grupo control.
- Tabla 3. Análisis del grosor foveal con OCT en grupo PXE y grupo control.
- Tabla 4. Análisis del grosor coroideo cada 500 μ m en el grupo PXE y grupo control.
- Tabla 5. Análisis del grosor coroideo por sectores en el grupo PXE y grupo control.
- Tabla 6. Distribución del sexo por tipo de afectación macular.
- Tabla 7. Análisis de la edad por tipo de afectación macular.
- Tabla 8. Análisis de la mejor agudeza visual corregida según el tipo de afectación macular en PXE y grupo control.
- Tabla 9. Tabla de frecuencias de la patología sistémica según el tipo de afectación macular en PXE.
- Tabla 10. Estrías angioides en PXE.
- Tabla 11. Diámetro de los vasos retinianos, arteriolas y vénulas temporales según el tipo de afectación macular en PXE y grupo control.
- Tabla 12. Significación ANOVA en el estudio del nervio óptico.
- Tabla 13. Valores tomográficos representativos del estudio del nervio óptico por tipo de afectación macular en PXE y grupo control.
- Tabla 14. Valores tomográficos del grosor foveal según el tipo de afectación macular y grupo control.
- Tabla 15. Grosor coroideo central, corte vertical y corte horizontal, según tipo de afectación macular en PXE y grupo control.
- Tabla 16. Grosor coroideo del sector superior según el tipo de afectación macular en PXE y grupo control.
- Tabla 17. Grosor coroideo del sector inferior según el tipo de afectación macular en PXE y grupo control.
- Tabla 18. Grosor coroideo del sector nasal según el tipo de afectación macular en PXE y grupo control.
- Tabla 19. Grosor coroideo del sector temporal según el tipo de afectación macular en PXE y grupo control.
- Tabla 20. Grosor coroideo por sectores: superior, inferior, temporal, nasal y central.
- Tabla 21. Presencia de drusas y afectación macular.
- Tabla 22. Presencia de drusas y excavación papilar.
- Tabla 23. Presencia de drusas y área de disco del nervio óptico.
- Tabla 24. Presencia de drusas y RNFL.
- Tabla 25. Presencia de drusas y media del grosor GCL-IPL.
- Tabla 26. Presencia de drusas y valor mínimo del grosor de GCL-IPL.
- Tabla 27. Presencia de drusas y grosor foveal.
- Tabla 28. Presencia de drusas y grosor coroideo.
- Tabla 29. Presencia de drusas y número de estrías.
- Tabla 30. Presencia de drusas y la media del diámetro de la estría principal.
- Tabla 31. Tipos de drusas y afectación macular.
- Tabla 32. Tipos de drusas y excavación papilar.
- Tabla 33. Tipos de drusas y área de disco.
- Tabla 34. Tipos de drusas y media del grosor RNFL.
- Tabla 35. Tipos de drusas y media del grosor GCL-IPL.
- Tabla 36. Tipos de drusas y valor mínimo del grosor GCL-IPL.
- Tabla 37. Tipos de drusas y grosor foveal.
- Tabla 38. Tipos de drusas y grosor coroideo central.

- Tabla 39. Tipos de drusas y número de estrías principales.
- Tabla 40. Tipos de drusas y diámetro de la estría principal.
- Tabla 41. Grosor coroideo y longitud axial.
- Tabla 42. Correlación del grosor coroideo y diámetro de la arteriola temporal superior.
- Tabla 43. Correlación del grosor coroideo y diámetro de la arteriola temporal inferior.
- Tabla 44. Correlación del grosor coroideo y diámetro de la vénula temporal superior.
- Tabla 45. Correlación del grosor coroideo y diámetro de la vénula temporal inferior.
- Tabla 46. Correlación del grosor coroideo e índice de masa.
- Tabla 47. Resumen de los resultados de las enfermedades sistémicas.
- Tabla 48. Lesiones oftalmoscópicas características del PXE, número y frecuencia.
- Tabla 49. Resumen de los resultados del análisis de las drusas del nervio óptico.

1. IMPORTANCIA Y JUSTIFICACIÓN

El Pseudoxantoma Elasticum (PXE) o Síndrome de Grönblad-Stranberg es una rara enfermedad hereditaria, autosómica recesiva, con expresividad variable y afectación multisistémica (ocular, cutánea y cardiovascular). Englobada bajo el término “**enfermedades raras**”. La verdadera prevalencia de PXE es actualmente desconocida, pero se estima en torno a 1:25.000 y 1:100.000, y una frecuencia de portadores de 1:150-300.

La afectación ocular en el PXE supone un gran impacto en la visión pudiendo llegar a ceguera legal en la década de los cincuenta o sesenta. La discapacidad visual tiene mayor repercusión que la enfermedad cardiovascular en la calidad de vida de los pacientes. Por tanto se requiere de un adecuado screening, asesoramiento y tratamiento precoz de las complicaciones oftalmológicas.

Nuestro servicio (departamento de Oftalmología del Hospital Virgen de la Victoria de Málaga) pertenece al equipo médico asesor de la “Asociación Española de Enfermos por Pseudoxantoma Elástico”. Esto nos ha permitido tener acceso a un gran número de pacientes.

Actualmente en el campo de la Oftalmología disponemos de nuevas técnicas de imagen *no invasivas* (retinografías con autofluorescencia y tomografía óptica de coherencia) que facilitan el conocimiento de la fisiopatología, permiten un diagnóstico más rápido y certero, realizar un seguimiento evolutivo y evaluar la respuesta a distintos tratamientos en las diferentes patologías retinianas. Estas técnicas nos han servido para describir los cambios retinianos, morfológicos y funcionales, que se han observado en nuestro grupo de pacientes.

El ojo es uno de los órganos más afectados en el PXE y debido a sus características morfológicas y funcionales se dificulta el estudio histológico sin repercusión orgánica, a diferencia de la información que nos permite el tejido cutáneo. Con la ayuda de estas nuevas técnicas diagnósticas podemos afianzar hipótesis sobre su fisiopatogenia. Al mismo tiempo conseguimos diagnosticar mejor todas las manifestaciones oftalmológicas y mediante ellas predecir su evolución y valorar la efectividad de recientes tratamientos.

Por ello, creemos que esta tesis esta plenamente justificada por dos motivos:

En primer lugar, por un alto número de pacientes diagnosticados de PXE que hemos podido incluir en nuestro estudio.

En segundo lugar, la introducción de la tomografía de coherencia óptica y otras técnicas diagnósticas no invasivas como la autofluorescencia ha permitido estudiar objetivamente las distintas lesiones coriorretinianas con tanta precisión que se asemeja a los estudios histológicos. Ayudando así a entender mejor la fisiopatología de distintas enfermedades coriorretinianas o enfermedades sistémicas con afectación ocular como en el PXE.

2. OBJETIVOS

1. Valorar la incidencia de patologías generales en los enfermos de PXE.
2. Realizar un estudio descriptivo de todas las manifestaciones oftalmológicas del PXE, haciendo hincapié en los hallazgos obtenidos con las nuevas técnicas de imagen no invasivas (autofluorescencia y tomografía de coherencia óptica)
3. Describir y estudiar los hallazgos tomográficos del disco óptico y del área macular en pacientes afectados de PXE y compararlos con sujetos sanos.
4. Estudiar la relación de parámetros y enfermedades sistémicas en el grupo de pacientes con PXE, su relación con el tipo de afectación macular y el grosor coroideo.
5. Analizar el grosor coroideo en los diferentes estadios evolutivos de la patología macular de los pacientes con PXE y su comparación con sujetos sanos
6. Valorar la incidencia de drusas del nervio óptico y analizar sus posibles correlaciones con el grosor de la capa fibras nerviosas retinianas y células ganglionares.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. PSEUDOXANTOMA ELÁSTICO

3.2. GENÉTICA

3.3. FISIOPATOLOGÍA

3.4. MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS

3.5. MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES

3.6. MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS

3.7. CLASIFICACIÓN DEL PSEUDOXANTOMA ELÁSTICO

3.8. TRATAMIENTO DEL PSEUDOXANTOMA ELÁSTICO

3.8.1. TRATAMIENTO SISTÉMICO

3.8.2. TRATAMIENTO OFTALMOLÓGICO

3.1. PSEUDOXANTOMA ELÁSTICO

El Pseudoxantoma Elasticum (PXE) o Síndrome de Grönblad-Stranberg (PXE; OMIM 264800,177850) es una rara enfermedad hereditaria autosómica recesiva, con afectación multisistémica, caracterizada por la calcificación ectópica y fragmentación progresiva de las fibras elásticas del tejido conectivo blando. Los tejidos que más sufren este fenómeno son la piel y las mucosas, la membrana de Bruch retiniana y la pared de los vasos. Se asocia a una considerable morbilidad y mortalidad ocasional. La verdadera prevalencia de PXE es actualmente desconocida, pero se estima en torno a 1:25.000 y 1:100.000,¹ y una frecuencia de portadores de 1:150-300. La prevalencia parece ser mayor en Sudáfrica comparada con otras regiones.^{2,3,4} Existen alrededor de 150.000 personas afectadas en todo el mundo.⁵ Predomina en el sexo femenino (2:1). En la mayoría de los pacientes la expectativa de vida es normal.¹ El PXE supone un desafío diagnóstico, en primer lugar porque se trata de una enfermedad que raramente se manifiesta en el nacimiento, ya que las manifestaciones cutáneas normalmente no se hacen reconocibles hasta la segunda o tercera década de la vida, por lo que en muchos casos no se llega a un diagnóstico hasta edades avanzadas cuando aparecen las complicaciones oculares o cardiovasculares. Y en segundo lugar, y porque existe una considerable heterogenicidad intra e interfamiliar.^{6,7,8}

Este síndrome fue descrito por primera vez por sus manifestaciones cutáneas en 1881 por Rigal, dermatólogo Francés.⁹ Tres años después Blazer examina histológicamente estos cambios cutáneos. Pero no es hasta 1896 cuando Darier acuña el término de "Pseudoxanthome elastiqué".¹⁰ Las estrías angioides fueron descritas por primera vez por Doyne en 1889 y por Plange en 1891. Finalmente junto con Knapp introducen el término de estrías angioides en la comunidad científica en 1892.¹¹ En 1929 Grönblad y Strandberg, oftalmólogo y dermatólogo respectivamente, reconocen por primera vez la asociación entre las manifestaciones dermatológicas y las estrías angioides oculares bajo el epónimo de "Síndrome Grönblad-Strandberg".¹² Las manifestaciones cardiovasculares del PXE no fueron totalmente reconocidas hasta dos décadas después con Carlborg.¹³ Más recientemente, en el año 2000, la identificación de los defectos genéticos han ayudado a clarificar la constelación clínica y molecular de la enfermedad.¹⁴

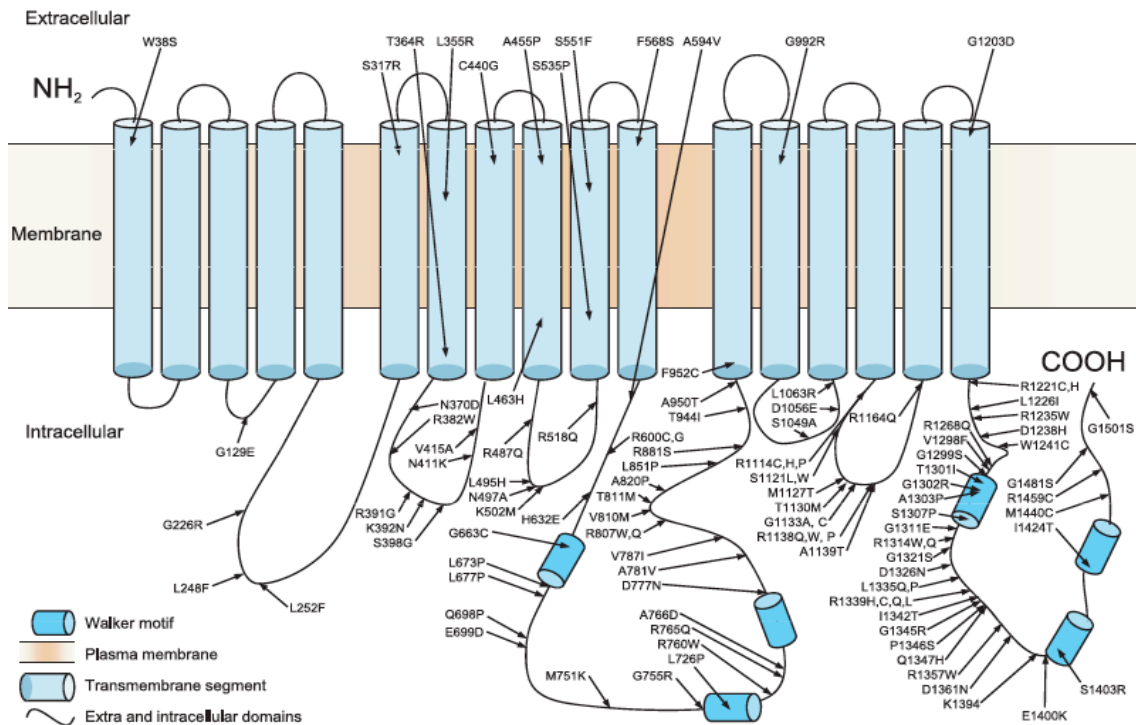
3.2. GENÉTICA

La enfermedad se debe a mutaciones en el gen ABCC6 (ATP binding cassette subfamily C, member 6) del cromosoma 16 en la región 16p13.^{15,16} El gen ABCC6 pertenece a la subfamilia C de los genes ATP binding cassette, formados por 13 miembros (ABCC1 a ABCC13).^{17,18} Este gen codifica una proteína transportadora tipo 6 conocida como “multidrug resistance associated protein 6” (MRP-6), o también conocida como ABCC6.²⁰ Se expresa predominantemente en el hígado y riñones.^{20, 21}

Hasta la fecha hay unas 300 mutaciones descritas en el gen ABCC6 con más de 1000 alelos mutantes.^{17,18, 22} La mutación p.R1141X en el exón 24 es la más común, principalmente en individuos caucásicos con una prevalencia del 30% del total de mutaciones.¹⁷

La función fisiológica de este transportador es aún desconocida *in vivo*, pero se ha postulado que actúa como un transportador de flujo y ha mostrado ser *in vitro* un transportador de moléculas polianiónicas, glutatión-conjugado.^{21, 23} (Figura 1).

No existe una correlación genotipo-fenotipo, lo que muestra una gran variabilidad entre los pacientes con PXE, incluso dentro de familias con más de una persona afectada. Esta gran heterogeneidad, en la que las manifestaciones clínicas son independientes del tipo de mutación del gen, sugiere que otros factores, como por ejemplo medioambientales, estilo de vida y otras aportaciones genéticas, puedan estar implicados en el fenotipo clínico, manifestación, progresión y severidad de las lesiones.^{6, 8,9}



3.3. FISIOPATOLOGÍA

La evaluación histopatológica de la piel y otros tejidos afectados en el PXE revela una mineralización progresiva del tejido conectivo, particularmente de las estructuras elásticas y una alteración de la matriz extracelular. El gen ABCC6 se expresa principalmente en hígado, riñones e intestino, y en muy bajos niveles en los tejidos clínicamente afectados. Es decir, las manifestaciones orgánicas se producen en tejidos donde el transportador se expresa en menor medida y lejos del lugar donde principalmente se expresa el transportador alterado. Se desconoce el fundamento de esta característica.^{20,21,24}

Para poder comprender cuales son las teorías acerca de las causas de la enfermedad debemos analizar cuales son los mecanismos generales de calcificación.

En el organismo, bajo condiciones fisiológicas y controladas tiene lugar el proceso de cristalización en huesos, cartílagos y dientes en forma de fosfato cálcico. A este tipo de cristalización se le denomina *calcificación fisiológica*. Como se muestra en la figura 2,²⁴ la calcificación y precipitación fisiológica se produce por la formación de cristales fundamentalmente de fosfato cálcico (hidroxiapatita) sobre una matriz proteica, sintetizada por células mesenquimales, formada por colágeno, glucoproteínas, proteoglicanos, proteínas gla, metaloproteinasas entre otras. La formación de estos precipitados se produce cuando se alcanza una concentración idónea de Ca-fosfato (Producto $Ca \times Pi$) así como una concentración también adecuada de proteínas y factores favorecedores o inhibidores de la mineralización. Evidentemente el factor más importante es el calcio, un catión altamente precipitable en presencia de un ambiente aniónico procedente por ejemplo de aniones inorgánicos como el fosfato y/o aminoácidos procedentes de distintas proteínas.²⁴ Entre las sustancias que inhibirían este efecto nos encontramos con el ión Mg que se une a los aniones impidiendo la unión del calcio y/o uniéndose a las moléculas de fosfato cálcico impidiendo su precipitación también el pirofosfato (PPi) además de proteínas como fetuina A y Proteína matrix Gla. De entre las sustancias principales que aumentan estos fosfato-Ca de alto peso molecular, están los OH-, proteínas alteradas que expresan alta cantidad de grupos. Cuando este proceso se produce en lugares distintos a los fisiológicamente normales (óseos o duros) se denomina mineralización ectópica o de tejidos blandos y se produce por un desequilibrio entre los mecanismos procalcificante/anticalcificantes así como por alteración en los mecanismos encargados de eliminar estas calcificaciones (fagocitos). Por tanto la precipitación se puede originar bien por un aumento de sustancias precipitables o bien por una disminución de la anti-precipitables. La alteración de estas sustancias, a su vez, puede estar modificada por numerosos procesos fisiológicos y/o patológicos sin olvidarnos de sustancias farmacológicas como el bifosfonato.^{24,25} (Figura 3).

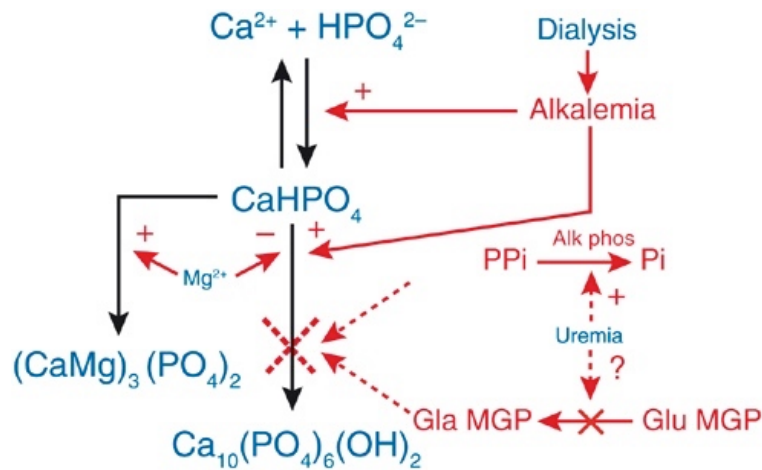


Figura 2. Calcificación de las fibras elásticas y alteración de la matrix extracelular.²⁴

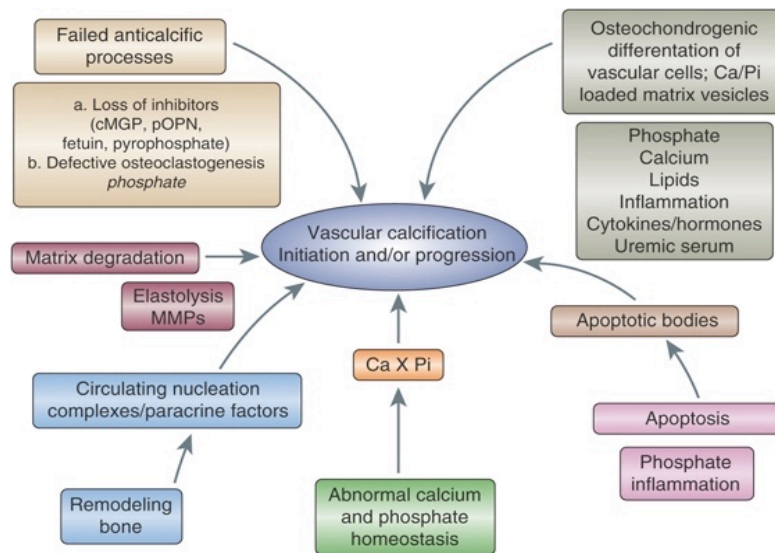


Figura 3. Procesos que afectan a la calcificación.²⁵

En relación con la calcificación ectópica existen dos tipos de mecanismos que lo explican, la *metastásica* en la que se produce por un aumento de Ca y/o fosfato (Pi), y la *distrófica*, en la que no existe alteración de estos valores. En esta última varios factores pueden modificar el proceso de mineralización como son la disponibilidad de los sitios de nucleación en estructuras elásticas extracelulares y/o fibras de colágeno, el microentorno específico de tejido favorecedor de mineralización, así como la presencia de factores antimineralización local y sistémica y por último la relación Pi/Pirofosfato (PPi) local. Específicamente, el PPi es un potente inhibidor de la mineralización y por tanto cambios en la relación Pi/PPi podría facilitar o inhibir las reacciones de mineralización, dependiendo del equilibrio preciso de estos iones en el ambiente circundante.^{24,25}

Además se han identificado un número de factores antimineralizantes locales y sistémicos como son la fetuina A, Matrix Gla Protein (MGP), proteína de ankylosis (ANK) y fosfatasa alcalina no específica tisular (TNAP), que actúan a distintos niveles del proceso de calcificación inhibiendo dicho proceso (Figura 4).²⁶

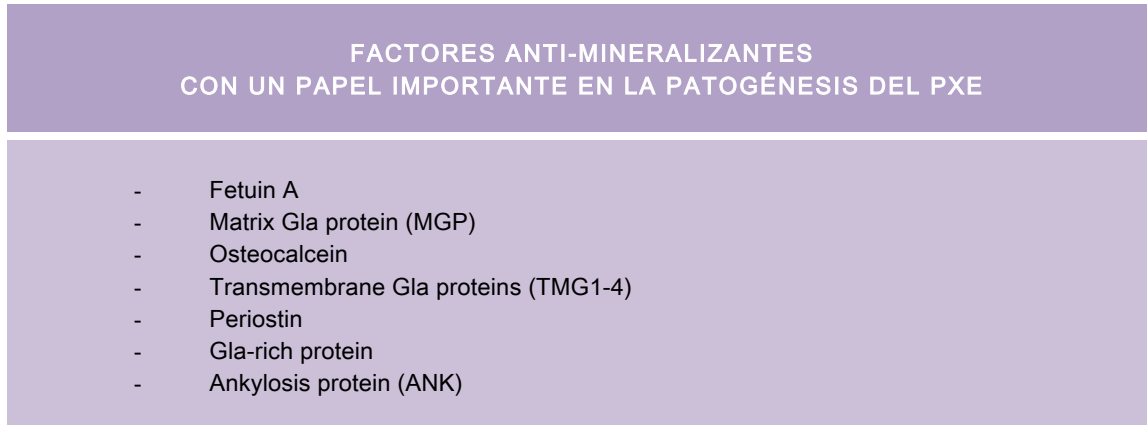


Figura 4. Factores antimineralizantes.²⁶

Existen tres teorías que intentan explicar el proceso de calcificación o mineralización ectópica en el PXE: la hipótesis metabólica hepática, la hipótesis celular periférica y la hipótesis mixta.

A. HIPÓTESIS METABÓLICA

La ausencia funcional del transportador ABCC6, principalmente en el hígado, da lugar a una deficiencia de factores circulatorios que actúan fisiológicamente para prevenir la mineralización aberrante bajo niveles normales de calcio y fosfato.^{18, 27, 28,}

La naturaleza de las moléculas transportadas a través de ABCC6 desde el hígado a la circulación sanguínea es actualmente desconocida. Sin embargo, se ha identificado algunas proteínas en sangre que sirven como potentes moléculas anti-mineralizantes, entre estas está la fetuin-A, MGP y ANK, entre otras.^{26,29,30} (Figura 4,5)

Se ha demostrado la asociación entre la presencia de estas proteínas y depósitos minerales en ratones.²⁸ Existe una reducción del 20-30% de Fetuin-A plasmática, y menor concentración de la MGP (en la forma γ -glutamil carboxilada) tanto en pacientes PXE como en ratones ABCC6 $-/-$.^{31, 32, 33, 34}

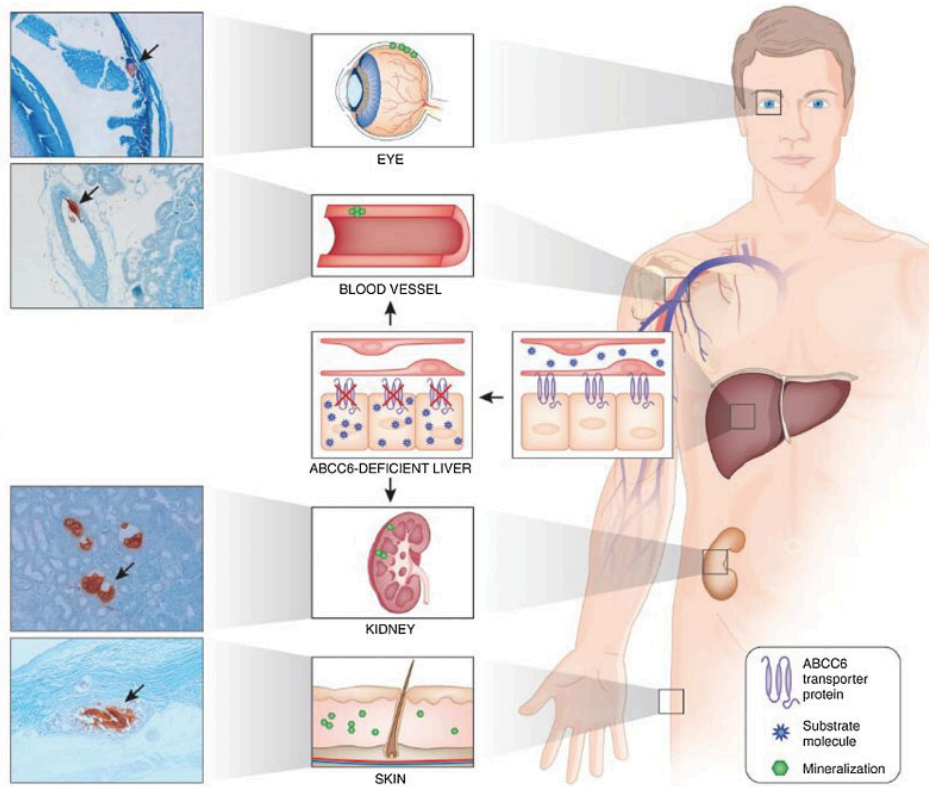


Figura 5. Ilustración conceptual de la hipótesis metabólica en el PXE. Bajo condiciones fisiológicas la proteína ABCC6 es expresada a altos niveles en el hígado con el fin de transportar metabolitos a la circulación. En ausencia de esta actividad transportadora del ABCC6 se producen cambios en la concentración de sustratos moleculares que resultan en la mineralización de un determinado número de tejidos, como el ojo, los vasos arteriales, el riñón y la piel.²⁶

Entre los numerosos metabolitos que se barajaron se incluyó la vitamina K. La función de la vitamina K es como cofactor redox de la carboxilación de proteínas. Los residuos carboxílicos de estas proteínas tienen como función principal unir iones calcio necesarios para una correcta función de las mismas.¹⁸

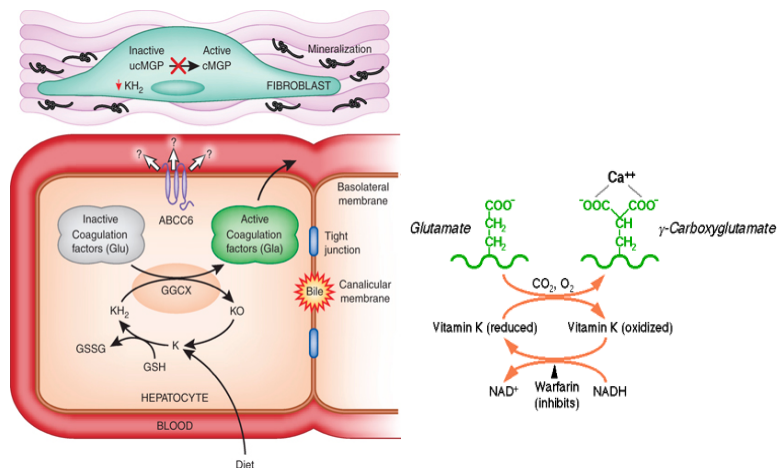


Figura 6. El papel de la vitamina K en la activación de proteínas-gla.¹⁸

B. HIPÓTESIS CELULAR

La falta de expresión ABCC6 en las células de los tejidos clínicamente afectados, como en los fibroblastos de la piel o en las células de la musculatura lisa vascular, altera la biosíntesis y las interacciones célula-célula y célula-matriz, asociados a cambios en la capacidad proliferativa de estas células.^{35, 36}

Específicamente, el cultivo de fibroblastos de la piel en pacientes con PXE ha demostrado una mayor síntesis de malonil dialdehído (daño oxidativo), elastina y glicosaminoglicanos/proteoglicanos, y también una mayor degradación debido a la elevada actividad metaloproteínasa-2 en la matriz extracelular. Además, aún no expresando el gen del ABCC6, los fibroblastos de la piel tienen una mayor sensibilidad a ambientes pro-calcificantes promoviendo una mineralización aberrante. Y además estos pacientes muestran de forma significativa menor potencial antioxidante y mayores parámetros de daño oxidativo en sangre circulante que sujetos controles. Otra hipótesis que se baraja últimamente es la alteración local del metabolismo del Pirofosfato (PPi) uno de los principales inhibidores de la mineralización.³⁷

C. HIPÓTESIS MIXTA

Es la hipótesis más consistente y la que auna ambas hipótesis. La carencia o alteración del MRP6 en hepatocitos sería la responsable de una anormal extrusión de sustancias (hasta ahora desconocidas) que serían responsables o contribuirían al mayor estrés oxidativo y a la ineficiente inhibición de la calcificación ectópica. Por tanto, a través de la circulación, señales anómalas alcanzarían las células mesenquimales modificando epigenéticamente su fenotipo, dando lugar a un estrés oxidativo crónico, alteración en la síntesis de proteoglicanos y baja expresión de Proteína matrix gla, que provocaría la acumulación de precipitados fosfocálcicos en la matriz extracelular.^{26-28,37}

3.4. MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS

La piel es el primer órgano afectado y origen del diagnóstico de la enfermedad junto con las lesiones oculares en la mayoría de los casos. De hecho, las lesiones cutáneas están ya presentes en el momento del diagnóstico definitivo en un 90% de los pacientes.³⁸

La lesión primaria suele ser una pápula amarillenta de entre 1 y 5 mm de diámetro. Estas lesiones papulomatosas tienden a coalescer gradualmente para formar placas con apariencia de “empedrado”, “piel de naranja”, “piel de gallina” o “cuero marroquí”.³⁸ En el punto de máxima coalescencia papular, la piel pierde su elasticidad y se desarrollan grandes pliegues de piel redundante, apareciendo lesiones del tipo cutis laxa.^{39,40}

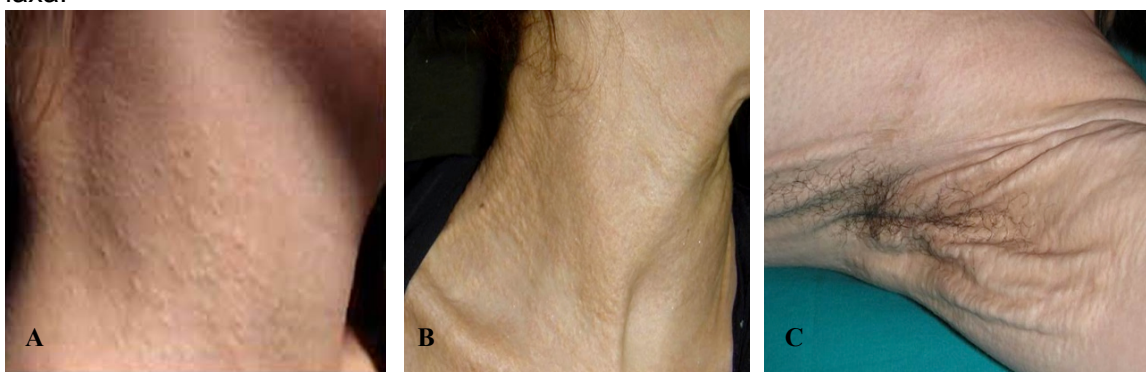


Figura 7. Grado de afectación dermatológica en el paciente con PXE. **A**, Pápulas. **B**, Placas. **C**, Pliegues flexurales.

Típicamente, estas lesiones están localizadas a ambos lados del cuello, durante la infancia, y aumentan entre los 8 y 12 años, o incluso más precozmente. Las regiones flexurales tienden a comenzar durante la adolescencia, siendo la axila la más común. Posteriormente, conforme van extendiéndose y confluyendo, suelen aparecer nuevas lesiones a nivel de la flexura del codo, muñecas, ingles, fosa poplítea, área lumbar y periumbilical. Más raramente, las lesiones pueden aparecer en la mucosa oral (región interna del labio inferior, mejillas y paladar) y con carácter excepcional a nivel anogenital.¹

Lebwohl et al.⁴¹ describen que la afectación facial, con aparición de pliegues horizontales y oblicuos a nivel del mentón es un signo clave de PXE. Estos pliegues tienen una alta especificidad para el diagnóstico de PXE antes de los 30 años.

Se han descrito otras manifestaciones cutáneas: lesiones similares al acné en cuello y tronco, con comedones y pápulas inflamatorias, elastosis serpinginosa perforante, y erupción reticular pigmentada.^{42, 43}

La presencia de este tipo de lesiones cutáneas es altamente sospechosa de PXE, pero no patognomónicas, y el diagnóstico de la enfermedad debe acompañarse de la existencia de cambios típicos en la biopsia cutánea, esencial para el diagnóstico definitivo. Las biopsias de piel muestran los cambios patogénicos de la enfermedad caracterizados por la deformación, degeneración, fragmentación (tinción hematoxilina-eosina) y calcificación de las fibras elásticas presentes en las capas medias de la dermis (tinción de Von Kossa), lo que se denomina *elastorrexis*.^{6, 44} (Figura 8)

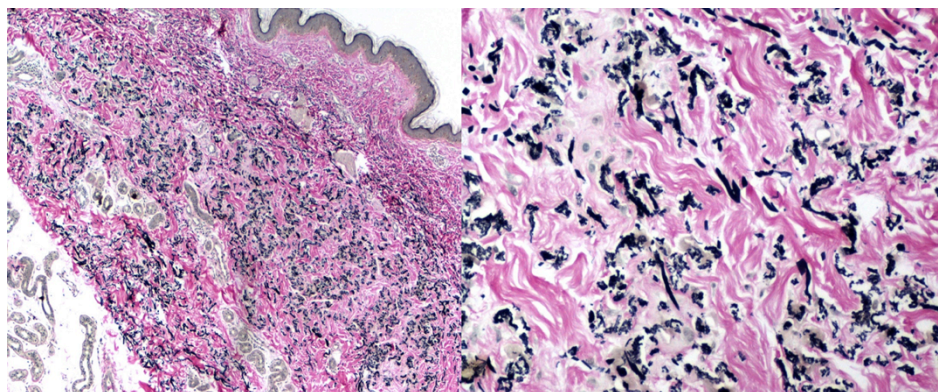


Figura 8. Biopsia de piel en PXE. Tinción Von Kossa. Representa los depósitos cálcicos en las fibras elásticas de la dermis.

Estas características patológicas no solamente se han observado en la piel visiblemente afectada, sino también en piel aparentemente normal. Estos cambios ultraestructurales han sido encontrados en todos los tejidos excepto en el pulmón.^{6, 45}

La calcificación de las fibras elásticas se produce principalmente en el interior o core de las mismas. Las imágenes con microscopio electrónico muestran dos tipos de depósitos: precipitados finos en el centro de las fibras y precipitados voluminosos que deforman las fibras.^{46, 47}

Dado lo infrecuente de la enfermedad, es difícil establecer correlaciones entre la afectación cutánea y el resto de manifestaciones de la enfermedad. Se ha asociado la intensidad de la afectación cutánea y la presencia de enfermedad cardiovascular.⁴⁸

Aunque las lesiones cutáneas no afectan a la supervivencia, si pueden hacerlo en la calidad de vida y tiene, sobre todo en las edades más tempranas, un efecto negativo sobre los pacientes. No existe un tratamiento para las manifestaciones dermatológicas, aunque la cirugía estética a través de ritidectomías y lifting faciales, y también a través de tratamientos cosméticos, como inyecciones de colágeno, podrían mejorar la apariencia de las lesiones.

LESIÓN	ENFERMEDADES
Pápulas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pseudo-PXE en relación con hemoglobinopatía ▪ Envejecimiento cutáneo (cronológico y/o actínico) ▪ Elastoma, Síndrome Buschke-Ollendorff ▪ Pseudo-PXE en relación al salitre o D-penicilamina ▪ Elastorexia papular ▪ Elastosis serpinginosa perforante
Placas o piel redundante	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Elastoderma ▪ Anetoderma ▪ Cutis laxa ▪ Síndrome Ehlers-Danlos

Figura 9. Diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas en PXE.¹

3.5. MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son, actualmente, la primera causa de muerte en los países desarrollados y la primera causa de muerte y hospitalización en España. La etiología de la ECV es multifactorial, compuesta por factores de riesgo que se potencian entre sí y que suelen presentarse asociados; estos factores de riesgo pueden dividirse en 2 categorías:

- a) No modificables
 - Sexo masculino.
 - Edad: hombres mayores de 55 años, mujeres mayores de 65 años.
 - Historia de ECV prematura en familiares de primer grado (hombres menores de 55 años, mujeres menores de 65 años).
- b) Modificables
 - Hipertensión arterial (HTA): presión sistólica >140mmHg y diastólica >90mmHg.
 - Tabaquismo.
 - Dislipemia (DL): colesterol total >190mg/dl, LDL >115mg/dl, HDL <40mg/dl en hombres o < 46mg/dl en mujeres, triglicéridos >150mg/dl.
 - Obesidad abdominal: perímetro de cintura en hombres >102 cm o en mujeres >88 cm.
 - Sedentarismo.
 - Diabetes mellitus (DM).

Las complicaciones cardiovasculares en el PXE son causadas principalmente por una aterosclerosis acelerada.^{1, 16, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58.}

CAMBIOS FUNCIONALES EN LOS VASOS

Estos cambios cardiovasculares se caracterizan por:

1. Mineralización y fragmentación de las fibras elásticas en lámina interna, media y adventicia de las arterias de mediano y pequeño calibre, aorta, endocardio, pericardio, tejido conectivo adyacente a vasos del miocardio y estructuras vasculares del corazón como las arteriolas intramiocárdicas y epicárdicas.^{45,54,59,60,61} La calcificación se acumula principalmente en el sector superficial y distal de las arterias femorales, tibiales y pedias con una distribución heterogénea a lo largo de los vasos.⁶² Un análisis ultraestructural de la aorta ascendente, arterias ilíacas y vena cava de dos pacientes con PXE ha mostrado un daño similar en venas y arterias.⁴⁵
2. Alta prevalencia de placas arterioscleróticas.^{49, 62}
3. Acumulación de proteoglicanos en la capa media de las arterias.⁵⁴ La orina de estos pacientes muestran alteraciones cualitativas y cuantitativas en el metabolismo de los proteoglicanos, con un aumento de heparinsulfato y disminución de condrotinsulfato.⁴⁷

El resultado final de los cambios mencionados anteriormente, es una remodelación progresiva de la pared de los vasos basada en un aumento del grosor de las capas íntima y media (IMT: intima-media thickness) y de la pared interna de los vasos que ocasiona en última instancia una disminución de la luz arterial.

EXPRESIÓN CLÍNICA DEL FENOTIPO VASCULAR DEL PXE

Los síntomas cardiovasculares suelen manifestarse tras las manifestaciones cutáneas y/u oftalmológicas a partir de la tercera década de la vida. Se debe a una lenta progresión de las lesiones vasculares que favorece el desarrollo de arterias colaterales. Por todo ello, podemos considerar al PXE como un factor de riesgo no modificable de ECV, genéticamente determinado.

Las complicaciones vasculares son: enfermedad arterial periférica (EAP), enfermedad arterial coronaria (EAC), infarto cerebral y hemorragias gastrointestinales.^{1, 16, 49, 50, 51, 53, 54, 55, 56, 57, 59, 63}

También se ha observado una afectación de la función diastólica ventricular izquierda y alteración de las propiedades elásticas de la aorta.^{64, 65}

1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA)

Desde las primeras publicaciones, la presencia de HTA en PXE ha sido controvertida y aún debe ser demostrada. La prevalencia publicada en la literatura es altamente variable, desde un 8% publicado por Neldner⁶ en 1988, hasta un 25% de los pacientes.⁶⁶ La prevalencia estimada en la población general es de un 26,4%. Una mayor prevalencia de HTA en PXE se podría explicar por estenosis de las arterias renales o un aumento de la rigidez de las mismas como consecuencia de la elastocalcinosis.⁶⁷

2. ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFERICA (EAP)

La EAP cursa con claudicación intermitente en miembros inferiores (CMI), y fatiga muscular en miembros superiores. Clínicamente se caracteriza por la ausencia de pulso pedio. La severidad de la EAP se objetiva a través del cálculo del índice tobillo-brazo, cuyos valores normales se encuentran entre 0.9 y 1.39. Este índice es considerado una herramienta muy útil para la detección de EAP y estimación de su severidad, principalmente en pacientes asintomáticos.⁶⁸ La prevalencia de CMI en PXE es bastante más alta que en la población general (9% hombres y 8% mujeres). La EAP tiene una prevalencia de entre 42% y 53% en PXE.^{49, 62}

3. ENFERMEDAD CARDIACA

La enfermedad arterial coronaria engloba al infarto de miocardio (1-5%) y angina de pecho (13-15%). Se ha descrito también alteraciones valvulares (estenosis de la válvula mitral y aórtica, prolapso mitral).^{6, 49}

4. INFARTO CEREBRAL

La prevalencia de isquemia cerebral es de 15% en pacientes con PXE, mientras que la población general es de 0.3%-0.5%.⁴⁹

La isquemia cerebral focal en PXE está causada por oclusiones en pequeños vasos. Podrían coexistir con placas ateroscleróticas pero los resultados muestran que en las arterias carótidas estas placas están ausentes en un 59%, lo que sugiere que éste no es el mecanismo primario de infarto cerebral en PXE.⁶²

5. HEMORRAGIAS DE MUCOSAS

Las hemorragias gastrointestinales son las más frecuentes aunque también pueden afectar a la mucosa uterina o vesical. El mecanismo que las produce es aún desconocido pero se postula que podría tener su origen en un aumento de la fragilidad de las arterias de la submucosa como consecuencia de la calcificación, como ocurre en la membrana de Bruch.⁶²

3.6. MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS

PIEL DE NARANJA

La membrana de Bruch (MB) es la primera estructura anatómica retiniana que se afecta en el PXE. La membrana de Bruch se divide en cinco capas, juntas conforman una unidad funcional con el epitelio pigmentario retiniano (EPR) y la coriocapilar (CC). Hogan⁶⁹ enumera las cinco capas en: 1) lámina basal del EPR, 2) capa colágena interna, 3) capa elástica, 4) capa colágena externa y 5) lámina basal de la coriocapilaris. (Figura 10)

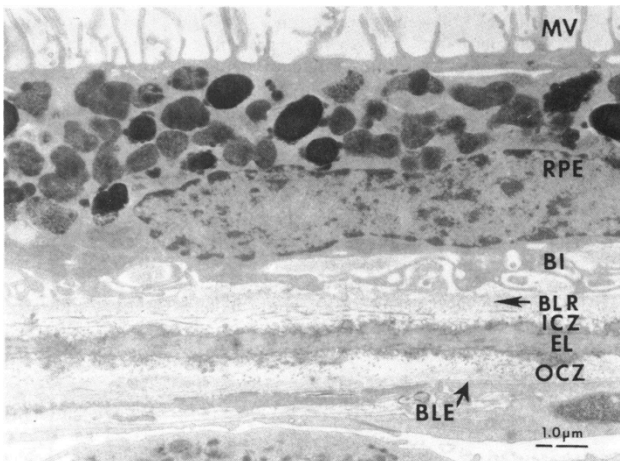


Figura 10. Microscopía electrónica de transmisión del EPR y MB. MV: microvilli, RPE: epitelio pigmentario retiniano, BLR: membrana basal del EPR, IZC: capa colágena interna, EL: capa elástica, OCZ: capa colágena externa, BLE: membrana basal del endotelio de la coriocapilaris.⁷⁰

La MB está involucrada en el intercambio de numerosas biomoléculas, oxígeno, nutrientes y productos de desecho entre el EPR y CC. Juega un papel crucial en la comunicación célula-célula, en la diferenciación, proliferación y migración celular, en el remodelado del tejido y en la organización de procesos patológicos.^{71, 72, 73}

En el PXE se produce una calcificación de las fibras elásticas que componen la MB. Esta calcificación se muestra oftalmoscópicamente como un granulado amarillento, irregular y fino con apariencia drusenoide, visible predominantemente en la región temporal a fóvea.⁷⁴ Precede a la aparición de las estrías angioides entre 1-8 años.⁷⁵

En ojos normales la membrana de Bruch es más delgada y más porosa en el área macular y en la región peripapilar, ambas características, grosor e integridad, aumentan con la excentricidad.⁷⁶ Esta variabilidad estructural en la membrana de Bruch entre el centro y periferia explicaría la mayor vulnerabilidad para la calcificación en polo posterior y su posterior extensión centrifuga hasta alcanzar la periferia en fases más avanzadas de la enfermedad. Una vez que la calcificación de la membrana de Bruch se hace uniforme y continua, la piel de naranja adopta una apariencia más blanquecina, amarillenta y opaca siendo visible la transición en zonas más periféricas. Recientemente Spaide⁷⁷ ha denominado a esta área confluyente de opacidad difusa como “coquille d’oeuf” o “cáscara de huevo”. Figura 11.

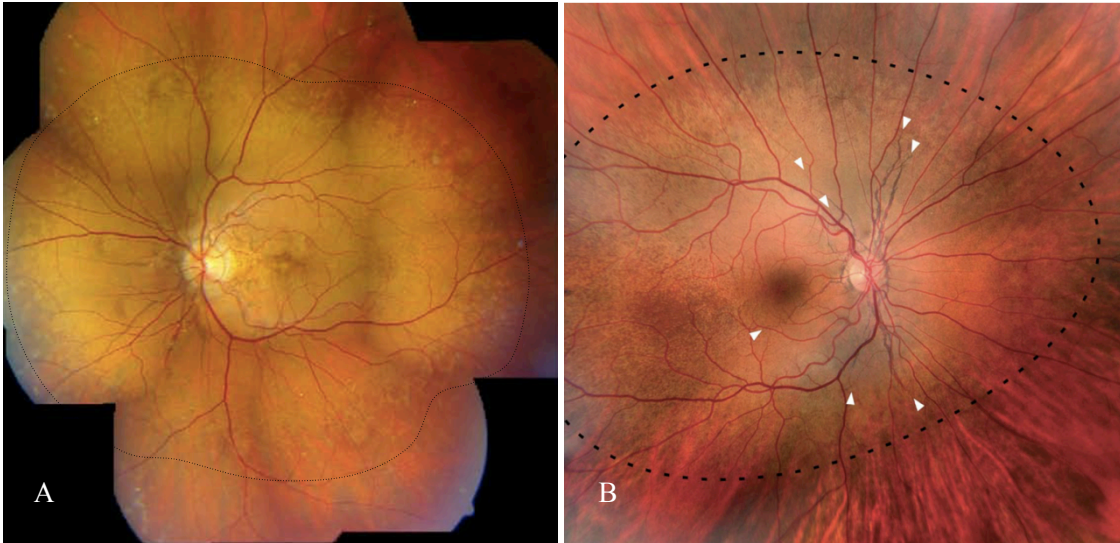


Figura 11. Piel de naranja. **A**, Imagen oftalmoscópica que muestra la zona de transición entre la piel de naranja y la periferia (línea punteada), obsérvese el cambio de coloración amarillenta con opacificación que no permite visualizar los detalles coroideos.⁷⁸ **B**, Alteración de la coloración y transparencia del sector más posterior, se identifica la interfase (línea punteada) entre una retina periférica no alterada macroscópicamente y un polo posterior más blanquecino y opacificado (coquille d'oeuf o cáscara de huevo). El granulado típico en piel de naranja se hace más evidente en región temporal a la fovea. Las puntas de flechas blancas señalan el final de estrías angioides, cuyo extremo distal no sobrepasa la zona de transición.⁷⁷

Charbel Issa et al.⁷⁹ representan en un esquema el modelo hipotético de esta calcificación progresiva de la membrana de Bruch, basado en el análisis de la angiografía con verde de indocianina (AVI) y fluoresceínica (AGF), y de las imágenes obtenidas por reflectancia confocal infrarroja. Los resultados demuestran una disminución de la fluorescencia por AVI en el área central en fases tardías.⁷⁹ Figura 12.

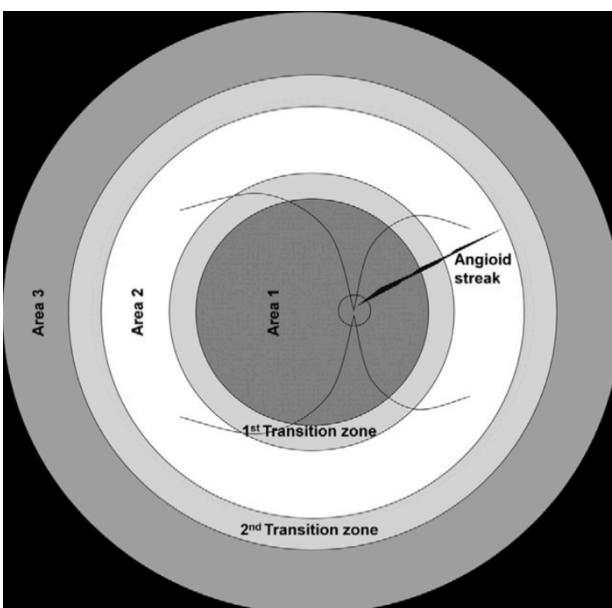


Figura 12. Esquema del fondo ocular en el PXE. Se divide en tres áreas separadas por dos zonas de transición. Las dos áreas más centrales (áreas 1 y 2) indican diferentes estadios de las alteraciones fundoscópicas debido al progreso centrifugo de las mismas. El área 3 representa una retina periférica normal. La zona de transición 2 sería la equivalente a la piel de naranja.⁷⁹

La piel de naranja muestra un aumento de reflectividad en el complejo EPR-MB en las imágenes obtenidas por tomografía de coherencia óptica (OCT).⁷⁷⁻⁸¹ Figura 13.

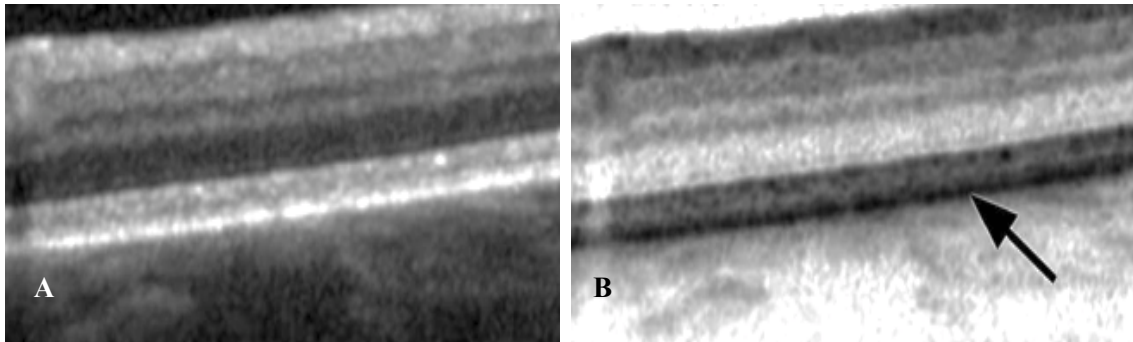


Figura 13. Piel de naranja a través de SD-OCT. **A**, Obsérvese la línea hiperreflectiva del complejo EPR-MB. **B**, Imagen inversa de OCT muestra esta misma línea con un granulado negrozco que no está presente en sujetos normales.⁷⁷

La piel de naranja en la autofluorescencia (AF) no puede ser claramente discernida, independientemente de la severidad de los cambios. En algunos pacientes, la autofluorescencia muestra un ligero patrón moteado sin clara correlación topográfica con respecto a los hallazgos fundoscópicos.⁸¹ Figura 14.

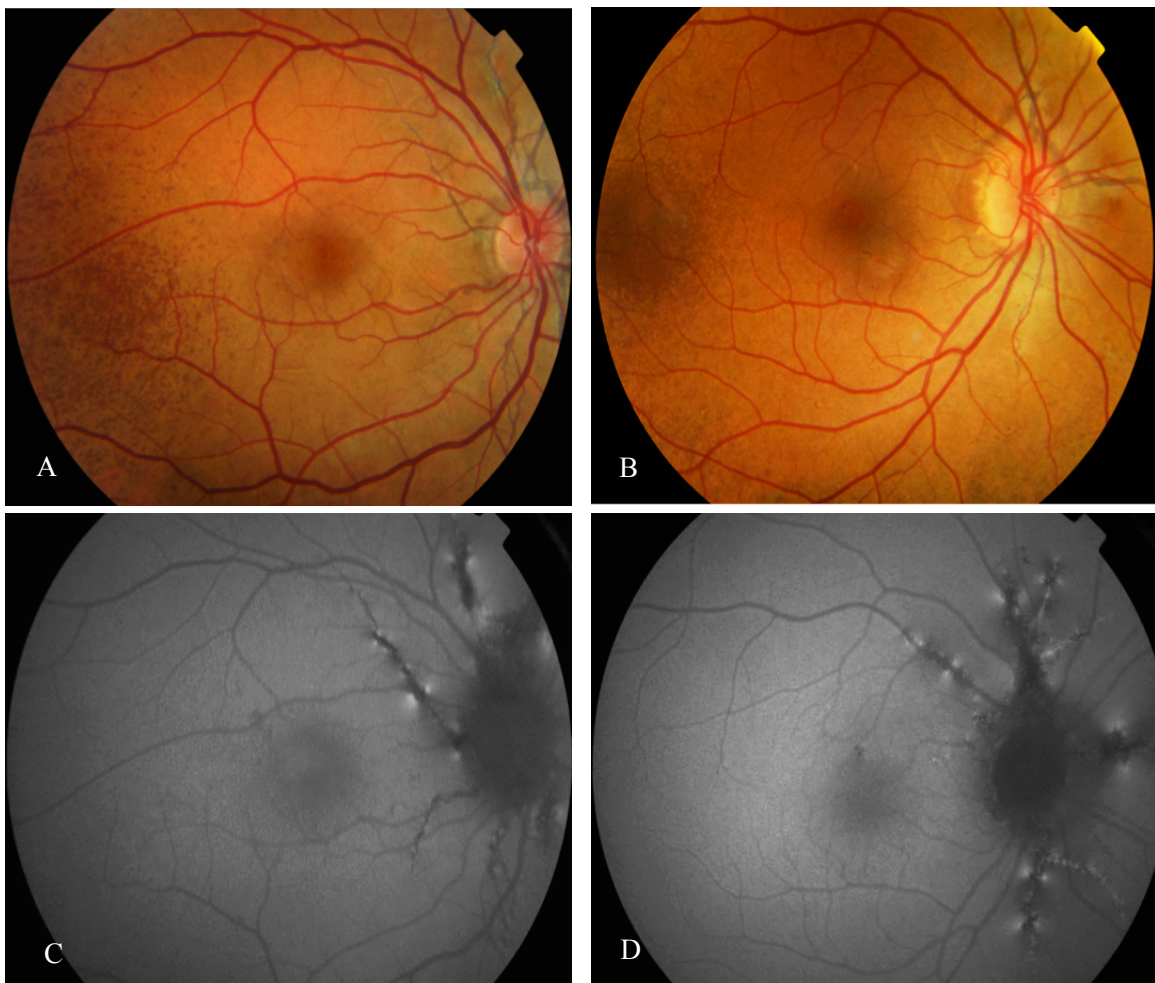


Figura 14. Piel de naranja y autofluorescencia. **A y B**, La piel de naranja en A es más evidente en el sector temporal a fovea, reconocible por ese moteado parduzco. **C y D**, AF correspondiente a las imágenes A y B, respectivamente, muestran un granulado difuso en polo posterior sin una clara correlación con la imagen oftalmoscópica.

La AGF puede mostrar en algunas ocasiones un moteado fino en áreas más marcadas pero frecuentemente no se observa una representación angiográfica de la lesión correspondiente a la imagen oftalmoscópica. La AVI muestra una hiperfluorescencia moteada de predominio temporal a fovea.⁸² (Figura 15).

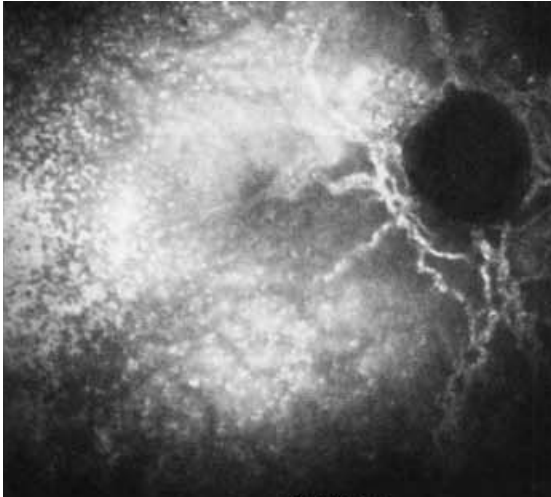


Figura 15. Piel de naranja y angiografía verde de indocianina. Fase tardía. Aparición de múltiples puntos hiperfluorescentes en polo posterior más evidente en sector temporal a fovea.⁸²

ESTRÍAS ANGIOIDES

Las estrías angioides son consideradas como el signo de mayor consistencia en el fondo ocular del PXE. Son rupturas de la MB posiblemente desencadenadas por los movimientos de los músculos intra y extraoculares sobre una membrana de Bruch calcificada y engrosada.⁸³ Son bilaterales y aparecen como líneas marrón-grisáceas, anfractuosas e irregulares con origen en el anillo peripapilar. Presentan una configuración radial con subdivisiones en ramas más pequeñas en disposición centrifuga hacia el ecuador. La visibilidad y el color dependen del grado de las alteraciones retinianas subyacentes (pigmentaciones o atrofia del EPR, alteraciones en la coriocapilar o fibrosis). El diámetro varía desde 50 a 500 μm .⁸⁴⁻⁸⁷

Algunos pacientes adoptan una morfología en forma de estrías aisladas fácilmente reconocibles y otros una configuración en enrejado. Normalmente una vez que aparecen son lesiones estables, sin embargo algunos estudios demuestran un aumento de longitud y diámetro a lo largo del tiempo.⁸⁸

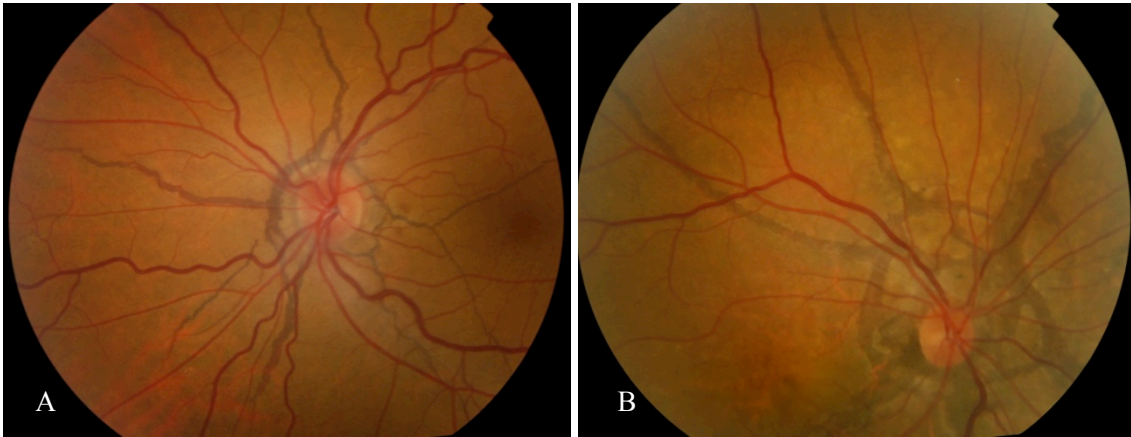


Figura 16. Estrias angioides por oftalmoscopia. **A**, Estrias radiales procedentes de un anillo estriado circunferencial a nervio óptico. **B**, En región peripapilar estructura estriada en forma de anillo con configuración en enrejado desde el cual se forman estrias con disposición radial.

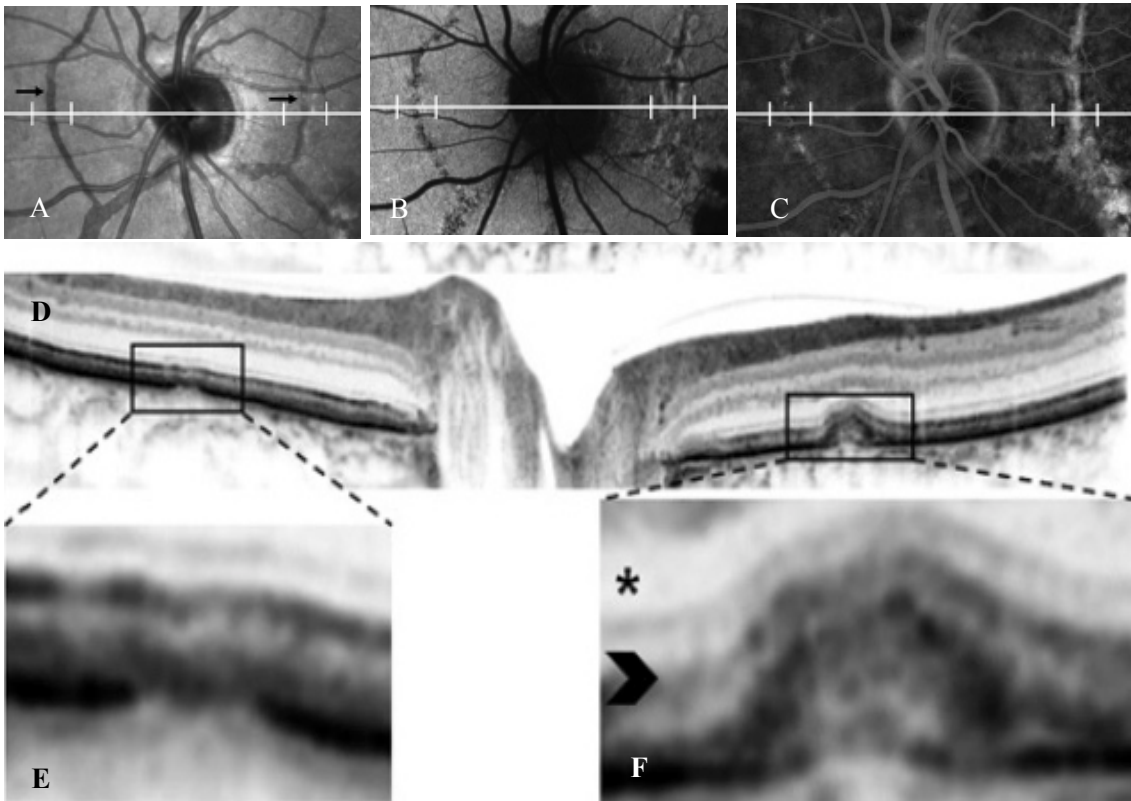


Figura 17. Estrias angioides por OCT. **A**, Imagen oftalmoscópica. **B**, Autofluorescencia. **C**, Angiografía fluoresceínica (la línea blanca representa el corte de escaneado del OCT). **D**, Imagen de OCT, los recuadros negros enmarcan la zona de ruptura de la MB perteneciente a las estrias angioides peripapilares, **E-F** en aumento.⁸⁰

Las rupturas en la membrana de Bruch pueden aparecer también sin estar asociadas a estrías angioides.⁸⁰ (Figura 18)

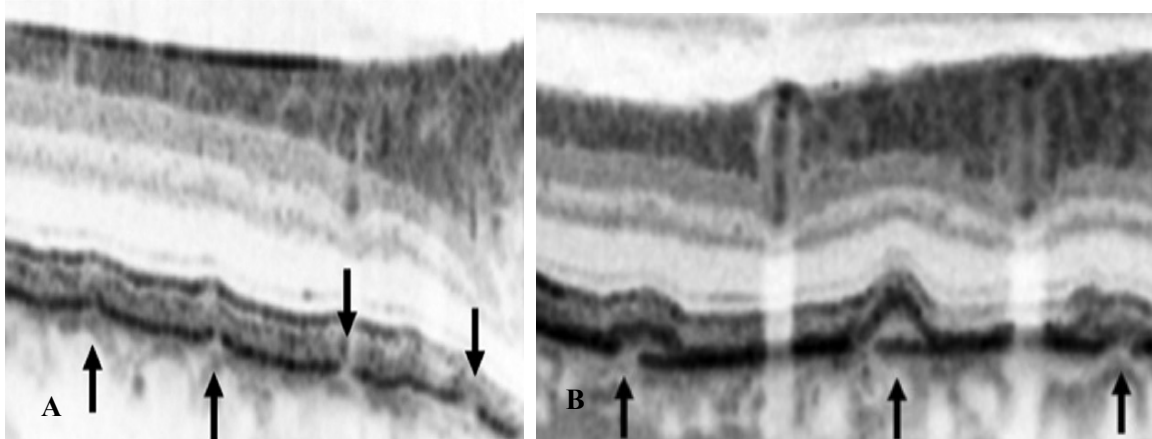


Figura 18. Puntos de ruptura de la membrana de Bruch por OCT. **A-B**, Las flechas señalan diferentes dehiscencias en la membrana de Bruch. **B**, Acompañando a las rupturas en la MB aparecen desprendimientos de EPR localizados.⁸⁰

Recientemente se han descrito grandes dehiscencias en la membrana de Bruch, en la región peripapilar de pacientes con PXE. Estas lesiones se asocian a una pérdida severa del tejido corioideo y EPR en fases avanzadas de la enfermedad.⁷⁷

En la autofluorescencia las estrías angioides aparecen como líneas oscuras de bordes irregulares.⁸¹ La angiografía fluoresceínica muestra líneas hiperfluorescentes debido al “defecto ventana” por la atrofia del EPR subyacente. La AGF permite delimitar este tipo de lesiones cuando por oftalmoscopia su visibilidad es dudosa.

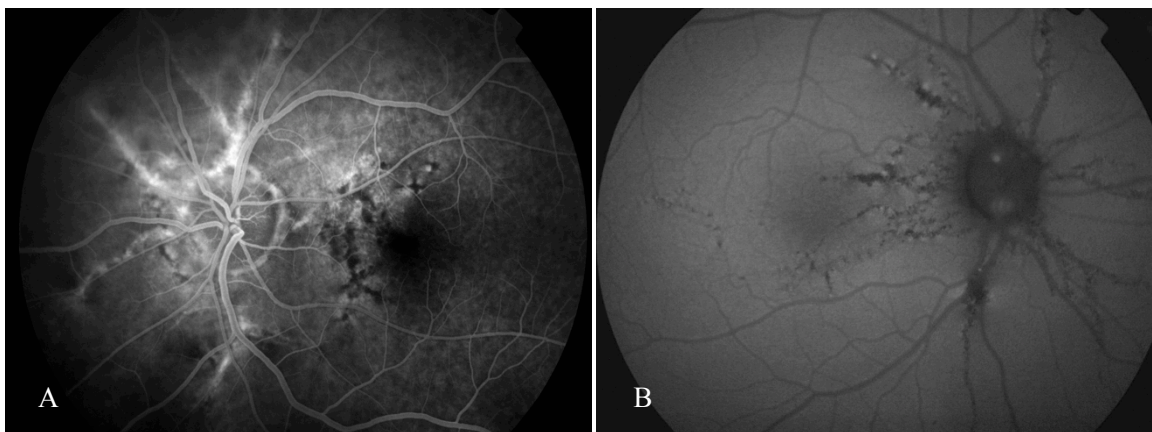


Figura 19. Estrías angioides por AGF y AF. **A**, Angiografía fluoresceínica que muestra la hiperfluorescencia de las estrías desde la región peripapilar. **B**, En la autofluorescencia aparecen como lesiones anfractuosas hipoautofluorescentes.

La AVI es superior a la AGF en el diagnóstico de las estrías. En la mayoría de los casos son líneas hipercianescentes con una mayor longitud y más numerosas que las observadas en el fondo de ojo y por AGF.

Pece et al.⁸² clasificaron las estrías angioides en cuatro categorías según los patrones de fluorescencia observados con AVI: hiperfluorescentes (63%), hipofluorescentes (8%), combinación de hipofluorescencia e hiperfluorescencia (10%) y los que ellos llamaron track-like, estrías con una línea hipofluorescente bordeada de dos líneas hiperfluorescentes en el límite externo de las mismas (19%).⁸² (Figura 20)

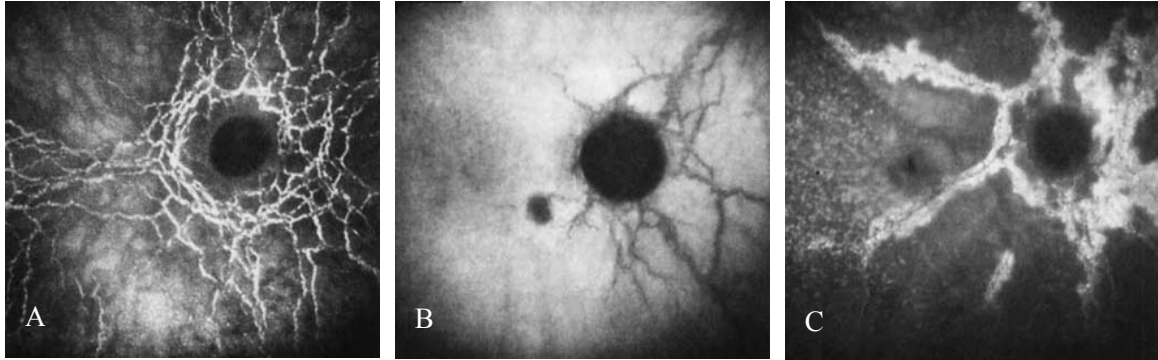


Figura 20. Estrías angioides por AVI. **A**, Tipo 1 Hiperfluorescentes. **B**, Tipo 2 Hipofluorescentes. **C**, Tipo 4 Track-like.⁸²

En un 59-87% de los casos, las estrías angioides se deben a PXE, siendo la enfermedad sistémica más frecuentemente asociada a este tipo de lesiones. Otras causas se describen en la Figura 21.

ENFERMEDADES ASOCIADAS A ESTRÍAS ANGIOIDES	
Enfermedades sistémicas	
▪	Pseudoxantoma elástico
▪	Enfermedad de Paget
▪	Acromegalia
▪	Síndrome de Marfan
▪	Síndrome de Ehlers-Danlos
Hemoglobinopatías	
▪	Anemia de células falciformes
▪	Talasemia
▪	Esferocitosis
Misceláneas	
▪	A- Beta-Lipoproteinemia
▪	Traumatismo
▪	Anemia hemolítica adquirida
▪	Calcinosis cutánea
▪	Enfermedad coronaria hipertensiva
▪	Hiperpotasemia crónica congénita
▪	Sdme Sturge- Weber
▪	Neurofibromatosis
▪	Diabetes
▪	Lipomatosis difusa
▪	Microsomía
▪	Epilepsia
▪	Elastosis senil

Figura 21. Enfermedades asociadas a estrías angioides.

ATROFIA DEL EPR PERIPAPILAR Y FENÓMENO PARAESTRÍA

La calcificación y el engrosamiento de la MB se asocia inicialmente a una disminución del pigmento en el EPR. Esto puede progresar a un defecto total de la MB, con atrofia de la coriocapilar, EPR y fotorreceptores.⁹⁰

Oftalmoscópicamente la atrofia del epitelio pigmentario se localiza rodeando a las estrías angioides adyacentes al nervio óptico. Sawa⁹¹ describe la presencia de un área de hipoautofluorescencia bordeando a las estrías angioides. Esta expansión de atrofia del EPR se presenta en algunos pacientes como un área triangular con la base en el nervio óptico.⁹¹

La presencia de áreas focales oscuras hiperpigmentadas anexas a esta atrofia se corresponde en la autofluorescencia a puntos hiperautofluorescentes, denominándose *fenómeno paraestría*. Estas lesiones aparecen como resultado de la proliferación de células en EPR y una excesiva acumulación de lipofuscina en el compartimento lisosomal. El fenómeno paraestría puede predecir la progresión de la enfermedad.^{81,92}

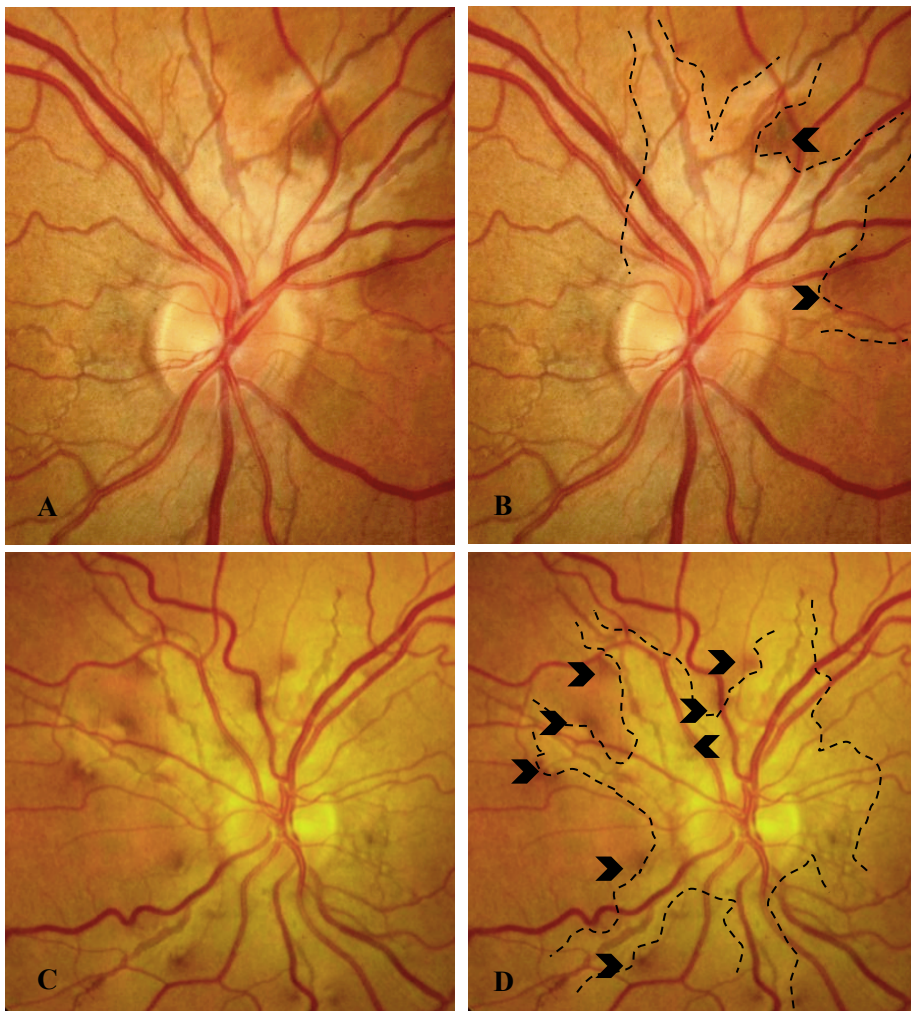


Figura 22. Atrofia del epitelio pigmentario retiniano peripapilar y fenómeno paraestría. **A y B**, Áreas hipopigmentadas, de coloración blanquecina bordeando a estrías angioides superiores, confluyen desde la región peripapilar. Las flechas negras señalan dos zonas hiperpigmentadas en el límite externo de la atrofia (fenómeno paraestría). **C y D**, Área de hipopigmentación mucho más extensa que en el caso anterior, con extensión al sector inferior. Numerosos puntos focales hiperpigmentados en el área limitiforme del complejo estría-atrofia.

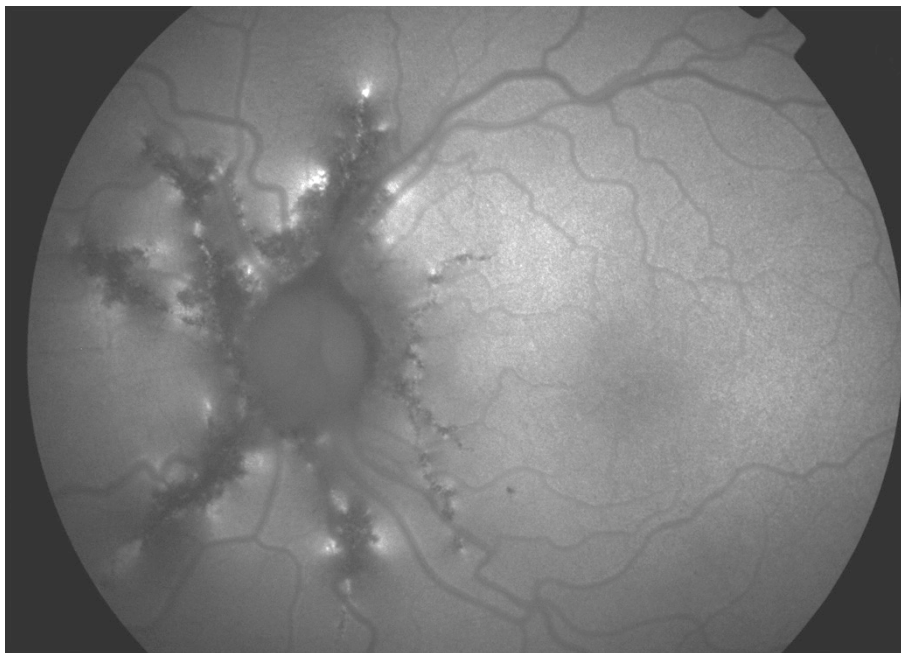


Figura 23. Atrofia del epitelio pigmentario retiniano peripapilar y fenómeno paraestría por AF. El límite de las estrías hipoautofluorescentes no son fácilmente reconocibles por presentar un área de hipoautofluorescencia que las bordean desde su nacimiento peripapilar siguiendo su recorrido centrífugo (atrofia EPR). Adyacente a esta área existen varias áreas focales hiperautofluorescentes (fenómeno paraestría).

DRUSAS DEL NERVIÓ ÓPTICO

Las drusas del nervio óptico (DNO) son depósitos acelulares de calcio, ácidos aminoglucúceos y mucopolisacáridos.⁹³⁻⁹⁵ Cuando se localizan cerca de la superficie son oftalmoscópicamente visibles y aparecen como concreciones globulosas de bordes definidos, sobreelevadas en la superficie del nervio óptico, de color amarillo pálido. En cambio, cuando están localizadas cerca de la lámina cribosa pueden ser difícilmente detectables, y se requiere de otras pruebas de imagen para su diagnóstico, como la ecografía, retinografía con autofluorescencia o la tomografía de coherencia óptica.^{96,97} Roh et al.⁹⁸ clasifica las drusas del nervio óptico en grados desde 0 a III en relación a diferentes parámetros: aspecto del nervio óptico, su excavación y drusas visibles. El Grado 0 corresponden a nervios con excavaciones pequeñas sin drusas visibles. Grado I drusas dispersas en el disco óptico. Grado II numerosas drusas con estrechamiento de la excavación papilar. Grado III apiñamiento de drusas sin excavación papilar.

En la población sana existe una prevalencia del 0.3%, aumentando en autopsias a un 2,4%.^{99,100} En los casos de pseudoxantoma elástico existe una prevalencia de 6-8%,¹⁰¹ hasta un 21%.¹⁰² En la actualidad se desconoce el aumento de riesgo de presentar drusas en el nervio óptico en pacientes con PXE, podría estar relacionado con el proceso común de mineralización anormal.⁷⁸

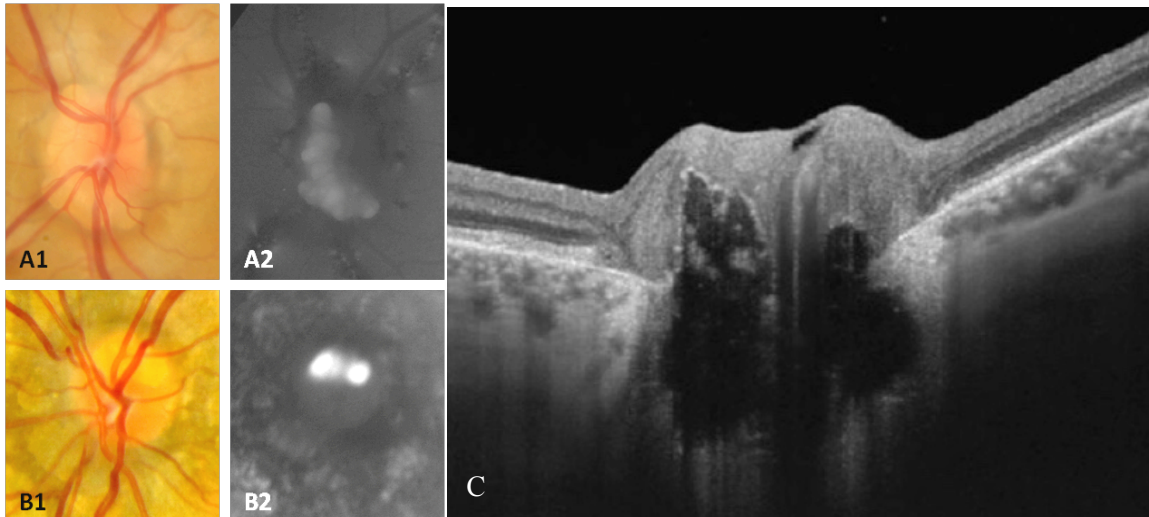


Figura 24. Drusas del nervio óptico. **A1**, Imagen oftalmoscópica del nervio óptico con drusas fácilmente reconocibles con alteración del borde del anillo neurorretiniano. **A2**, Imagen AF donde se observa una mayor diferenciación de los límites de las drusas. **B1**, Imagen oftalmoscopia de drusas en sector superior del nervio óptico con leve alteración del límite externo papilar. **B2**, Imagen AF con dos focos de hiperautofluorescencia evidenciando la presencia de drusas. **C**, Nervio óptico por tomografía de coherencia óptica, las drusas aparecen como espacios redondeados hiporreflectivos.¹⁰³

Aunque normalmente son asintomáticas, pueden estar asociadas en un 24%-87% a defectos campimétricos. Se ha descrito la existencia de una disminución del grosor de capa de fibras nerviosas (RNFL) y de las células ganglionares-plexiforme interna (GCL-IPL) en sujetos sin PXE.^{96, 97, 104}

LESIONES EN COMETA

Las lesiones en “cometa” son atrofiaciones coriorretinianas nodulares de color blanco, de 125 μm de diámetro medio. Se localizan en media periferia o cerca del disco óptico. Pueden presentar un halo de hiperpigmentación en sus márgenes. La presencia de hipopigmentación de EPR desde la propia lesión hacia el polo posterior se denomina “cola de cometa”.¹⁰⁵ La agrupación de varios cuerpos solitarios reciben el nombre de “lluvia de cometas”.⁷⁸ Es la única lesión que se caracteriza por ser patognomónica del PXE. Tiene un valor diagnóstico en pacientes jóvenes sin otros cambios retinianos.^{74,78,106}

Se muestran hiperautofluorescentes e hiperfluorescentes en fases tardías de la AGF.¹⁰⁶ En fases tardías de AVI son hipocianescentes. En las imágenes de OCT aparecen como pequeños espacios quísticos irregulares hiporreflectivos rodeados de una capa hiperreflectiva. Estas lesiones pueden afectar a todo el espesor retiniano, desde la capa de fibras nerviosas hasta la coriocapilar.¹⁰⁷

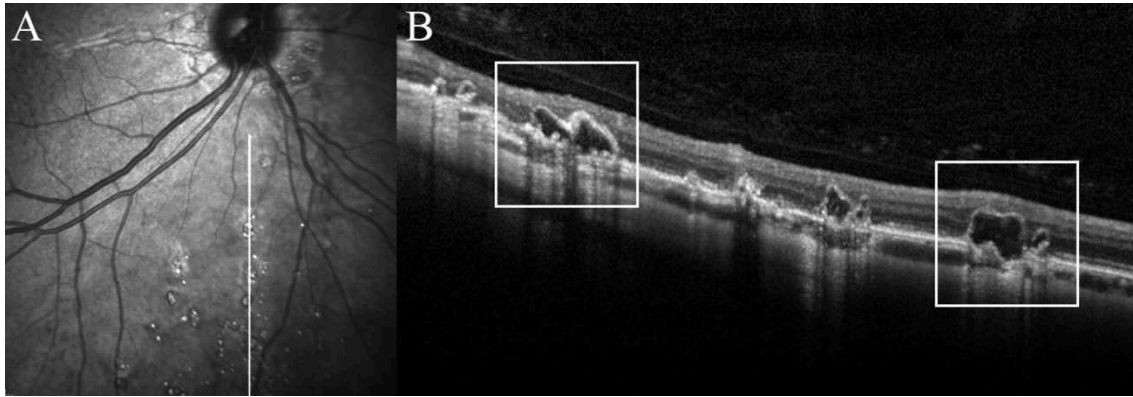


Figura 25. Lesiones en cometa por AF y OCT. **A**, Imagen de AF, lesiones redondeadas hiperautofluorescentes, algunas bordeadas de hipoafluorescencia. **B**, Imagen de OCT, lesiones quísticas de contenido hiporreflexivo y paredes hiperreflexivas en retina externa.¹⁰⁷

DISTROFIAS EN PATRÓN

Las distrofias en patrón son frecuentes en estos pacientes. Su frecuencia varía desde un 11% hasta un 70%.⁸⁰ Se clasifican en distrofia viteliforme, en alas de mariposa, reticular, fundus pulverulentus y flavimaculatus. La distrofia más frecuente es el fundus pulverulentus.¹⁰⁸

Se ha asociado la presencia de distrofia como un signo pronóstico de desarrollo de neovascularización coroidea.⁸⁰

NEOVASCULARIZACIÓN COROIDEA

La neovascularización coroidea (NVC) en el área macular es una complicación frecuente que conlleva a pérdida de visión. La predisposición por el polo posterior se debe a la alta frecuencia de estrías angioides en este área. La NVC implica un crecimiento anormal de un complejo de vasos sanguíneos coroideos a través de la MB. La integridad de la MB y EPR influye en el desarrollo de NVC, entre otros factores.¹⁰⁹

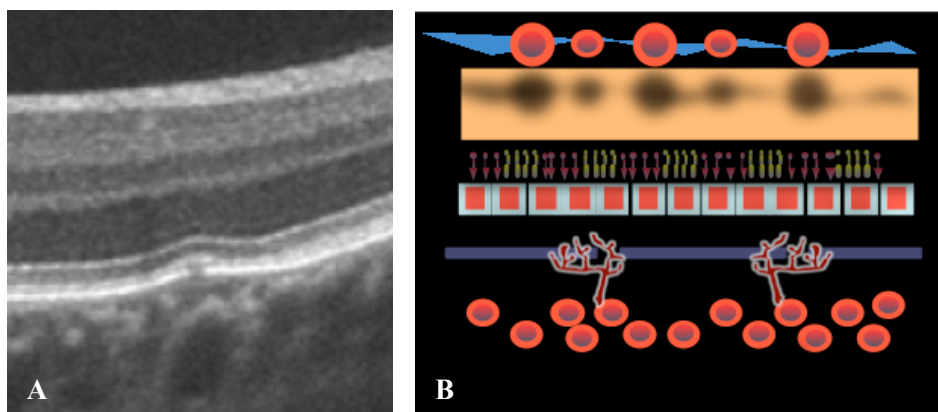


Figura 26. Ruptura de la membrana de Bruch y NVC. **A**, Imagen de OCT que muestra una deshincia de la membrana de Bruch. **B**, Esquema representativo de los neovasos coroideos invadiendo retina externa en una NVC.

Clínicamente cursa con una pérdida brusca de la visión central, metamorfopsias e incluso escotoma positivo (presencia de hemorragias).

La NVC puede visualizarse oftalmoscópicamente como una lesión de color verde-grisáceo o rosada-amarillenta, sin embargo la mayoría de los signos están provocados por complicaciones: líquido subretiniano e intrarretiniano, hemorragias, exudados y en última instancia la aparición de una cicatriz disciforme.¹⁰⁹

La AGF confirma el diagnóstico de sospecha de NVC. La clasificación clásica de NVC por AGF divide a las neoformaciones en *NVC clásica*: membrana bien definida hiperfluorescente desde tiempos precoces con patrón en encaje con difusión de colorante en tiempos tardíos. Su localización puede ser subfoveal (lo más frecuente), yuxtafoveal (1-200 μm del centro) y extrafoveal (200-1500 μm del centro). La *NVC oculta* es el término utilizado para describir una membrana con límites imprecisos, donde el crecimiento de la misma se produce entre el EPR y la membrana de Bruch. La AVI muestra una hipercianiscencia focal en placa. La AVI presenta mayor sensibilidad para la detección de membranas coroideas.¹⁰⁹



Figura 27. Neovascularización coroidea activa. Hemorragia subretiniana perifoveal.

ATROFIA CORIORRETINIANA GEOGRÁFICA

La atrofia coriorretiniana puede desarrollarse secundariamente a una NVC, normalmente adyacente a una cicatriz fibrovascular, pero también puede aparecer en ausencia de este proceso neovascular.

Estas lesiones se muestran en el fondo de ojo como placas redondeadas hipopigmentadas de diferentes tamaños. Pueden confluir en grandes áreas de atrofia. Se localizan principalmente en las arcadas vasculares mayores, y asociadas frecuentemente a distrofias en patrón.⁷⁸ (Figura 28)

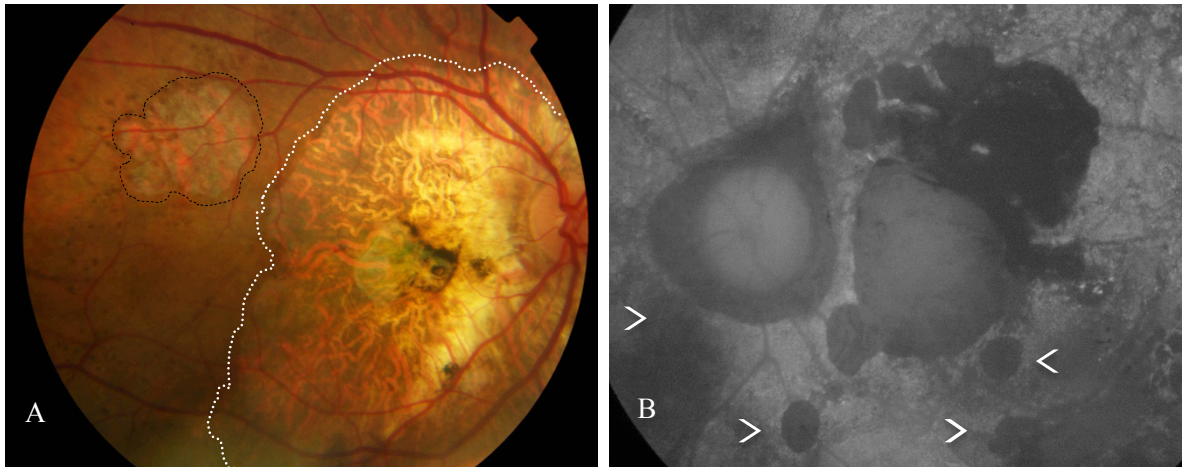


Figura 28. Atrofia coriorretiniana geográfica (1). A, Placa de atrofia coriorretiniana de menor tamaño adyacente al tejido vascular temporal superior (punteado negro). El punteado blanco delimita una gran atrofia que incluye la región peripapilar y abarca más allá de los márgenes de la cicatriz central macular. B, Imagen de autofluorescencia con lesiones (puntas de flechas) redondeadas hipoautofluorescentes menores a un diámetro papilar fuera del área macular.

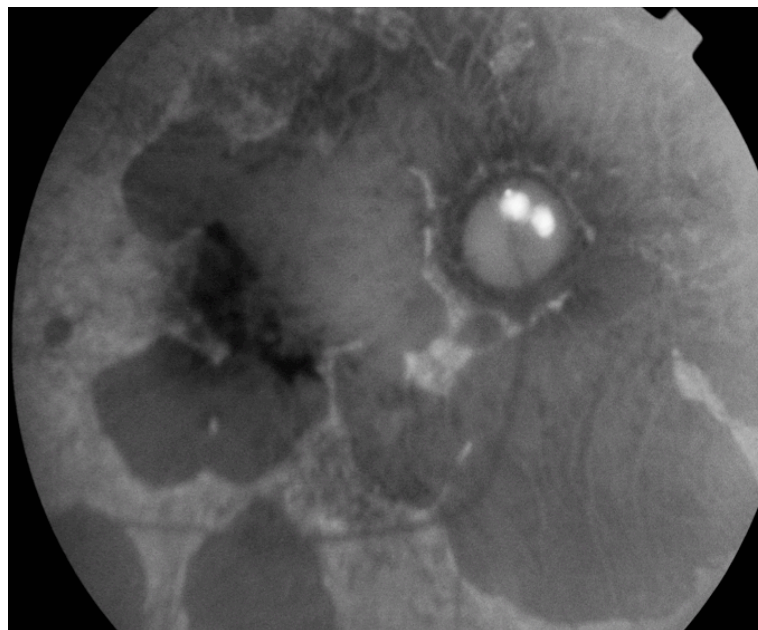


Figura 29. Atrofia coriorretiniana geográfica (2). Grandes placas de atrofia coriorretiniana de diferentes tamaños, hipoautofluorescentes de bordes bien definidos con gran extensión al sector retiniano nasal.

3.7. CLASIFICACIÓN DEL PSEUDOXANTOMA ELÁSTICO

Los primeros intentos para idear un sistema de clasificación para el PXE data de 1975, cuando Pope¹¹⁰ describe cuatro subtipos basados en hallazgos clínicos y según el tipo de herencia, autosómica dominante vs. autosómica recesiva, en un grupo de 121 pacientes. En 1988, Neldner⁶ propuso que el diagnóstico histopatológico de las lesiones localizadas en cuello y áreas flexurales deberían ser un criterio de inclusión, excluyendo de esta forma casos potenciales sin afectación cutánea o con una histopatología atípica. En 1992, Consensus Conference propuso una clasificación con dos grandes categorías, basada en la histopatología y los hallazgos cutáneos y oculares. Una combinación de estos criterios divide a los pacientes en dos grupos: Categoría I (certain PXE) en los que se cumplía los tres criterios mayores y Categoría II (uncertain PXE). La categoría IIa los pacientes cursan con estrías angioides y los dos criterios menores. La categoría IIb presentan estrías angioides y calcificación en fibras elásticas en piel no afectada. La categoría IIc muestran estrías angioides y familiares de primer grado afectados por la enfermedad. Y la categoría IId no tienen estrías angioides pero si los dos criterios menores.¹¹¹ (Figura 30)

CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO DE PXE en 1994 (Lebwohl et al.)	
Criterios mayores	<ol style="list-style-type: none">1. Características cutáneas (pápulas amarillentas en flexuras)2. Características histopatológicas de la piel afectada3. Características oculares (estrías angioides, piel de naranja o maculopatía) en adultos mayores de 20 años de edad.
Criterios menores	<ol style="list-style-type: none">1. Características histopatológicas de la piel no afectada2. Historia familiar de PXE en familiares de primer grado.

Figura 30. Criterios para el diagnóstico de Pseudoxantoma Elástico por Lebwohl et al. ¹¹¹

Vanakker ⁴⁹ clasificó los pacientes de PXE en “definitivo”, “probable” y “no probable”, basado en la evaluación cutánea y examen oftalmológico.

En 2010, Plomp et al.¹¹² presentaron una clasificación que incorporó la identificación de las mutaciones en el gen ABCC6 (Figura 31).

REVISIÓN DE LOS CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE PXE en 2008
(Plomp et al.)

Criterios mayores

1. PIEL
 - a. Pápulas amarillentas y/o placas en la región lateral del cuello y/o flexuras; o,
 - b. Alteración de las fibras elásticas con fragmentación, aglutinación y calcificación tomadas de la piel clínicamente afectada.
2. OJO
 - a. Piel de naranja; o
 - b. Una o más estrías angioides, con una longitud de al menos de un diámetro papilar.
3. GENÉTICA
 - a. Mutación en ambos alelos del gen ABCC6; o
 - b. Un familiar de primer grado afectado (padre, madre, hermano o hijo)

Criterios menores

1. OJO
 - a. Estría angiode de longitud menor a un diámetro papilar; o
 - b. Una o más lesiones en "cometa" en la retina; o
 - c. Una o más lesiones paraestría
2. GENÉTICA
 - a. Mutación en un alelo del gen ABCC6.

Requisitos para el diagnóstico de PXE

- a. Diagnóstico definitivo
Presencia de dos o más criterios mayores no pertenecientes a la misma categoría (piel, ojos, genética)
- b. Diagnóstico probable
Presencia de dos criterios mayores oculares o dos cutáneos; o
Presencia de un criterio mayor o uno o más criterios menores no pertenecientes a la misma categoría.
- c. Diagnóstico posible
Presencia de un único criterio mayor; o
Presencia de uno o más criterios menores.

Figura 31. Criterios para el diagnóstico de Pseudoxantoma Elástico por Plomp et al. ¹¹²

Con las nuevas investigaciones en relación al PXE, incluyendo la expansión del espectro clínico y la identificación de mutaciones en otros genes en pacientes con lesiones cutáneas parecidas al PXE (ENPP1), se ha propuesto redefinir la clasificación actual.^{113, 114} Diferentes observaciones han propuesto que el proceso biológico controlado por los productos de los genes ABCC6 y ENPP1 convergen de diferentes caminos hacia la mineralización ectópica.^{114, 115, 116} (Figura 32)

REVISIÓN DE LOS CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE PXE en 2014
(Uitto et al.)

PXE Definitivo

1. Dos mutaciones en el gen ABCC6; o
2. Hallazgos oculares (estrías angioides con longitud mayor a un diámetro papilar o piel de naranja en un sujeto de <20 años)
3. Los dos criterios anteriores con:
 - Hallazgos cutáneos (pápulas y placas en cuello o flexuras)
 - Diagnóstico histopatológico en la piel afectada (calcificación de las fibras elásticas en la dermis medial y basal confirmada con tinción cálcica positiva)

PXE Posible

Un paciente puede ser considerado con posible PXE si no cumple los criterios anteriores, el grado de probabilidad depende de la presencia de otros factores, incluyendo:

1. Historia familiar positiva, especialmente con afectación en hermanos.
2. Micro calcificaciones en arterias y otros órganos
3. Cambios histopatológicos en piel no afectada
4. Presencia de una única mutación en el gen ABCC6 o ENPP1, especialmente si se ha encontrado la misma mutación en un hermano.

Figura 32. Criterios para el diagnóstico de Pseudoxantoma Elástico por Uitto et al.¹¹⁶

3.8. TRATAMIENTO DEL PSEUDOXANTOMA ELÁSTICO

3.8.1. TRATAMIENTO SISTÉMICO

Actualmente no existe un tratamiento específico para revertir o evitar la progresión de las manifestaciones sistémicas asociadas al PXE. Sin embargo están siendo estudiadas a nivel preclínico una serie de vías para contrarrestar la mineralización sistémica. ¹¹⁶ (Figura 33).

TRATAMIENTO PXE	
Posibilidad de tratamiento	Mecanismo de acción
<p><u>Clínico</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Inyección Anti-VEGF - Magnesio oral 	<p>Neovascularización coroidea Prevención de manifestaciones sistémicas</p>
<p><u>Terapias moleculares en estudio</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Transfusiones con inhibidores de la mineralización - Estatinas orales - Medicación PTC read-through - Transplante de células hepáticas - Administración células chaperone - Análogos de pirofosfato 	<p>Prevención mineralización sistémica Control metabolismo lipídico Mutación genética Regeneración del hígado Localización de membranas sin proteína ABCC6 Prevención calcificación sistémica</p>

Figura 33. Tratamiento del PXE. ¹¹⁶

Recientes estudios se han centrado en el papel de la composición mineral de la dieta como potencial modificador de la severidad de PXE. Inicialmente, en la década de los 80, un estudio retrospectivo demostraba que altas cantidades de productos ricos en calcio y fosfatos tomados a diario durante la infancia y adolescencia podría desembocar en una forma más severa de PXE en edades avanzadas. ⁷

Otros estudios basados en ratones ABCC6^{-/-}, como modelo sistémico de PXE, revelaba que, en estos ratones, una dieta rica en magnesio, pero no en calcio, puede influenciar profundamente la extensión de la mineralización ectópica. ^{117,118,119, 120}

Actualmente se está realizando un ensayo clínico (NCT01525875) basado en la administración de suplementos dietéticos de magnesio para demostrar los efectos cutáneos y mineralización vascular. Otros ensayos clínicos, con un número limitado de pacientes con PXE, indican que una alimentación con quelantes de fosfatos podrían ayudar a disminuir la progresión de la enfermedad. ^{121,122}

Por otro lado, se ha observado que en ratones ABCC6^{-/-} existe una deficiencia plasmática de pirofosfatos inorgánicos (PPI), y se ha sugerido como tratamiento la administración de bifosfonatos para el control de la mineralización. ^{123,124}

La ingeniería genética ha demostrado que el uso de componentes de pequeño peso molecular como los PTCs (premature termination codon) pueden facilitar la síntesis completa de las proteínas correspondientes a los alelos mutados.¹²⁵

Estrategias basadas en el trasplante de células madre en el hígado ha permitido, en ratones ABCC6-/-, la diferenciación al linaje hepático.¹²⁶

En definitiva, mientras que los nuevos estudios, todavía en fase preclínica, prueban tratamientos con finalidad curativa, actualmente sólo podemos recurrir a una combinación de terapias (dieta apropiada, suplementos de magnesio, quelantes de fosfatos o análogos de pirofosfatos) junto a un estilo de vida saludable. Aunque el efecto final no resulta curativo puede ayudar a una progresión más lenta de los fenotipos clínicos, mejorando de esta manera la calidad de vida. En cuanto a la ECV se refiere, el tratamiento debe dirigirse hacia el control estricto de los factores de riesgo cardiovasculares: abandono del tabaco, control de la diabetes mellitus, dislipemias e hipertensión, control del peso y realización de ejercicio moderado. Debido al mayor riesgo de hemorragia digestiva, debe evitarse el consumo de fármacos gastrolesivos como el ácido acetilsalicílico o los antiinflamatorios no esteroideos, así como fármacos anticoagulantes como acenocumarol, dabigatran o rivaroxaban. En presencia de ECV demostrada deberá valorarse de forma individualizada la relación riesgo/beneficio para recomendar su uso.¹¹⁶

3.8.2. TRATAMIENTO OFTALMOLÓGICO

La terapia ocular se basa en el tratamiento de las complicaciones oculares derivadas de la neovascularización coroidea (NVC) secundarias a estrías angioides. Y es ésta, la única fase de la enfermedad, en la que está indicado el tratamiento oftalmológico. Han surgido diferentes posibilidades terapéuticas que se resumen en la Figura 34.¹²⁷

Terapia	Resumen de resultados
Cirugía	Pocos casos. Resultados desalentadores
Fotocoagulación	Existe progresión de NVC. Rara estabilización y mantenimiento de la visión
Terapia fotodinámica	Existe progresión de NVC, con deterioro de la agudeza visual
Inyecciones intravítreas 1- Triamcinolona 2- Anti-VEGF	1- Resultados desalentadores 2- Disminución de la progresión o resolución de la actividad de NVC. Múltiples retratamientos son posibles.

Figura 34. Tratamiento oftalmológico del PXE.¹²⁷

FOTOCOAGULACIÓN LÁSER ARGÓN

Históricamente, la primera opción terapéutica para pacientes con NVC asociada a degeneración macular asociada a la edad (DMAE) fue la fotocoagulación. Este tratamiento se basa, conceptualmente, en la coagulación de la membrana neovascular y parar de esta manera la hiperpermeabilidad y progresión de la enfermedad.

En 1978 se realizó el primer tratamiento con fotocoagulación láser en un caso de NVC extrafoveal, secundaria a estrías angioides, con resultados satisfactorios.¹²⁸

Clarkson y Altman¹²⁹ observaron una disminución de la visión central en 6 casos posteriormente al tratamiento. Otros autores publicaron mejores resultados.¹³⁰⁻¹³⁴

La serie de casos con mayor número de ojos tratados (66 ojos) corresponde a Pece et al.¹³⁵ Los resultados del estudio muestran una estabilización o menor pérdida visual en la mayoría de los casos. Se consigue una baja actividad durante poco tiempo y recurrencias tempranas, lo que requiere un seguimiento estrecho y retratamientos frecuentes. Esto último ocasiona escotomas visuales paracentrales que pueden alterar la agudeza visual en última instancia. En definitiva este tratamiento consigue un retraso del deterioro natural de la enfermedad, siendo especialmente de utilidad y una opción terapéutica para el tratamiento de las NVC de localización extra o yuxtafoveal.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Se han descritos dos procedimientos quirúrgicos: extracción de la NVC subretiniana y cirugía de translocación macular. Ambas técnicas pudieron estabilizar la agudeza visual en algunos casos, pero las recurrencias eran frecuentes y las complicaciones postquirúrgicas eran altas. Por tanto, la aplicación de técnicas invasivas no está recomendado actualmente.¹³⁶⁻¹⁴²

TERMOTERAPIA TRANSPUPILAR

Solamente se han desarrollado dos estudios al respecto, con pocos pacientes y sin resultados satisfactorios.^{143, 144}

TERAPIA FOTODINÁMICA

Con la llegada de la efectividad de la Terapia Fotodinámica (TFD), para el tratamiento de las NVC secundarias a patologías como la DMAE y la Miopía degenerativa (MD), varios ensayos clínicos multicéntricos muestran mayor eficacia tras TFD que sin tratamiento.^{145,146,147} En comparación con la fotocoagulación láser, la TFD es mucho más selectiva en la destrucción de NVC con menos daño en los tejidos circundantes.¹⁴⁸

Entre los primeros estudios sobre NVC secundaria a estrías angioides, Karacorlu¹⁴⁹ proclama una estabilización e incluso un aumento de la agudeza visual con cese o disminución de la actividad angiográfica. Shaikh et al.¹⁵⁰ estudian 11 ojos con NVC subfoveal y yuxtafoveal, concluyendo que este tratamiento no altera la progresión de la enfermedad. Aunque otros autores, como Sahikh et al., consideran que la TFD no muestra efectos positivos significativos, la mayoría observan una progresión más lenta con menor deterioro visual.¹⁵¹⁻¹⁵⁸

INHIBIDORES DEL FACTOR DE CRECIMIENTO VASCULAR ENDOTELIAL

El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) es una potente citoquina endotelial que media en la permeabilidad vascular, proliferación de células endoteliales y en la inflamación. Estudios realizados con fármacos anti-VEGF en el tratamiento de NVC secundarias a DMAE avalan su eficacia, manteniendo o incluso mejorando su agudeza visual inicial en un porcentaje alto de casos.¹⁵⁹⁻¹⁶³

En 2006 se publica el primer caso de NVC secundaria a estrías angioides tratado con bevacizumab, con resultados favorables, mejorando la agudeza visual y reducción de la actividad.¹⁶⁴ Los sucesivos estudios, sobre el tratamiento con bevacizumab, en este tipo de pacientes, aseguran los mismos resultados, observando una estabilización de la visión y disminución del grosor medio macular medidos por OCT en la mayoría de los pacientes.¹⁶⁵⁻¹⁷⁰

Finger et al.¹⁷¹ observó que la visión mejoraba de forma significativa en los pacientes con estadios más tempranos de la enfermedad, en comparación con estadios más avanzados, en los que sólo se producía una estabilización de la visión. Sin embargo,

se han descrito efectos adversos relacionados con las inyecciones con bevacizumab: rupturas de la MB y un caso de neuropatía óptica anterior isquémica no arterítica.^{172, 173}

Chang et al.¹⁷⁴ en un estudio en el que incluye otras “patologías no DMAE”, concluyen que el tratamiento responde similar y favorablemente a pesar de la variedad de etiologías.¹⁷⁴

Diferentes autores avalan los buenos resultados anatómicos y visuales del tratamiento con ranibizumab, con alta eficacia en la estabilización del grosor macular por OCT y agudeza visual.¹⁷⁵⁻¹⁸⁰

Mimoun et al.¹⁷⁷ realizó una evaluación de la eficacia del tratamiento con ranibizumab dependiendo de la presencia o ausencia de PXE. Sus resultados sugieren que la eficacia de estos fármacos en el tratamiento de NVC secundaria a estrías angioides es independiente de la causa subyacente.

En 2015 han aparecido en la literatura los primeros casos tratados con aflibercept, nuevo tipo de Anti-VEGF cuyos buenos resultados, tanto como tratamiento inicial como alternativa a pacientes no respondedores a inyecciones previas de ranibizumab, han demostrado ser una nueva alternativa.^{181,182}

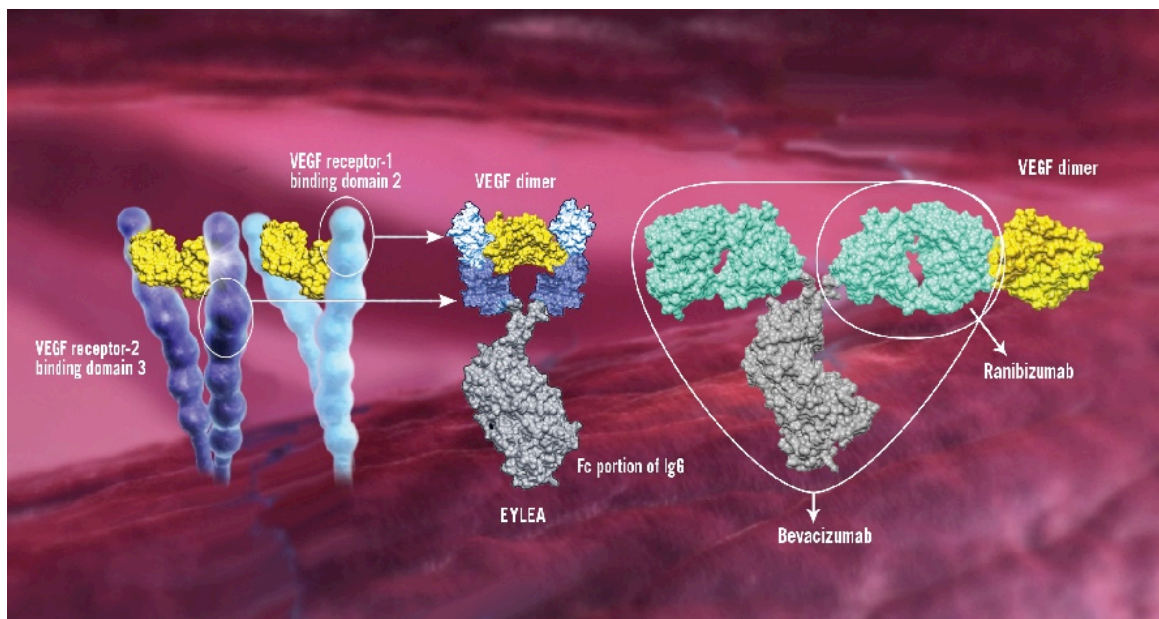


Figura 35. Tipos de Anti-VEGF.

Por tanto, la terapia con anti-VEGF (bevacizumab, ranibizumab o aflibercept) es el primer tratamiento que ha permitido obtener una estabilidad e incluso una mejoría de la visión en pacientes con NVC secundaria a estrías angioides. La fotocoagulación con láser y la terapia fotodinámica provoca grandes cicatrices, principal pérdida de agudeza visual, sin embargo los anti-VEGF permiten en muchos casos detener o retrasar la progresión de la NVC.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. TIPO DE ESTUDIO

4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

4.3. DISEÑO DEL ESTUDIO

4.3.1. ANAMNESIS

4.3.2. EXPLORACIÓN FÍSICA POR MEDICINA INTERNA

4.3.3. EXPLORACION FÍSICA POR DERMATOLOGÍA

4.3.4. EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA

4.3.4.1. AGUDEZA VISUAL

4.3.4.2. REFRACCION

4.3.4.3. PRESIÓN INTRAOCULAR

4.3.3.4. BIOMETRÍA

4.3.4.5. EXPLORACIÓN DEL SEGMENTO ANTERIOR

4.3.4.6. RETINOGRAFÍA Y AUTOFLUORESCENCIA

4.3.4.7. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

4.3.4.7.1. EVALUACIÓN MACULAR

4.3.4.7.2. EVALUACIÓN DEL NERVIÓ ÓPTICO

4.4. VARIABLES DEL ESTUDIO

4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

4.1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio transversal, descriptivo, analítico y comparativo, de 24 meses de duración, realizado en el Departamento de Oftalmología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria, con la colaboración y asesoramiento de las áreas médicas que componen la Unidad de Pseudoxantoma Elástico.

El estudio se ha llevado a cabo según los principios éticos de la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes han firmado el consentimiento informado para participar en el estudio.

La muestra incluyó un total de 34 pacientes (68 ojos) diagnosticados de Pseudoxantoma Elástico. El grupo control está conformado por sujetos sanos escogidos de forma aleatoria desde Atención Primaria de diferentes centros pertenecientes a nuestra área hospitalaria, emparejados según sexo y edad, conformando un total de 34 sujetos (68 ojos).

4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión y exclusión de nuestro estudio correspondientes al grupo PXE:

Los criterios de inclusión han sido:

- Características típicas de afectación oftalmológica de PXE.
- Afectación dermatológica típica de PXE.
- Biopsia cutánea compatible para PXE.
- Pruebas genéticas positivas para PXE.
- Edad mayor de 18 años.
- Aceptación del consentimiento informado.

Los criterios de exclusión que se incluyeron:

- Opacidad de medios independientemente de su origen.
- NVC secundaria a otras patologías.
- Cirugía vitreoretiniana previa.
- Cirugía refractiva previa (LASIK, PRK, etc.)

Los criterios de inclusión y exclusión pertenecientes al grupo control se recogen en la Figura 36. La principal característica para la elección del mismo fue la coincidencia en sexo y edad con cada uno de nuestros pacientes, añadiéndose el requisito indispensable de ausencia de enfermedad ocular previa y enfermedades sistémicas con factor de riesgo cardiovascular.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> - Fecha de nacimiento +/- 1 año y sexo emparejado para cada uno de los pacientes. - Defecto refractivo de +/- 1 dioptrías. 	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedades de afectación sistémica (HTA, DM, DL, etc.) - Antecedente de accidente cerebrovascular o cardiovascular. - Cirugía ocular previa (LASIK, PRK, vitrectomía, etc.) - Enfermedad ocular previa (glaucoma, uveítis, degeneración macular asociada a la edad, desprendimiento de retina, retinopatía diabética, etc.)

Figura 36. Criterios de inclusión y exclusión del grupo control.

4.3. DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio se inició en el Servicio de Medicina Interna con una exploración física general enfocada a la afectación sistémica de la enfermedad, así como datos antropométricos del paciente (peso y talla) y toma de tensión arterial. Posteriormente el Departamento de Dermatología determinó el grado de las lesiones de la piel, extensión y regiones involucradas. En la Figura 37 se resumen los datos aportados por dichos departamentos.

MEDICINA INTERNA	DERMATOLOGIA
<ul style="list-style-type: none"> - Peso (Kg) - Talla (cm) - Diabetes - Hipertensión arterial - Dislipemia - Hábitos tóxicos: tabaco, alcohol - Enfermedad cardiovascular - Índice tobillo-brazo derecho e izquierdo 	<ul style="list-style-type: none"> - Grado de lesión: <ol style="list-style-type: none"> 1. Pápulas 2. Placas 3. Pliegues

Figura 37. Parámetros no oftalmológicos estudiados en PXE.

Tras confirmar el diagnóstico de PXE, los pacientes fueron remitidos a nuestro Servicio de Oftalmología donde se realizó una exploración oftalmológica completa. Todas las pruebas se hicieron en la misma sesión y de forma consecutiva: medida de la mejor agudeza visual corregida (MAVC), autorrefracción, biometría, presión intraocular y biomicroscopia de polo anterior. Tras la instilación de una gota de tropicamida (Colirio en solución 10 mg/ml. Alcon-El Masnou Barcelona) se realizaron las pruebas de imagen de OCT, retinografía y autofluorescencia.

Los ojos de los pacientes con PXE se clasificaron en tres grupos dependiendo de la presencia o no de patología macular en el momento de la exploración oftalmológica:

- **Grupo 1:** ojos con estrías angioides sin patología macular (SPM), (sin neovascularización coroidea activa o inactiva, ni atrofia macular). 37 ojos.
- **Grupo 2:** ojos con estrías angioides y neovascularización coroidea activa (NVCA) tratada con anti-VEGF. 9 ojos.
- **Grupo 3:** ojos con estrías angioides y atrofia macular progresiva (AM) primaria o secundaria a NVC inactiva. 22 ojos.

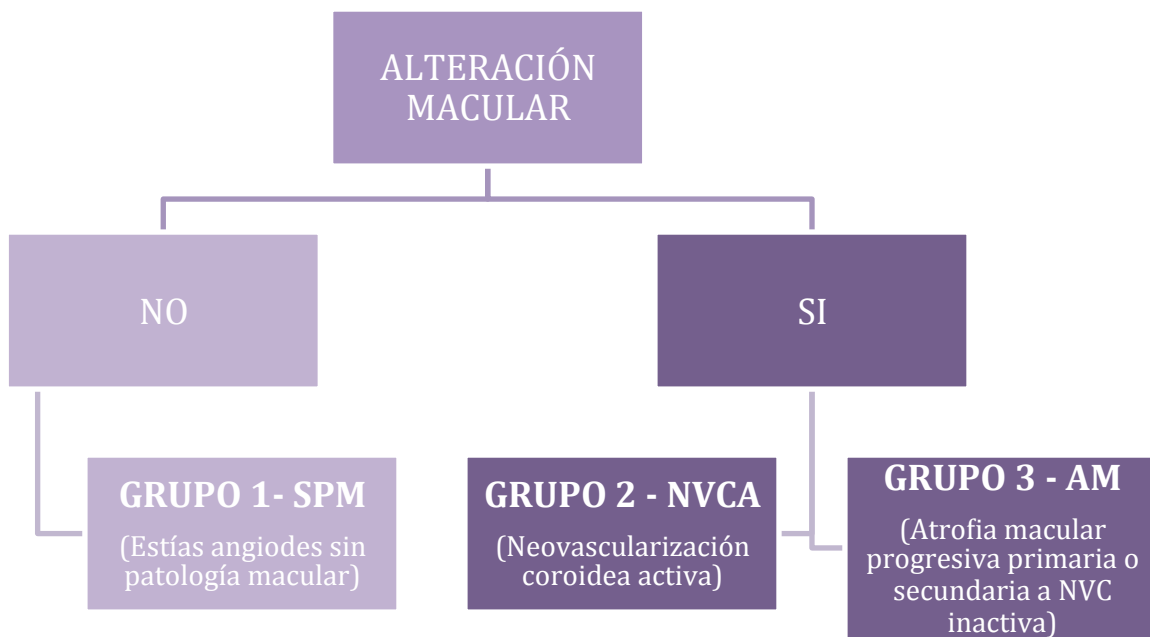


Figura 38. Clasificación del PXE en nuestro grupo de pacientes.

4.3.1. ANAMNESIS

En la historia clínica se analizaron los antecedentes oftalmológicos, enfermedades sistémicas con repercusión ocular, cirugía ocular previa, patologías oculares y factores de riesgo cardiovasculares.

4.3.2. EXPLORACIÓN FÍSICA POR MEDICINA INTERNA

La exploración física se inició con la determinación cuantitativa del peso y talla. La tensión arterial se consideró como la media de tres medidas consecutivas. La detección de enfermedad arterial periférica (EAP) de miembros inferiores se obtuvo mediante el cociente índice tobillo brazo (ITB). El ITB es el resultado de dividir la presión arterial sistólica (PAS) de cada tobillo entre el valor de la PAS de las arterias braquiales:

$$ITB = \frac{PAS\ TOBILLO}{PAS\ BRAZO}$$

Para la medición del ITB se utilizó un aparato automatizado, que incorpora esfigmomanómetro y Doppler bidireccional con sonda de 8 MHz (Smartdop™30, Hayashi Denki Co., Ltd.), siguiendo estrictamente el procedimiento considerado de elección en la actualidad.

La mayor utilidad del ITB reside en su valor como marcador predictor independiente de mortalidad cardiovascular en pacientes con EAP asintomática. Un ITB menor de 0,9 es diagnóstico de EAP. Un ITB < 0,9 presenta una sensibilidad y una especificidad muy alta para identificar una obstrucción superior al 50% en el territorio vascular de los miembros inferiores en relación con la arteriografía.

4.3.3. EXPLORACIÓN FÍSICA POR DERMATOLOGÍA

El Servicio de Dermatología examinó el grado de afectación de la piel y extensión de la misma. La gradación se determinó por la presencia de menor a mayor: piel normal, pápulas, placas y pliegues. En la figura 39 se representa el esquema de la piel utilizado por el departamento de Dermatología.

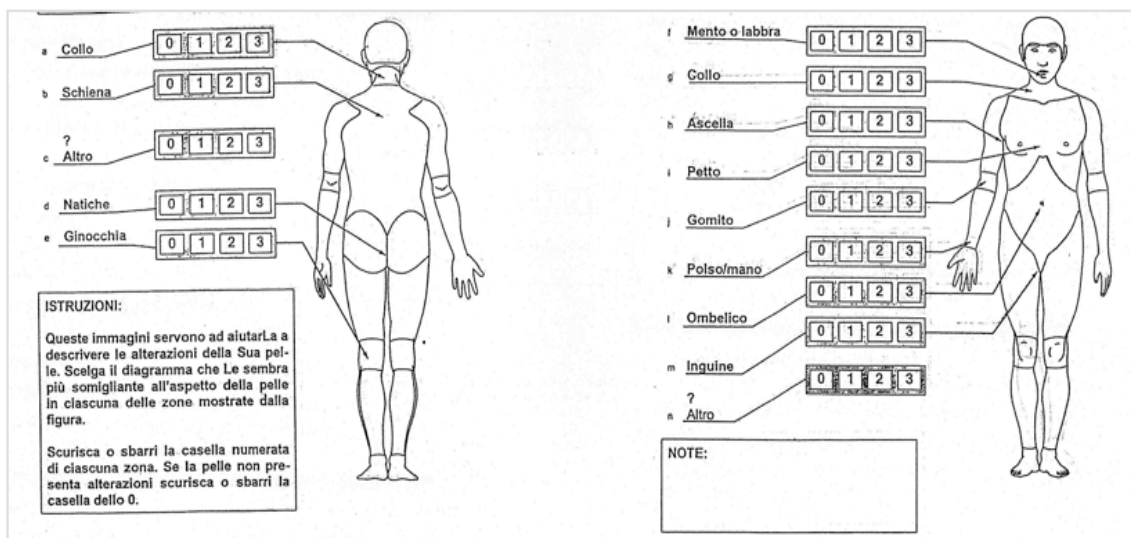


Figura 39. Esquema de la piel. Grado y localización.

4.3.4. EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA

Todos los participantes fueron sometidos a una exploración oftalmológica completa en horario de mañana para minimizar la influencia del ritmo circadiano en ciertas variables, que incluía:

- Determinación de la mejor agudeza visual corregida de lejos
- Refracción
- Presión intraocular
- Biometría
- Exploración del segmento anterior
- Retinografía y autofluorescencia
- Tomografía de coherencia óptica: con evaluación macular y de nervio óptico.

A los pacientes con signos oftalmoscópicos y tomográficos de neovascularización coroidea activa se les realizó una angiografía fluoresceínica para su confirmación.

4.3.4.1. MEJOR AGUDEZA VISUAL CORREGIDA

La MAVC se determinó mediante la escala numérica de Snellen con el mismo proyector de optotipo modelo L32 de la casa Luneau. Se codificó como valor número en dos decimales de 0 a 1 sobre 1.

4.3.4.2. REFRACCIÓN

El grado de ametropía se obtuvo mediante refractometría automática, utilizando el modelo KR-8900 de la casa Topcon (Tokio, Japón), y posterior comprobación subjetiva. Se consideró el valor numérico positivo o negativo con dos decimales del equivalente esférico calculado mediante la siguiente fórmula:

$$EE = \frac{\text{VALOR DE LA ESFERA}}{\text{VALOR DEL CILINDRO}/2}$$



Figura 40. Autorrefractómetro KR-8900. Topcon.

4.3.4.3. PRESIÓN INTRAOCULAR

La presión intraocular (PIO) fue medida con el tonómetro de aplanación, modelo Perkins de la casa Clement-Clark, tras la instilación de una gota de Fluotest® (Colirio en solución 2,5 mg/ml + 4 mg/ml Fluoresceína sódica, Oxibuprocaina hidrocloreto. Alcon, El Masnou Barcelona). Se codificó como valor numérico sin decimales.

4.3.4.4. BIOMETRÍA

Para la determinación de la longitud axial (determinada en mm) se utilizó el biómetro IOLMASTER 500 de la casa Carl Zeiss. Se codificó como valores numéricos con dos decimales.

El IOLMASTER es un biómetro óptico que permite obtener la medida de la longitud axial, así como de otras mediciones de estructuras oculares como la profundidad de cámara anterior, queratometría y diámetro corneal o blanco-blanco. Utiliza un haz de luz que es reflejada por la película lagrimal y el epitelio pigmentario de la retina del ojo, creando una señal parcialmente coherente. A diferencia de los biómetros ultrasónicos, que miden la longitud axial con la reflexión de una onda sonora entre la córnea y la membrana limitante interna, el IOLMASTER ajusta automáticamente la longitud axial a la distancia entre la membrana limitante interna y el epitelio pigmentario. Además la biometría óptica es una técnica de medición precisa que evita errores por operador, compresión y el mal alineamiento corneal. (Figura 41)



Figura 41. Biómetro IOLMASTER 500. Carl Zeiss.

4.3.4.5. EXPLORACIÓN DEL SEGMENTO ANTERIOR

La biomicroscopía del polo anterior se realizó mediante lámpara de hendidura de la casa Haag-Streit, modelo 900BM, descartando patologías del segmento anterior y opacidad de medios que nos impidiera la exploración oftalmoscópica.

4.3.4.6. RETINOGRAFÍA Y AUTOFLUORESCENCIA

Todos los pacientes fueron explorados previa dilatación farmacológica de la pupila mediante instilación de una gota de tropicamida 10 mg/ml (Colircusí Tropicamida 1% de Alcon Cusí S.A. Masnou, Barcelona).

Para el análisis objetivo de los parámetros oftalmoscopios se realizaron diferentes **retinografías** del polo posterior y nervio óptico en cada uno de los participantes, mediante el retinógrafo TRC-50DX (Topcon, Tokyo, Japón) utilizando un ángulo de campo de 50°. Para la captura, procesamiento, archivo y posterior consulta de imágenes, se utilizó el software IMAGEnet™. Las mediciones realizadas en el estudio oftalmoscópico se llevaron a cabo por medio de la opción de herramienta “línea de medición” integrada en el sistema de imagen digital.

En las retinografías se analizaron los siguientes parámetros:

- Presencia drusas del nervio óptico.
- Presencia de estrías angioides.
- Diámetro de la estría de mayor grosor (resultado de la media de cinco medidas realizadas dentro de dos diámetros papilares desde el anillo de Elschnig)
- Número total de estrías principales (con origen en región peripapilar).
- Presencia de atrofia de EPR peripapilar y periférica.
- Presencia del fenómeno paraestría.
- Presencia de piel de naranja.
- Presencia de lesiones en cometa.
- Presencia de distrofia retiniana.
- Presencia de neovascularización coroidea.
- Presencia de atrofia macular secundaria a neovascularización coroidea inactiva.
- Diámetro de la arteriola retiniana principal temporal superior e inferior (medida realizada dentro de un diámetro papilar inmediatamente anexa y fuera del disco óptico, previo al primer cruce arteriovenoso).
- Diámetro de la venúla principal retiniana temporal superior e inferior (medida realizada dentro de un diámetro papilar inmediatamente anexa y fuera del disco óptico, previo al primer cruce arteriovenoso)

La **autofluorescencia** (AF) es una técnica de imagen de fácil realización y no invasiva 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 patologías que afecten a la retina externa o al espacio subretiniano.

Para la obtención de imágenes con autofluorescencia se ha utilizado el retinógrafo TRC-50DX (Topcon, Tokyo, Japón) que incorpora los filtros de autofluorescencia de Spaide: un filtro de excitación centrado a los 580 nm y un filtro barrera centrado a los 695 nm. Estas longitudes están desplazadas hacia el espectro rojo para evitar la autofluorescencia de onda corta del cristalino. (Figura 42)



Figura 42. Retinógrafo Topcon modelo TRC-50DX

LESIONES POR AUTOFLUORESCENCIA EN EL PXE	
HIPERAUTOFLUORESCENTE	HIPOAUTOFLUORESCENTE
<ul style="list-style-type: none"> - Drusas del nervio óptico - Lesiones en cometa - Fenómeno paraestría - Piel de naranja 	<ul style="list-style-type: none"> - Estrías angioides - Atrofia EPR - Neovascularización coroidea - Atrofia macular

Figura 43. Autofluorescencia en el PXE.

A continuación se describen los parámetros oftalmológicos analizados por retinografía y autofluorescencia:

DRUSAS DEL NERVIÓ ÓPTICO

Se realizó una clasificación de las drusas del nervio del óptico en nuestros pacientes dependiendo de la visibilidad de las mismas. En un primer grupo incluimos los ojos con drusas visibles por oftalmoscopia y autofluorescencia y en los que no se afectaba el límite externo del anillo neurorretiniano. En un segundo grupo, drusas visibles por oftalmoscopia y autofluorescencia con afectación del borde externo de la papila. Y el tercer grupo, drusas sólo diagnosticadas por autofluorescencia. (Figura 44)

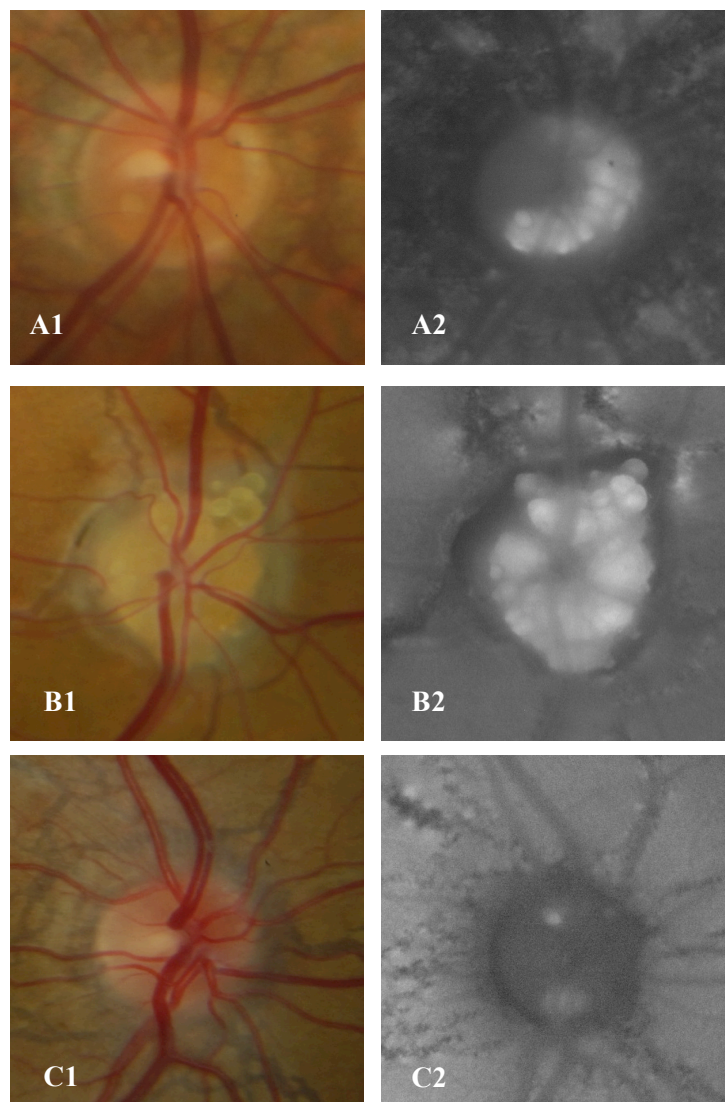


Figura 44. Drusas del nervio óptico, retinografía y autofluorescencia. En **A1**, se observan algunas drusas *superficiales* centrales, sin afectación del límite externo del anillo neurorretiniano, **A2**, en la autofluorescencia se observa una mayor cantidad de formaciones globulosas drusenoides *profundas* hiperautofluorescentes en sector temporal e inferior. **B1**, **B2**, drusas redondeadas blanco amarillentas *superficiales*, fácilmente reconocibles con afectación de los bordes de la papila. **C1**, nervio óptico sin drusas visibles. **C2**, leve hiperautofluorescencia en sector superior e inferior que indentifican drusas *profundas*.

ESTRÍAS ANGIOIDES

Mediante las retinografías se observan estrías angioides con origen en la región peripapilar. Se analiza la presencia o ausencia de las mismas con longitud mayor a un diámetro papilar. (Figura 45 y 46)

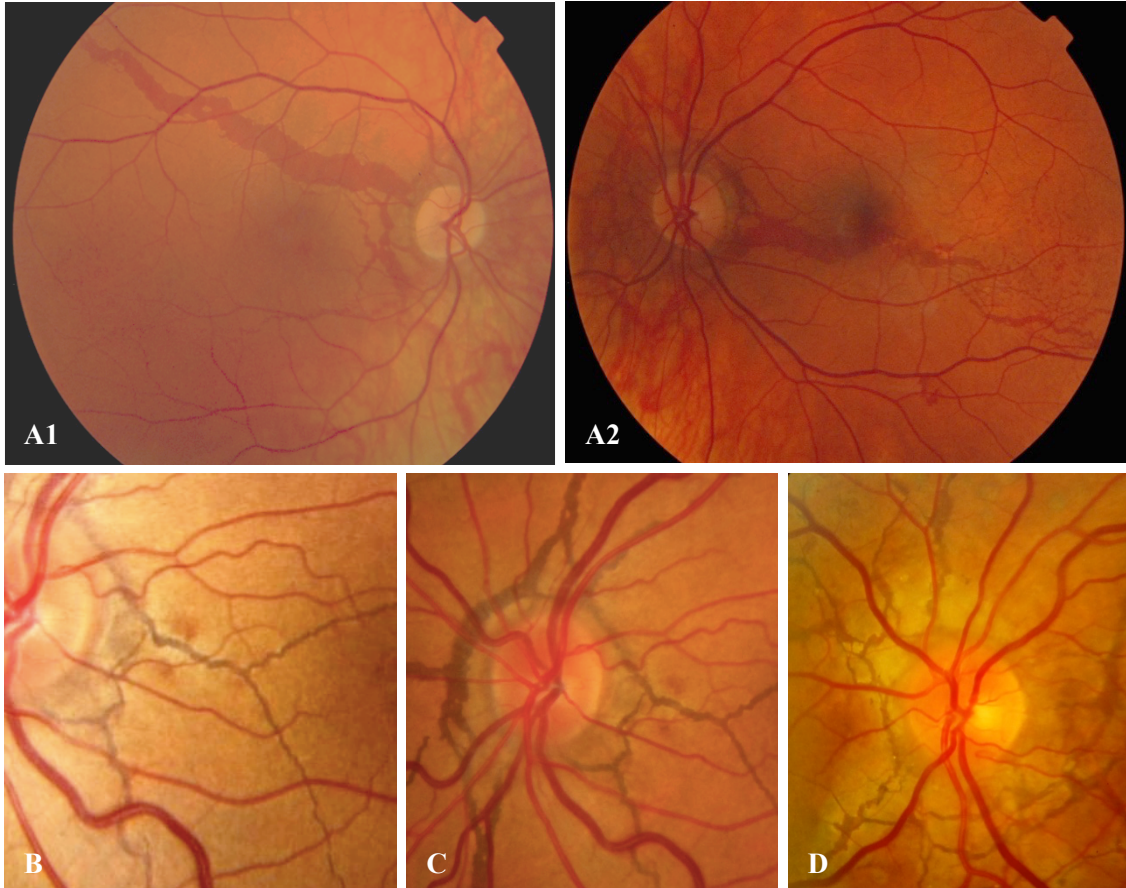


Figura 45. Diferentes tipos de estrías angioides. **A1**, Fondo ocular de ojo derecho de paciente de 29 años, presenta una gran estría desde nervio óptico hasta media periferia. **A2**, Fondo ocular de ojo izquierdo del mismo paciente, estría de menor diámetro con disposición morfológica horizontal que atraviesa la región subfoveal. **B-D**, estrías de menor grosor. **C**, origen de la estrías en disposición radial a partir de un anillo de estriación circundante al nervio óptico.

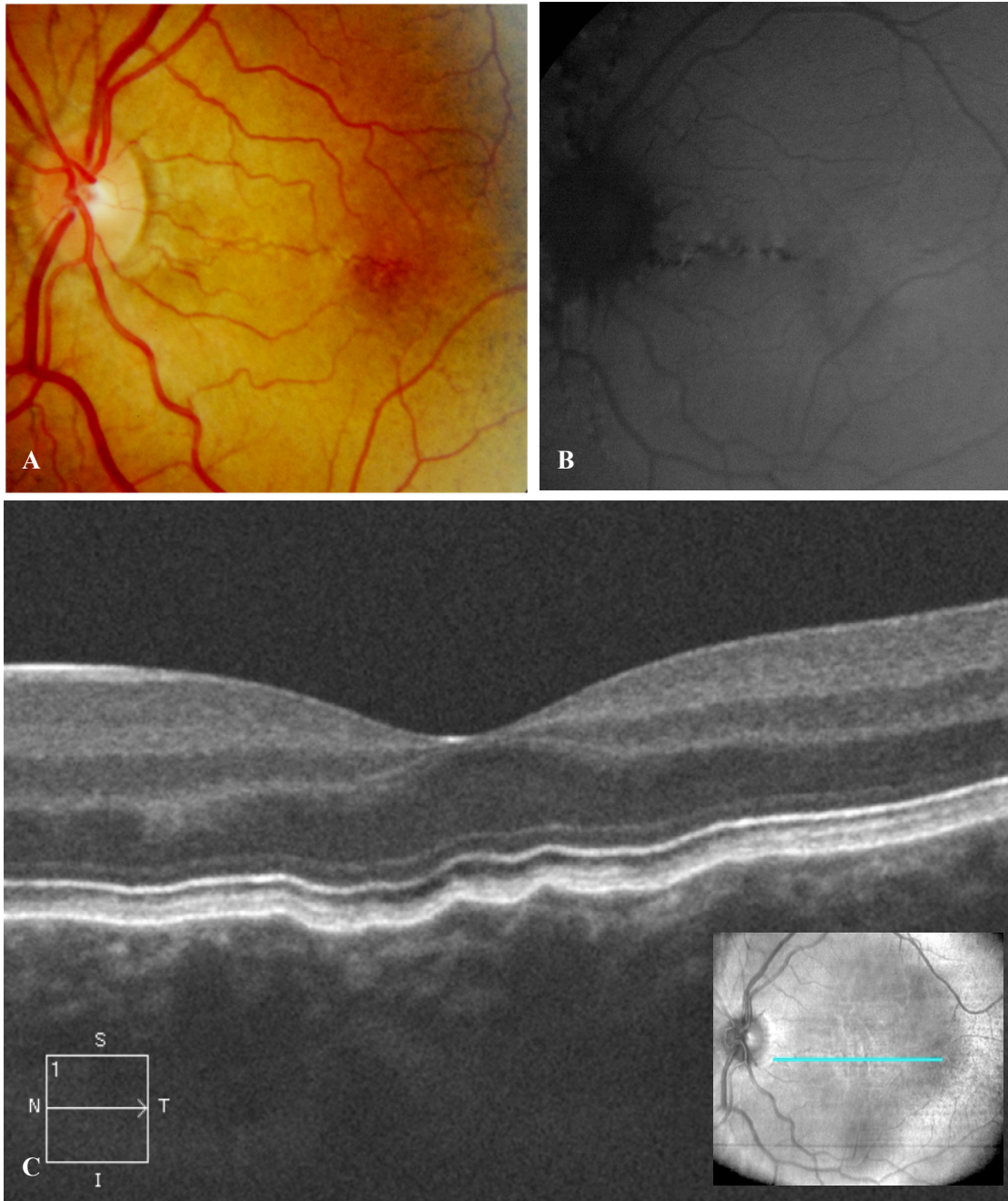


Figura 46. Estría angioide de localización foveal. **A**, Retinografía. Estría de localización subfoveal. **B**, Autofluorescencia, lesión lineal hipoautofluorescente con moteado hiperautofluorescente en su lecho. **C**, En la imagen de OCT se traduce en ondulaciones de las capas retinianas más externas, ERP y coriocapilar.

DIÁMETRO DE LA ESTRÍA DE MAYOR GROSOR Y NÚMERO DE ESTRÍAS PRINCIPALES

Se realizan 5 medidas dentro de dos diámetros papilares desde el límite externo del nervio óptico o anillo de Elschnig. La línea de medición se superpone en el seno de la estría con orientación perpendicular a la dirección de la misma. (Figura 47).

Para el recuento del número total de estrías principales se tienen en cuenta todas las estrías con origen en el nervio óptico de más de un diámetro papilar de longitud, desde el anillo de Elschnig o anillo estriado peripapilar, y sin contar las ramificaciones secundarias. (Figura 48)

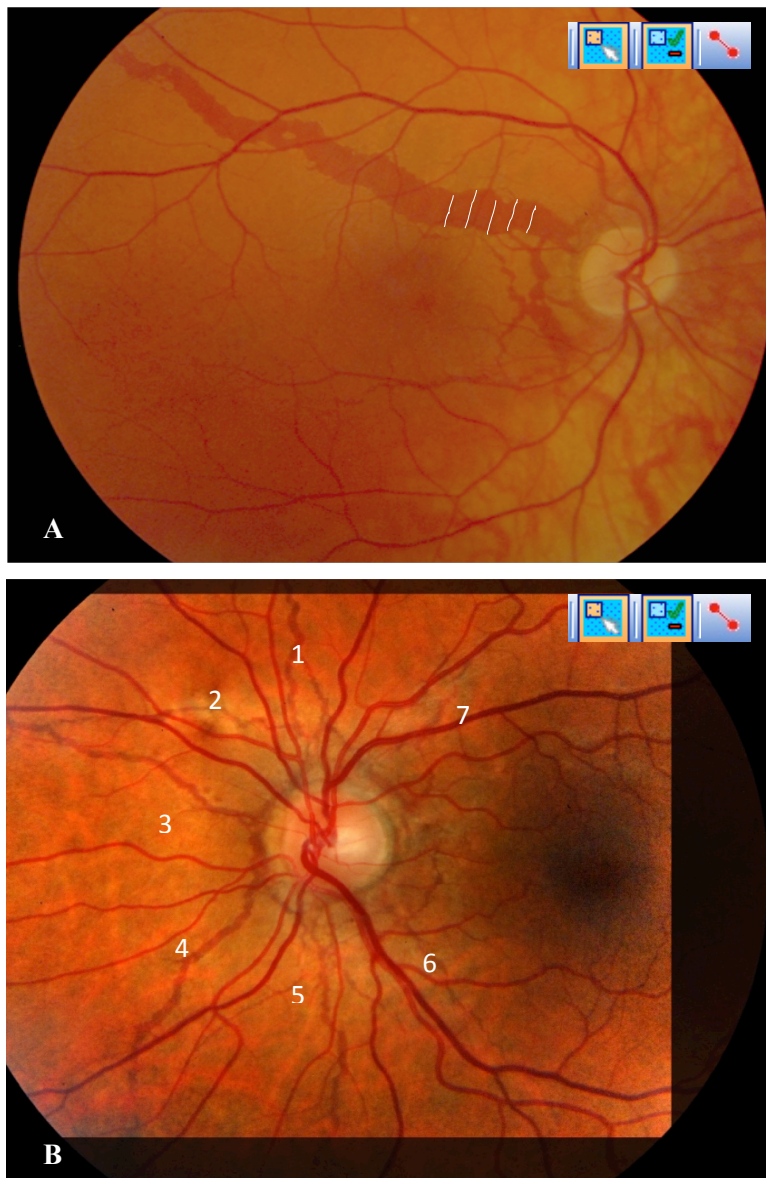


Figura 47. Estudio de las estrías angioides, medida del grosor de la estría y número de estrías. **A**, Medidas del grosor de la estría principal. **B**, Número de estrías principales procedentes de la región peripapilar. Se observa estriación circunferencial al disco óptico del que parten las estrías. En el sector superior y derecho de las imágenes A y B se muestran las herramientas utilizadas para mejorar el contraste de la imagen fundoscópica, y la herramienta de línea de medición.

ATROFIA DEL EPITELIO PIGMENTARIO RETINIANO

La atrofia del EPR paraestría se analiza principalmente en la región peripapilar adyacente a las estrías principales. Se observan alteraciones hipopigmentadas que bordean las estrías angiodes, con mayor o menor extensión y base en el nervio óptico. (Figura 48 y 49)

La atrofia del EPR geográfica periférica se observa en algunos pacientes como lesiones redondeadas bien definidas de atrofia coriorretiniana en sector periférico, no asociada a NVCA. (Figura 50)



Figura 48. Atrofia EPR peripapilar (1). **A**, Se observa, en el sector superior del nervio óptico rodeando a dos estrías, un área de coloración más blanquecina de atrofia de EPR. **B**, Correspondencia de esta área de atrofia con una imagen hipoautofluorescente que esconde las estrías en su lecho. **C**, La angiografía fluoresceína muestra la hiperfluorescencia por efecto ventana.

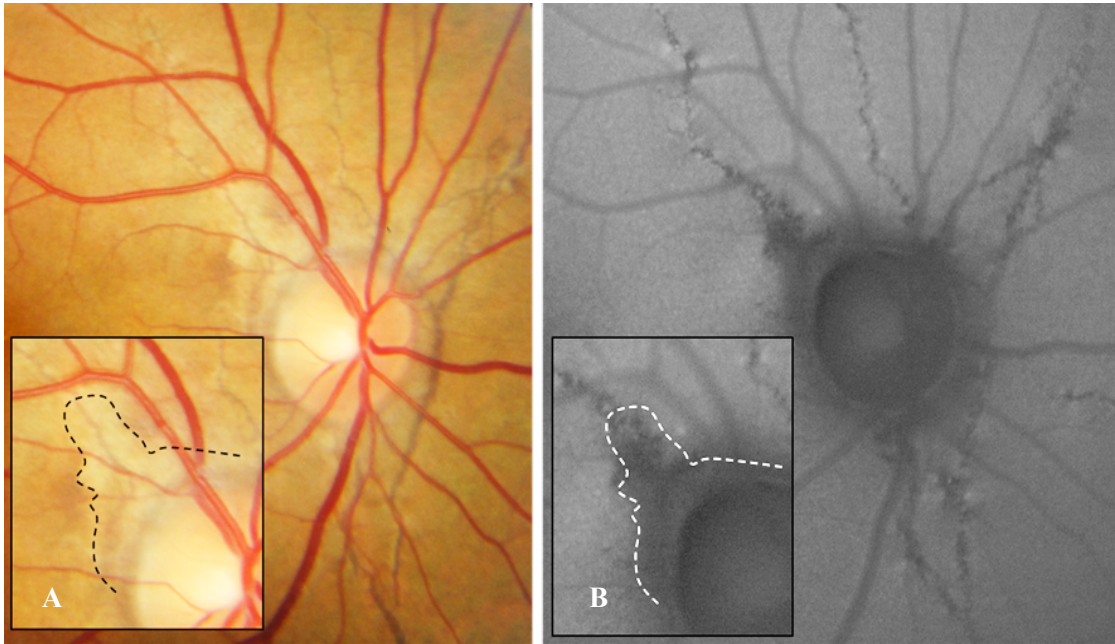


Figura 49. Atrofia EPR peripapilar (2). Otro caso de atrofia del EPR bordeando a una estría angioide en su origen. **A**, Retinografía, lesión hipopigmentada. **B**, Autofluorescencia. Imagen hipoautofluorescente que coincide en tamaño y forma con el área blanquecina de atrofia en la imagen A.

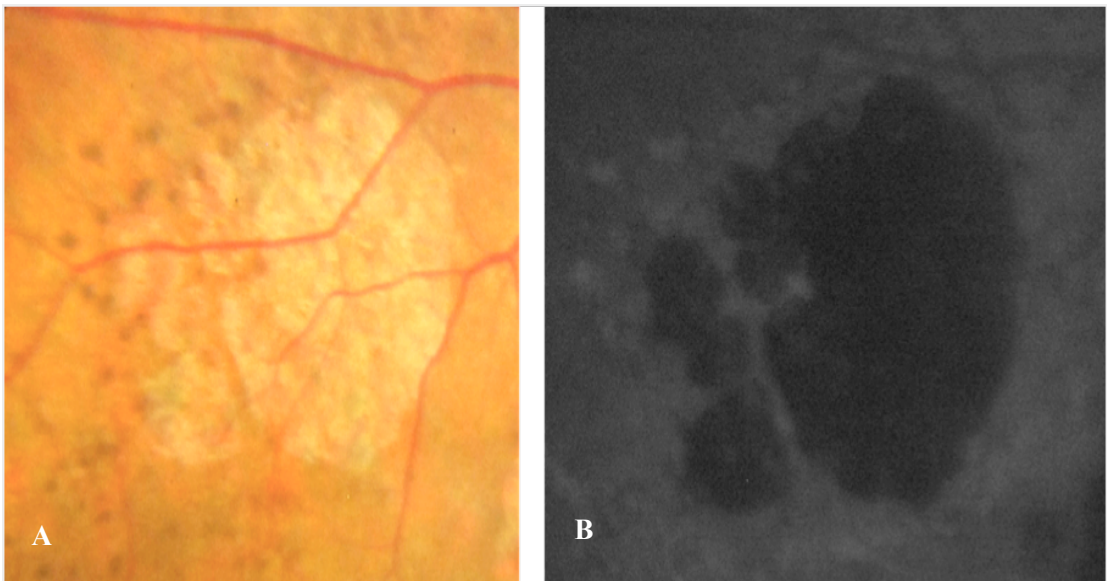


Figura 50. Atrofia del EPR periférica. **A**, Retinografía. **B**, Autofluorescencia. Obsérvese este caso de atrofia no asociada a estrías, acompañada de distrofia pulverulenta.

FENÓMENO PARAESTRÍA

El fenómeno paraestría es una lesión focal con apariencia hiperpigmentada adyacente a la atrofia de EPR paraestría en las retinografías. En la autofluorescencia aparecen hiperautofluorescentes en el mismo lugar que las hiperpigmentaciones, sin embargo la extensión suele ser mayor en algunos casos. (Figura 51)

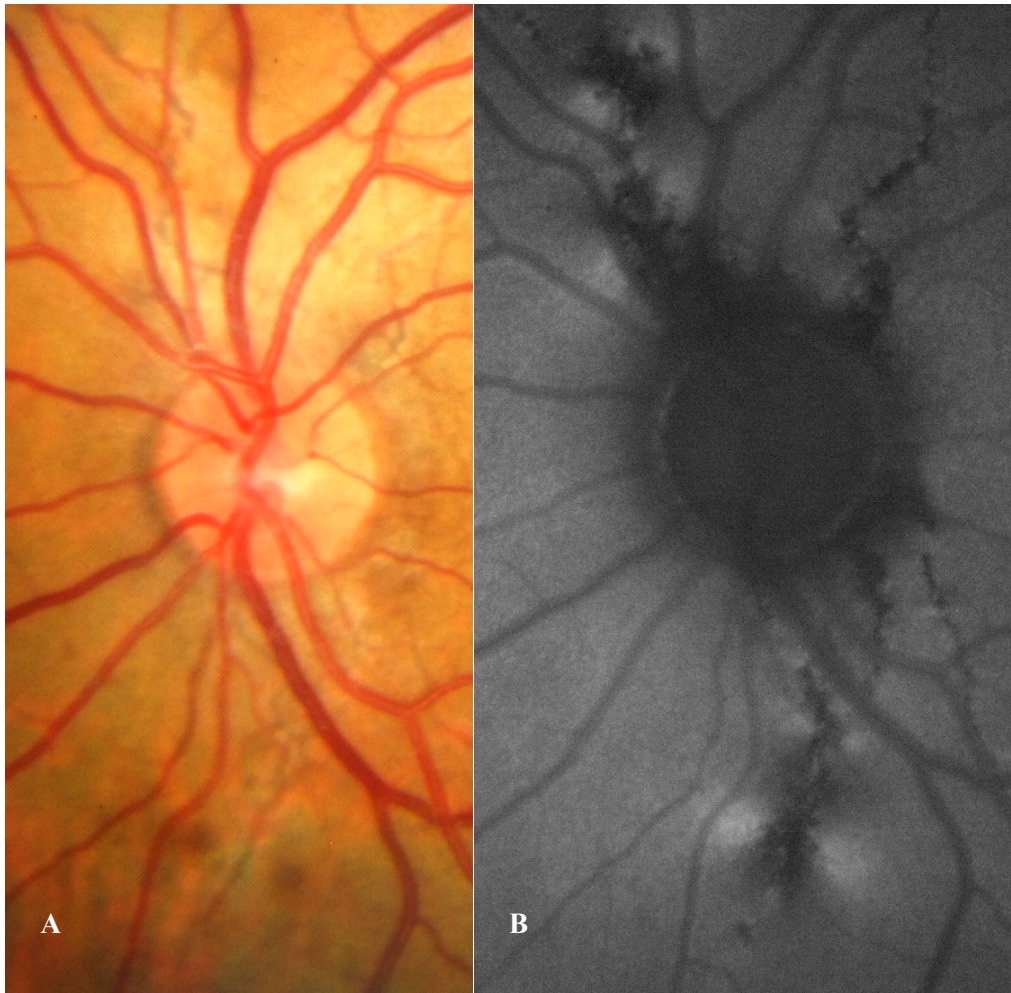


Figura 51. Fenómeno paraestría. **A**, Retinografía, las flechas blancas señalan una hiperpigmentación anexa a estrías y atrofia de EPR. **B**, Autofluorescencia, las flechas blancas señalan hiperautofluorescencia adyacente a un área de hypoautofluorescencia. Véase la correspondencia hiperpigmentación-hiperautofluorescencia.

PIEL DE NARANJA

La piel de naranja se observa principalmente en la región temporal a la mácula como un granulado anaranjado y marronáceo. (Figura 52). En la autofluorescencia se observa un moteado difuso de hiper e hipoautofluorescencia sin una clara correlación con la imagen retinográfica. (Figura 53)

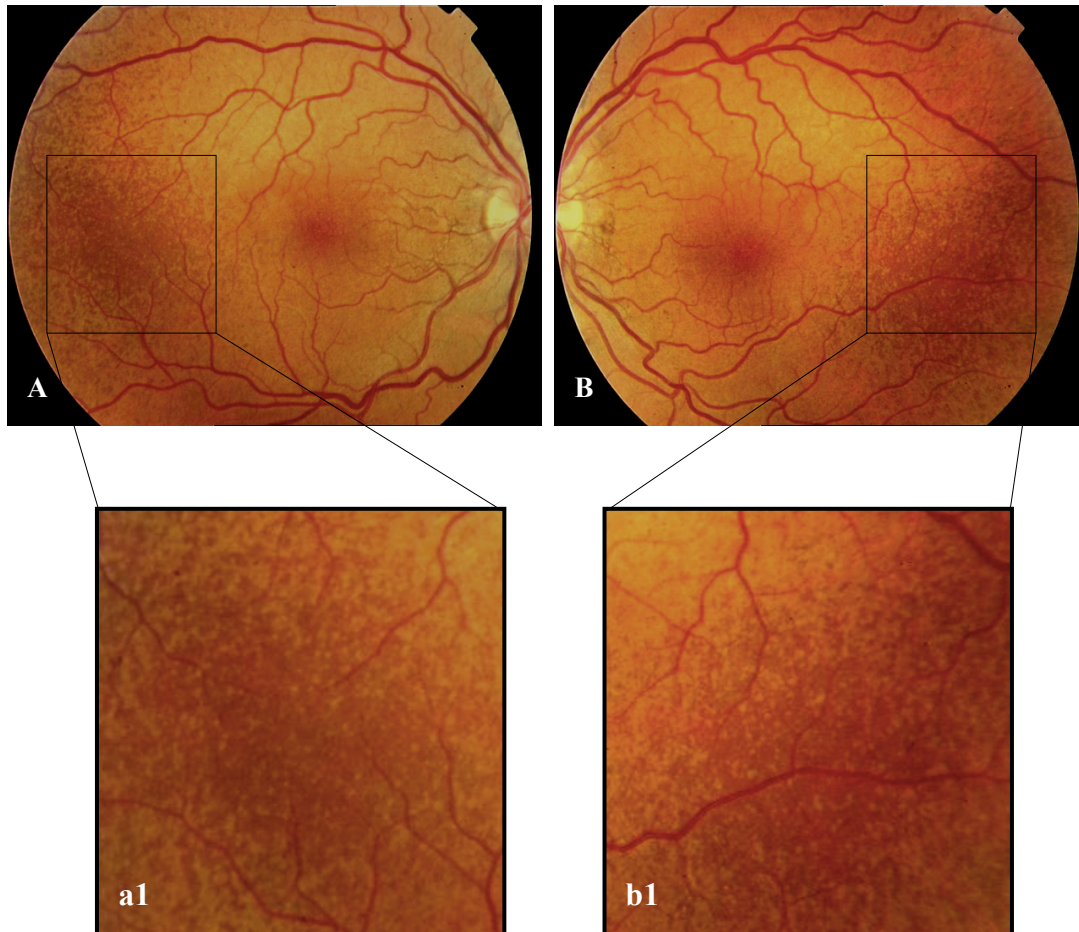


Figura 52. Piel de naranja. **A-B**, Imagen oftalmoscópica de moteado marronáceo-anaranjado, de localización preferente en sector temporal. **a1-b1**, Imagen a mayor aumento.

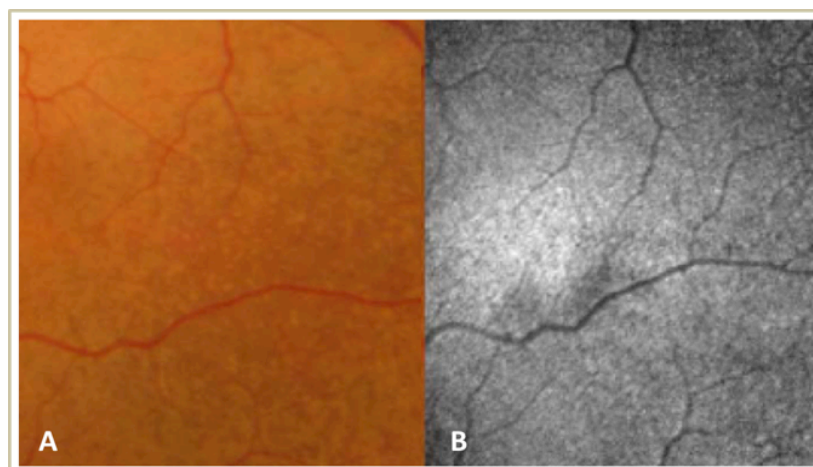


Figura 53. Piel de naranja, retinografía y autofluorescencia. **A**, Moteado marronáceo en el estudio oftalmoscópico. **B**, Correspondencia retiniana representada por una hiperautofluorescencia tenue difusa confluyente con algunos espacios hipoautofluorescentes.

LESIONES EN COMETA

Las lesiones en cometa son depósitos amarillentos de localización intrarretiniana que pueden localizarse en región peripapilar (Figura 54) o en periferia (Figura 55), pueden aparecer de forma aislada o agrupadas, en algunos casos siguiendo el patrón en “estela de cometa”.

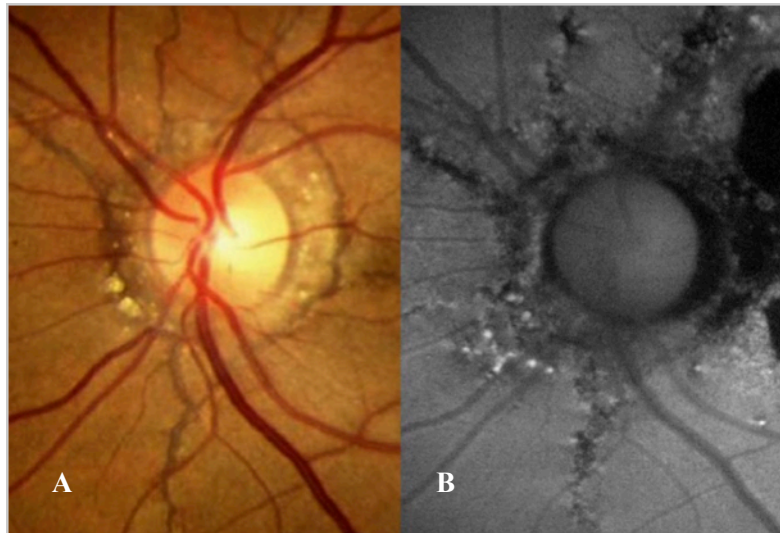


Figura 54. Lesiones en cometa peripapilares. **A**, Lesiones amarillentas de tipo drusenoide redondeadas. **B**, Depósitos hiperautofluorescentes. Algunos bordeados de hipoautofluorescencia.

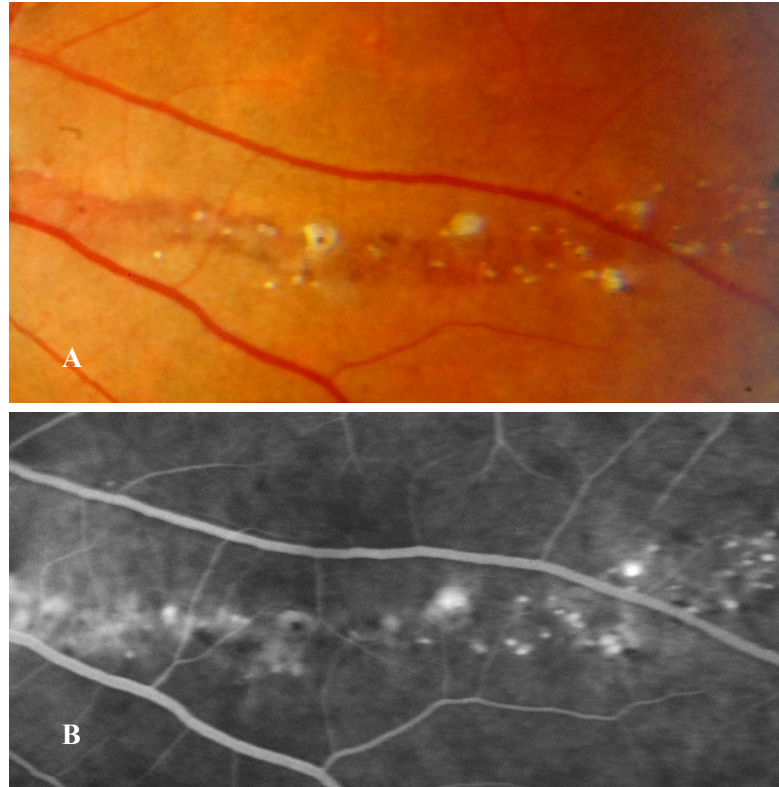


Figura 55. Lesiones en cometa en periferia. **A**, Depósitos amarillo-blanquecinos redondeados, bien circunscritos, agrupados en “estela de cometa”. **B**, Depósitos hiperfluorescentes en la AGF, lesiones en “estela de cometa” en el seno de una estría angioide.

DISTROFIA RETINIANA

El análisis de la presencia de distrofia retiniana se realiza tanto por retinografía como por autofluorescencia. (Figura 56)

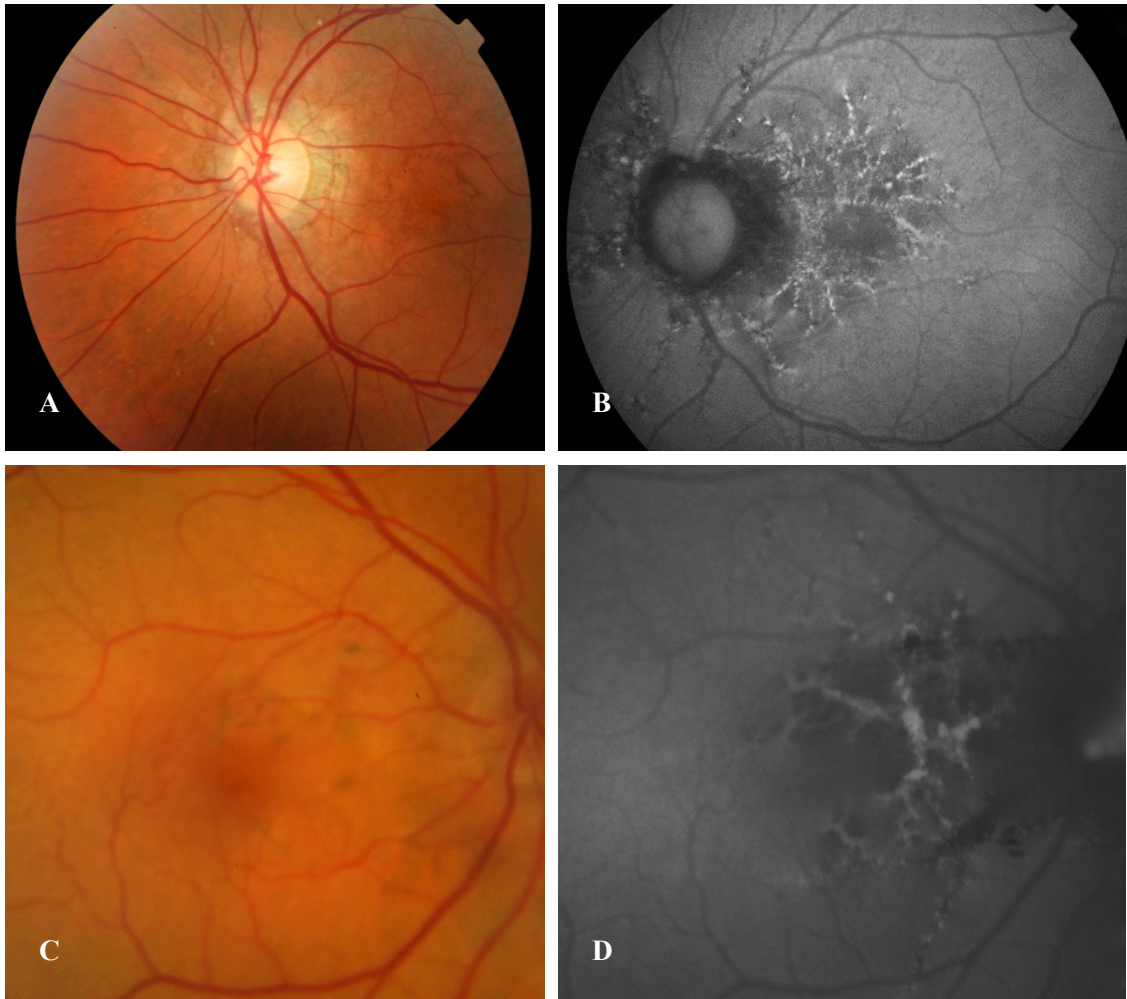


Figura 56. Distrofias en patrón tipo reticular. **A, C**, Imagen funduscópica de lesiones reticulares retinianas hiperpigmentadas. **B, D**, Lesiones hiperautofluorescentes bordeadas de un área de hipoautofluorescencia.

NEOVASCULARIZACION COROIDEA ACTIVA

La evaluación de la neovascularización coroidea macular activa se realiza por oftalmoscopia donde se observa una lesión macular grisácea elevada acompañada de hemorragias subretinianas. En el OCT se manifiesta con la presencia de una lesión cupuliforme hiperreflectiva asociada con desprendimiento de neuroepitelio o quistes intrarretinianos. La AGF determina el origen de la misma.

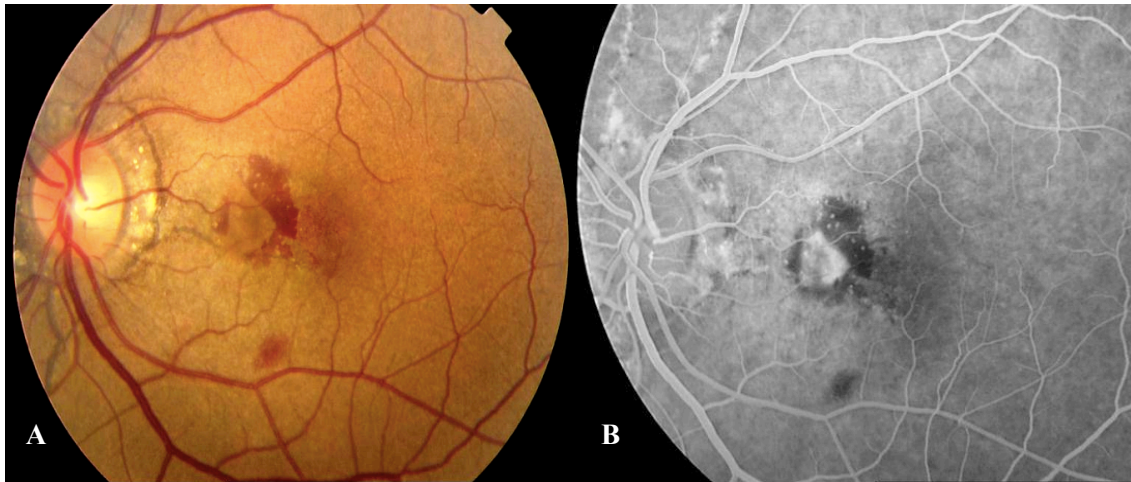


Figura 57. Neovascularización coroidea macular activa (1). **A**, Lesión grisácea bordeada de hemorragias subretinianas en área macular. **B**, Angiografía fluoresceínica, lesión hiperfluorescente en tiempos precoces con difusión tardía bordeada de hipofluorescencia por hemorragias (efecto bloqueo).

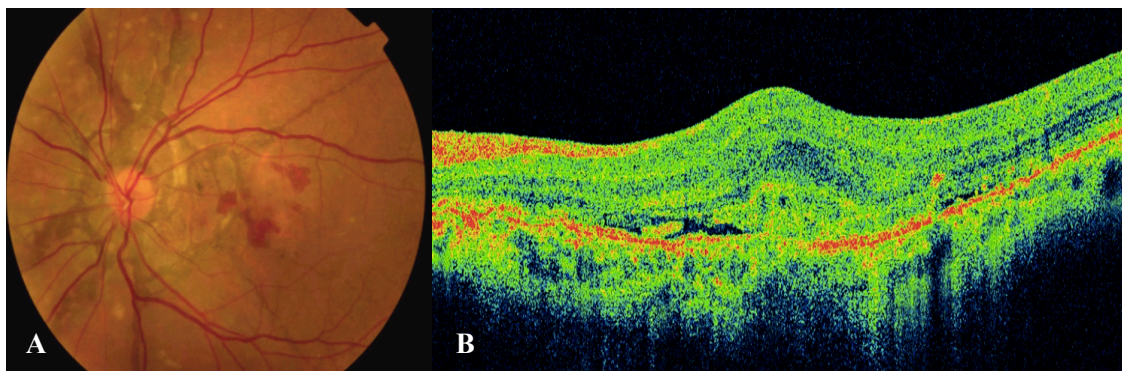


Figura 58. Neovascularización coroidea macular activa (2). **A**, Imagen oftalmoscópica, obsérvese múltiples hemorragias subretinianas en el área macular. **B**, OCT macular con imagen cupuliforme hiperreflectiva con alteración de la capa hiperreflectiva EPR-coriocapilar.

ATROFIA MACULAR

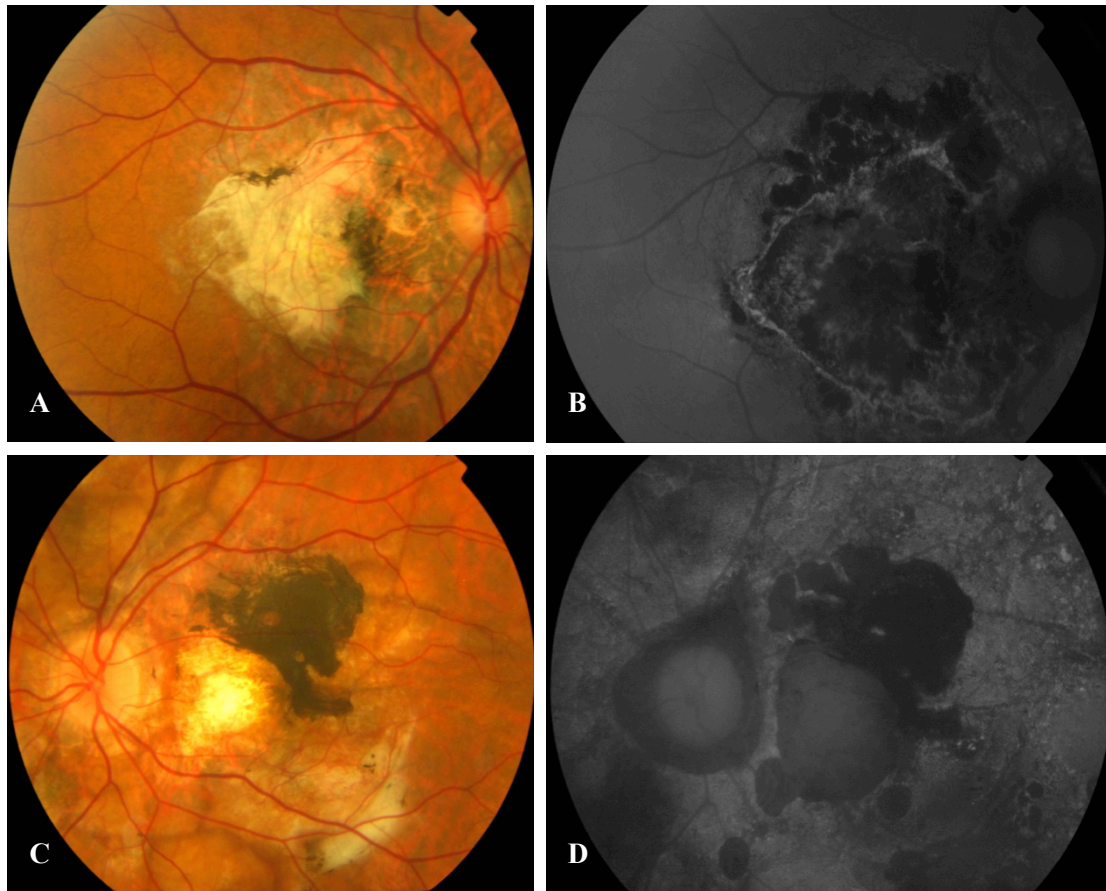


Figura 59. Cicatriz fibroatrófica macular secundaria una membrana neovascular inactiva. **A, C,** Imagen oftalmoscópica donde se observa un área de atrofia en polo posterior incluida el área papilar, con lesión fibroglial pigmentada. **B, D,** Autofluorescencia, grandes placas hipoautofluorescentes.

MEDIDA DE LOS DIÁMETROS VASCULARES RETINIANOS

La evaluación de los diámetros vasculares se ha realizado mediante el software IMAGENet i-base™.

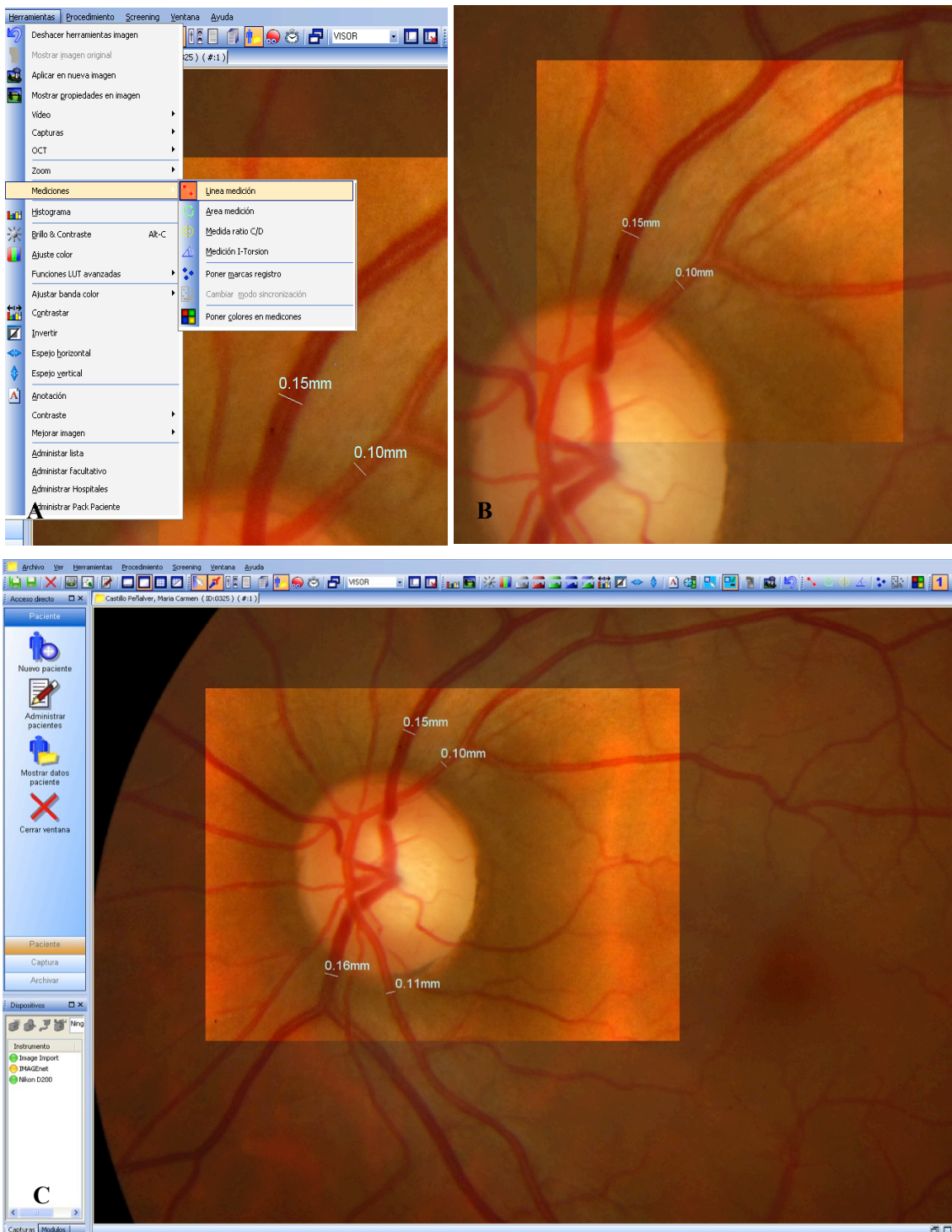


Figura 60. Medida de los diámetros vasculares retinianos. **A**, Selección de la herramienta de línea de medición. **B**, Medición del diámetro de la arteriola y vénula principal temporal superior. **C**, Total de las mediciones realizadas, arteriola temporal superior e inferior, vénula temporal superior e inferior. Uso del contraste para mejor visualización de los límites de la pared vascular.

4.3.4.7. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

Se utilizó el tomógrafo Cirrus HD-OCT modelo 4000 (Carls Zeiss Mediatec, Dublin, CA, Estados Unidos), que emplea una tecnología de imagen avanzada con una resolución axial de 5 μm . (Figura 61)

Inicialmente se introdujeron los datos del paciente y se seleccionó el protocolo de adquisición correspondiente.

Para la adquisición de cada imagen tomográfica se aseguró que el paciente realizara una correcta fijación de la imagen mostrada en la pantalla para coincidir el objetivo visual en el punto central de la intersección de las tres líneas verdes que se configuran a modo de estrella. Se comprobó que la mácula estuviese centrada y enfocada en la pantalla antes de adquirir las imágenes. (Figura 62). En pacientes con baja visión ante la imposibilidad de la fijación se les solicitó mirar al frente y desde el programa de captura se movilizaba el cursor hacia el centro del objetivo. Sólo se analizaron imágenes con una relación Signal Strength mayor o igual a 7/10. En caso de obtener una calidad inferior, la prueba fue repetida y si al tercer intento no se logró mejorar la calidad, ese ojo fue excluido del análisis estadístico.



Figura 61. Tomógrafo de coherencia óptica Cirrus HD-OCT Modelo 4000 Carl Zeiss Meditec

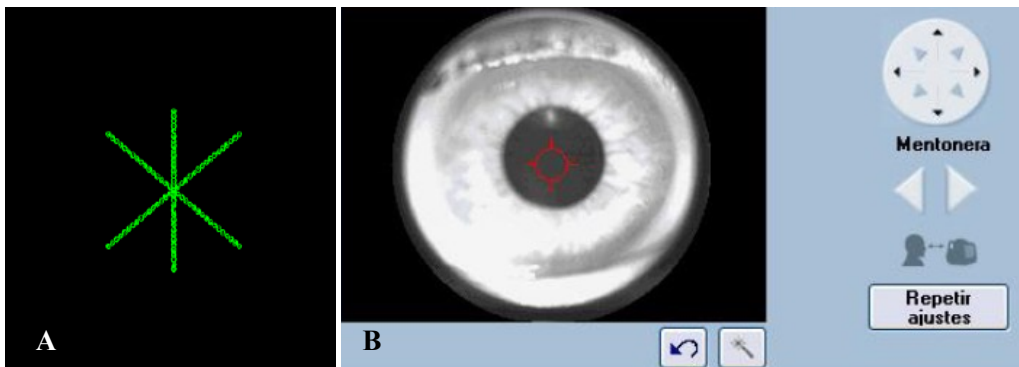


Figura 62. Fijación y pantalla de centrado del OCT Cirrus 4000. **A**, Estrella verde de fijación. **B**, Pantalla de centrado, en OCT Cirrus 4000

4.3.4.7.1.EVALUACIÓN MACULAR

Los protocolos de adquisición tomográficos utilizados en el área macular fueron los siguientes:

- Macula Cube 512 x 128. El área de la imagen escaneada es de 6x6 mm. compuesta por 512 cortes B-Scans horizontales con 128 cortes A-Scans por cada corte, permitiendo obtener una mayor definición de la tridimensionalidad de la muestra.
- HD 5 Line Raster Single Line horizontal (ángulo de escaneado 0°) usando el modo enhanced depth imaging (EDI).
- HD 5 Line Raster Single Line vertical (ángulo de escaneado 90°) usando el modo enhanced depth imaging (EDI).

Una vez realizada la adquisición de las imágenes retinianas a través de Macular Cube 512 x 128, se analizaron con los siguientes protocolos:

- a. Macula Thickness Analysis: se obtuvo la medida del grosor central mostrada en la tabla ILM-RPE, correspondiente al área central de la rejilla ETDRS. (Figura 63, se señala con asteriscos en rojo los parámetros escogidos para el análisis estadístico).
- b. Ganglion Cell OU Analysis: se recogió los valores correspondientes a la media y valor mínimo del grosor de la capa de células ganglionares y capa plexiforme interna. (Figura 64, se señala con asteriscos en rojo los parámetros escogidos para el análisis estadístico).

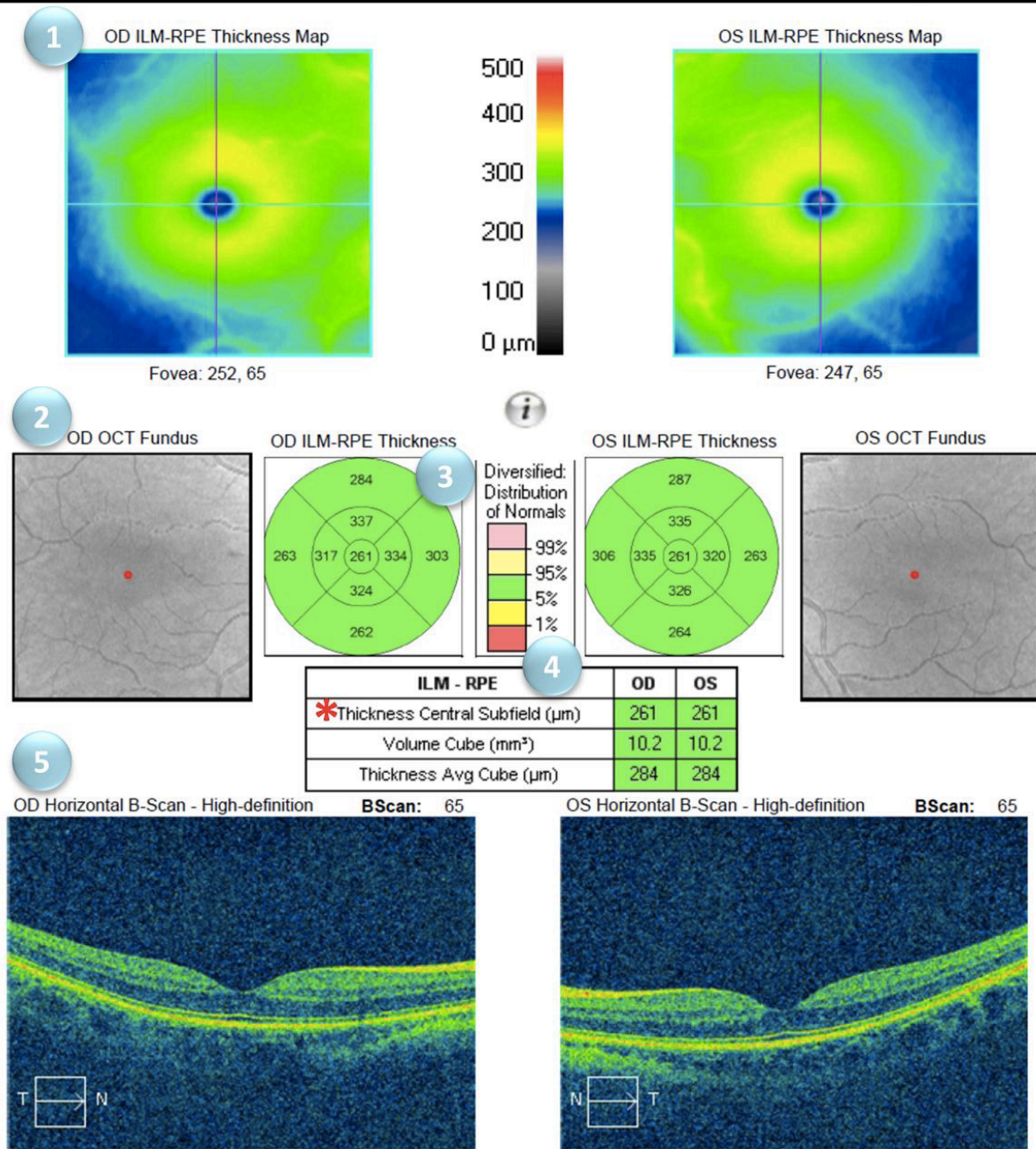


Figura 63. Informe de resultados del grosor macular de ambos ojos mediante las imágenes obtenidas por Macula Cube 512 x 128. **1.** Mapa del grosor retiniano desde la membrana limitante interna (MLI) hasta epitelio pigmentario retiniano (EPR) en escala de colores. **2.** Imagen fundoscópica obtenida por OCT. **3.** Grosor retiniano en rejilla ETDRS centrada automáticamente sobre la fovea mediante Fovea Finder™. Representa el grosor retiniano en micras de MLI-EPR con valor numérico en cada uno de los sectores e informa con escala de colores el comparativo con la distribución normal. **4.** Parámetros maculares comparados con los valores normativos. El asterisco rojo* marca el parámetro que hemos tomado como variable en nuestro estudio. **5.** Imagen de escaneado horizontal de alta definición.

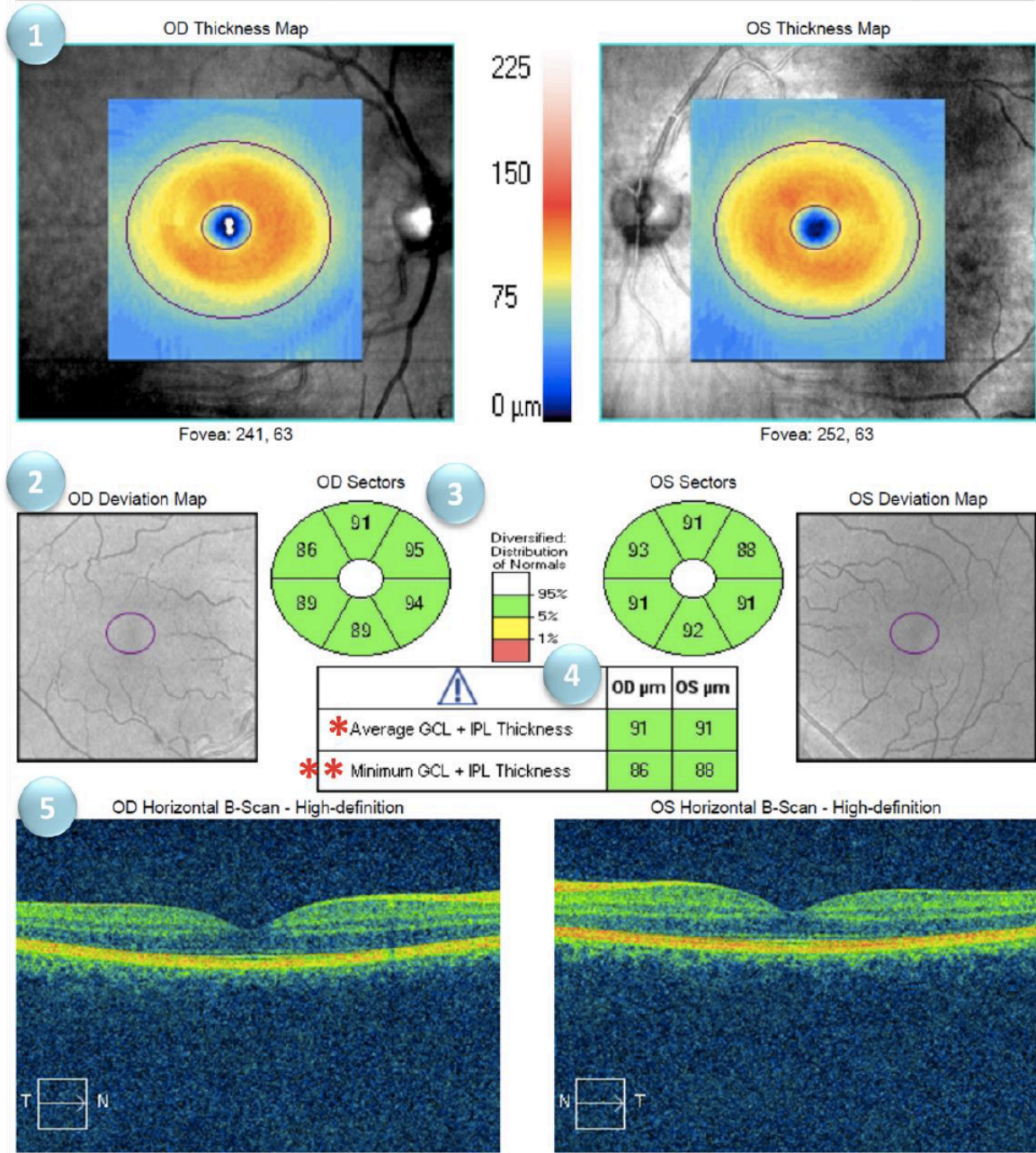


Figura 64. Informe de resultados del análisis de células ganglionares de ambos ojos, mediante las imágenes obtenidas con Macular Cube 512 x 128. **1.** Mapa del grosor retiniano desde la capa de células ganglionares (GCL) hasta la capa plexiforme interna (IPL). Imagen de centrado en la fovea. **2.** Mapa de desviación con respecto a los valores normales de grosor de GCL-IPL. **3.** Mapa de sectores que divide el anillo elíptico en 6 regiones. Los valores representados en micras son comparados con la distribución normal en escala de colores. **4.** Tabla de grosores. Muestra la media y valor mínimo del grosor GCL-IPL. Los asteriscos* y ** marcan los parámetros que hemos tomado como variables del estudio. **5.** Imagen de escaneado horizontal de alta definición.

Mediante las imágenes obtenidas por HD 5 Line Raster:

- c. High Definition Images Analysis (HDIA): sobre la imagen de alta definición se midió manualmente el grosor coroideo a través de la herramienta de regla, modificando brillo, contraste, color, escala de grises y zoom para trabajar con la imagen que aportara la mayor visualización de la coroides de polo posterior (Figura 65). Se realizaron un total de 14 medidas por ojo, 7 en el corte horizontal (Scan Angle 0°) y 7 en el corte vertical (Scan Angle 90°). Tomando como referencia inicial la medida del grosor coroideo subfoveal, el espaciamiento entre las mediciones fue de 500 μm , desplazando la regla, en orientación horizontal superpuesta y paralela al EPR, hacia las regiones nasales y temporal, superior e inferior. La orientación de la línea medidora se dispuso de forma perpendicular a la inclinación de la capa de EPR formando un ángulo de 90° en la intersección de las mismas. La cara interna de la coroides se consideró el espacio inmediatamente inferior a la línea hiperreflectiva correspondiente al complejo EPR-MB y el final de la misma la siguiente línea hiperreflectiva posterior al borde final hiporreflectivo de la coroides, el borde interno de la esclera. (Figura 66).

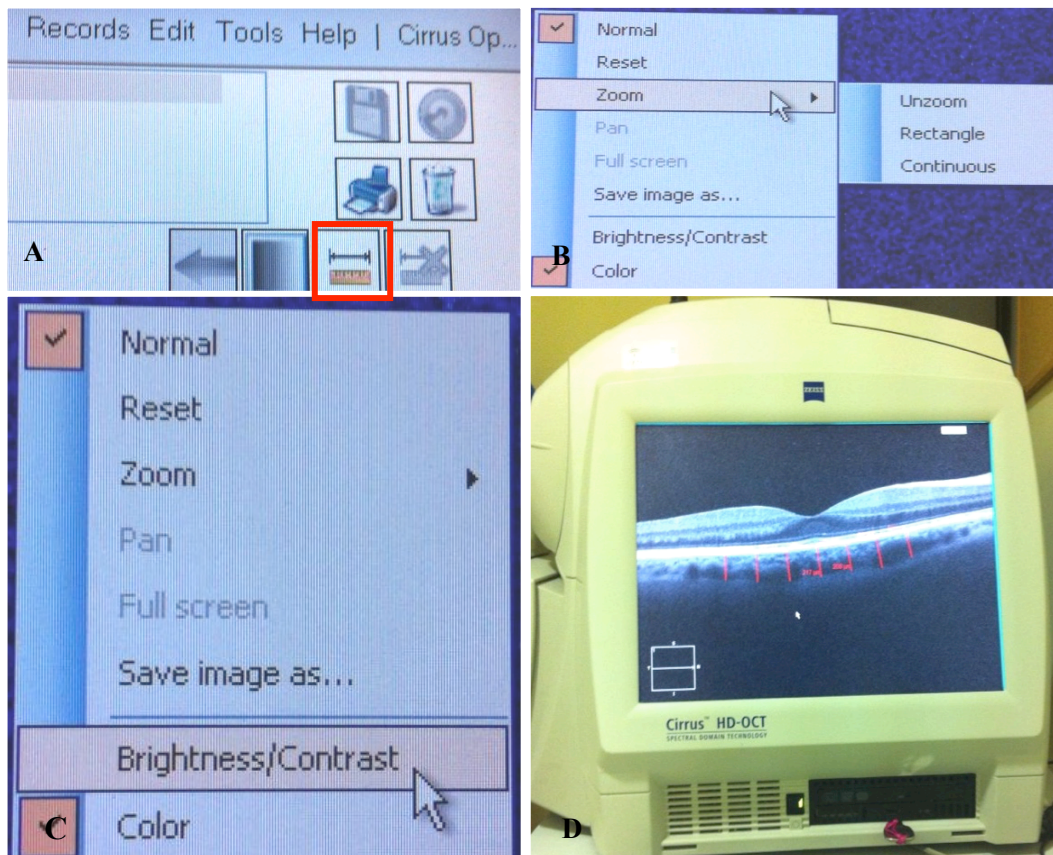


Figura 65. Protocolo de medición manual del grosor coroideo. **A**, Herramientas de nuestro modelo de OCT Cirrus localizadas en la parte superior derecha de la pantalla de visualización del HDIA. Señalizado con un recuadro en rojo se representa el instrumento medidor usado. **B**, **C**, Cuadro de diálogo que aparece tras hacer click en el botón izquierdo del ratón sobre la imagen HD para la elección de zoom, brillo y contraste. **D**, Zoom completo en la pantalla del OCT para la realización de las mediciones del grosor coroideo.

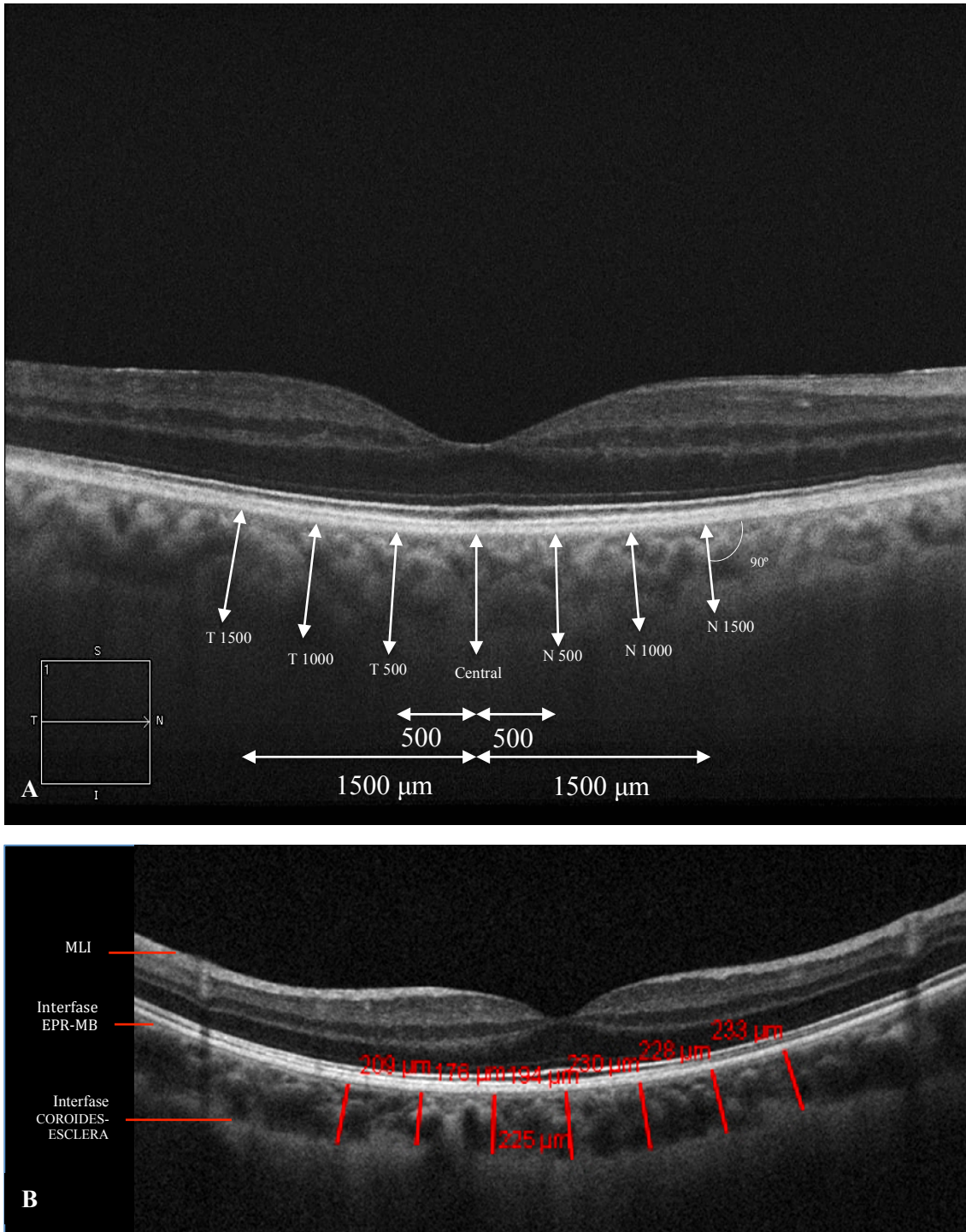


Figura 66. Medición del grosor coroideo mediante OCT. **A**, Esquema de las 7 medidas del grosor coroideo realizadas en el corte horizontal en las 3000 μ m centrales. **B**, Mediciones reales del grosor coroideo. Las líneas en rojo representan el grosor coroideo desde la interfase EPR-MB hasta la interfase COROIDES-ESCLERA. Las líneas de medición se disponen de forma perpendicular a la capa de EPR-MB.

1 Scan Angle: 0° Spacing: 0 mm Length: 6 mm

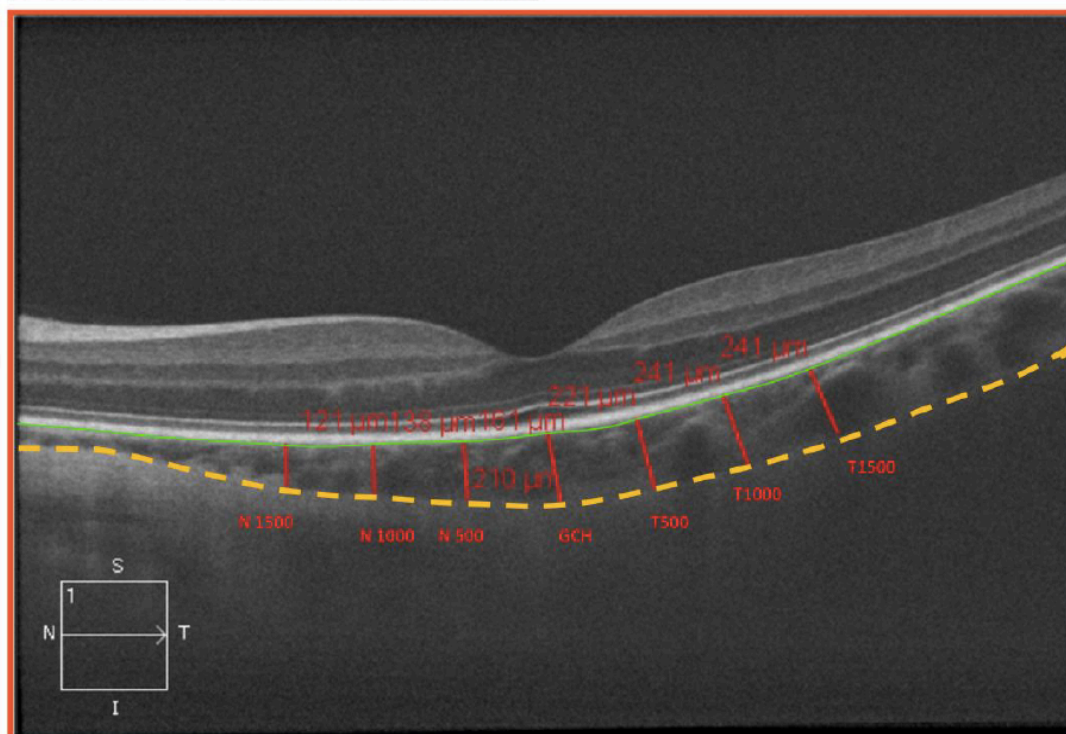
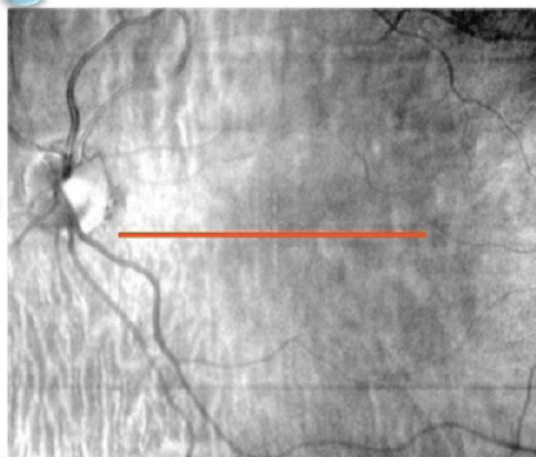


Figura 67. Informe del escaneado para GC mediante EDI HD Raster Single Line Horizontal. Imagen de alta definición macular. **1.** Representa los parámetros usados para el escáner lineal, ángulo de escaneo, espaciamiento y longitud. **2.** Imagen oftalmoscópica mediante OCT. La línea roja horizontal representa el corte de escaneado. **3.** Imagen HD macular de 6 mm, con visualización de las capas retinianas y coroides. Se muestra en rojo las líneas de medición perpendiculares al EPR (línea verde), las 7 mediciones del grosor coroideo con espaciamiento de 500 micras, representadas, de izquierda a derecha, por N 1500, N 1000, N 500, GFH, T 500, T 1000, T 1500, hasta el final de la coroides (línea punteada amarilla).

1 Scan Angle: 90° Spacing: 0 mm Length: 6 mm

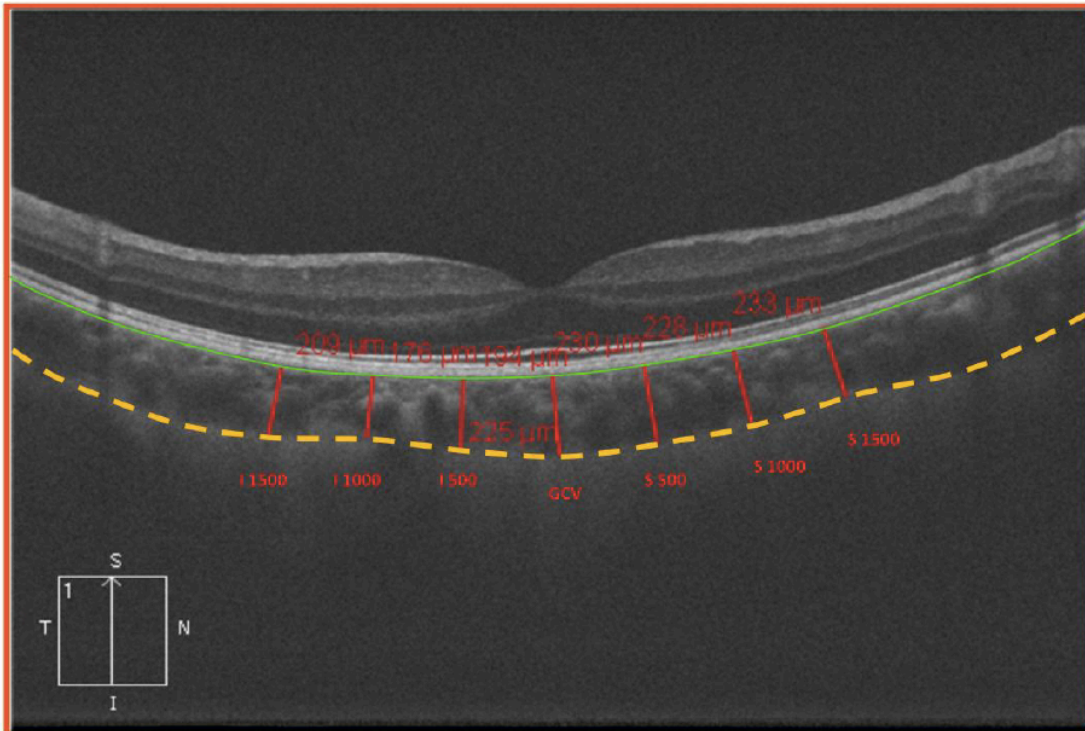
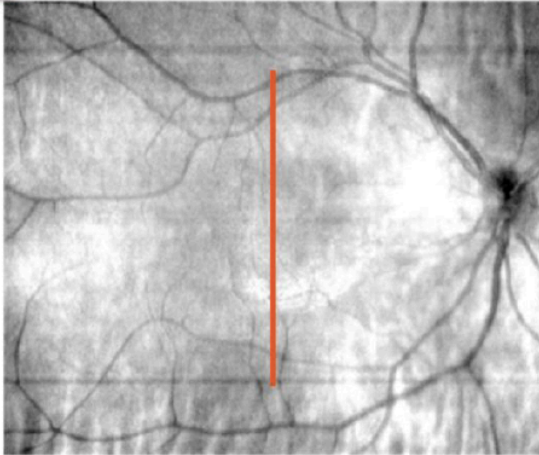


Figura 68. Informe del escaneado para GC mediante EDI HD Raster Single Line Vertical. Imagen de alta definición macular. 1. Representa los parámetros usados para el escáner lineal, ángulo de escaneo, espaciamento y longitud. 2. Imagen oftalmoscópica mediante OCT. La línea roja horizontal representa el corte de escaneado. 3. Imagen HD macular de 6 mm, con visualización de las capas retinianas y coroides. Se muestra en rojo las líneas de medición perpendiculares al EPR (línea verde), las 7 mediciones del grosor corioideo con espaciamento de 500 micras, representadas, de inferior a superior, por I 1500, I 1000, I 500, GCV, S 500, S 1000, S 1500, hasta el final de la coroides (línea punteada amarilla).

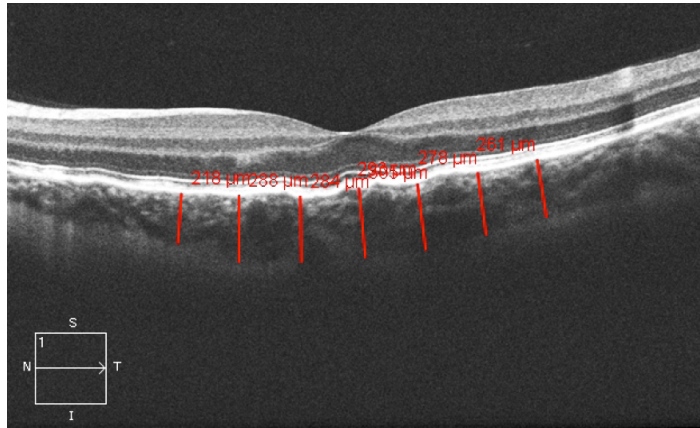


Figura 69. Determinación del grosor coroideo en paciente del grupo SPM. Paciente de 37 años con irregularidad de la línea EPR-MB y coriocalilar.

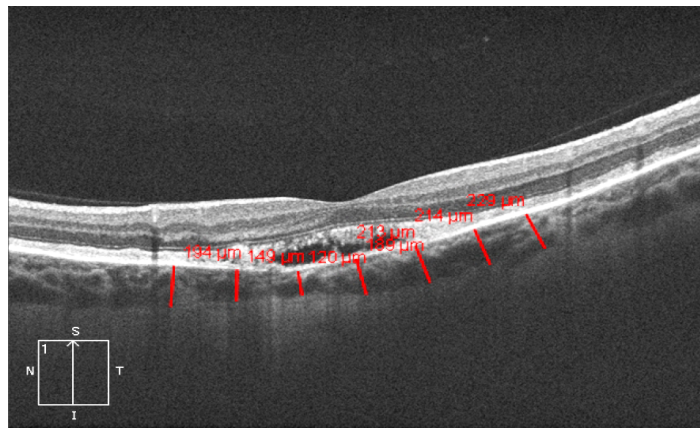


Figura 70. Determinación del grosor coroideo en paciente del grupo NVCA. Paciente con PXE de 47 años con membrana neovascular activa en tratamiento actual con Anti-VEGF.

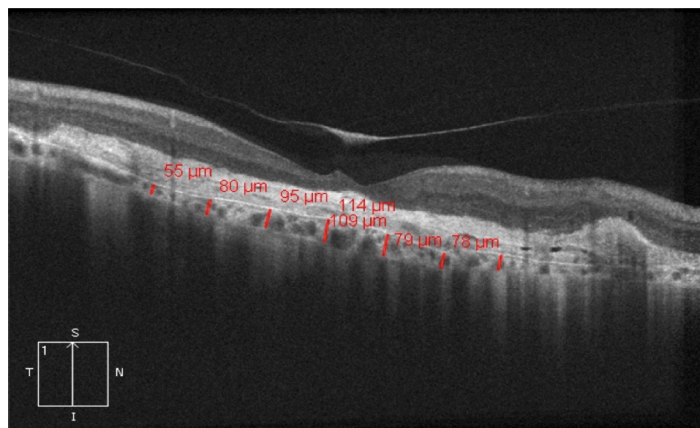


Figura 71. Determinación del grosor coroideo en paciente del grupo AM. Paciente con PXE de 64 años con atrofia macular y cicatriz fibrogliosa, con tratamiento previo con Anti-VEGF.

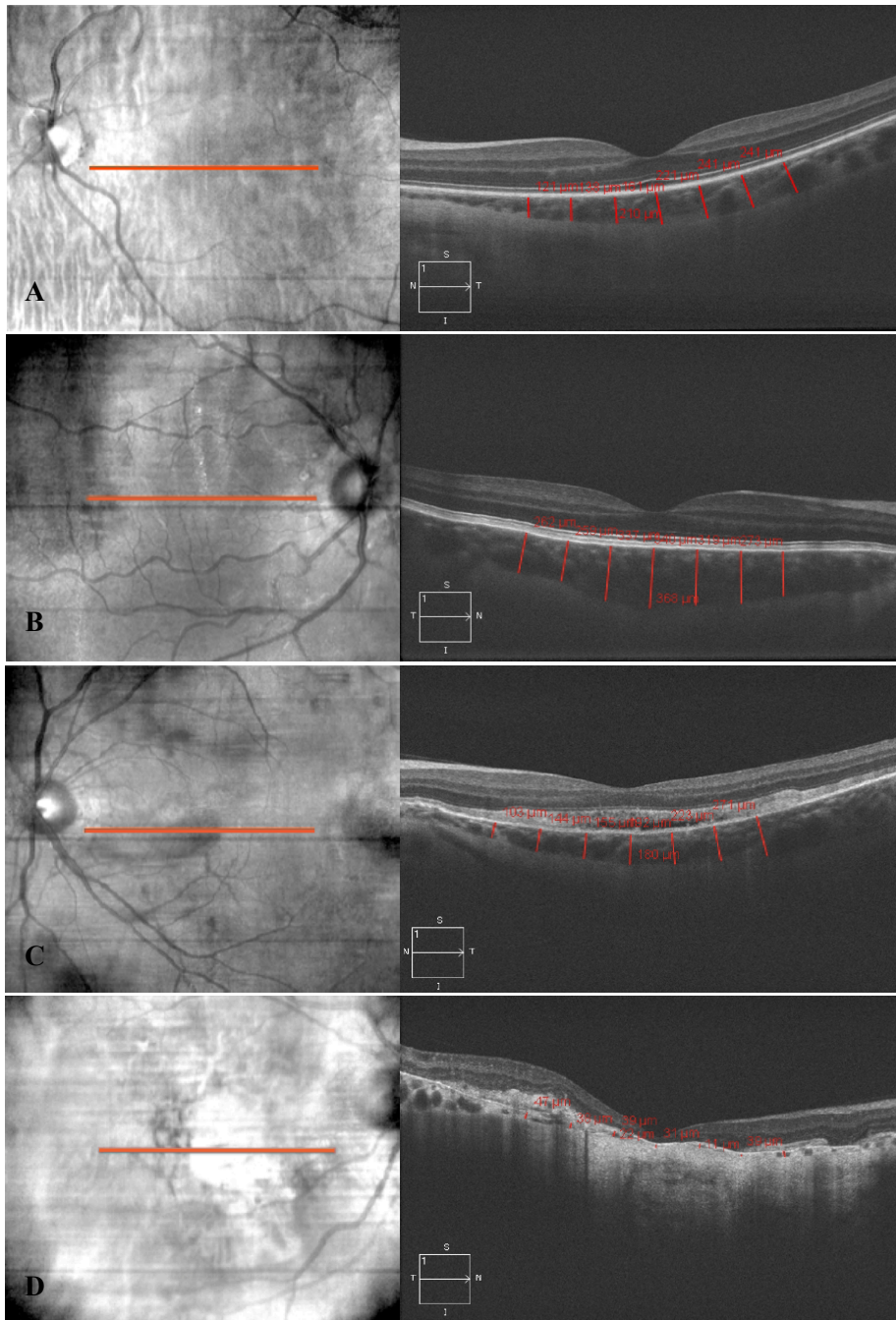


Figura 72. Mediciones del grosor corioideo en los cuatro grupos del estudio. **A**, Grupo control. **B**, Grupo SPM. **C**, Grupo NVCA. **D**, Grupo AM.

4.3.4.7.2. EVALUACIÓN DEL NERVIÓ ÓPTICO

El protocolo de adquisición de imagen mediante OCT para el nervio óptico fue el siguiente:

- Optic Disc Cube 200x 200.

Y el análisis se realizó a través:

- 3 D Visualization: visualizar la presencia de drusas papilares.
- ONH and RNFL OU Analysis: la figura 76 representa este informe analizando de forma simultánea ambos ojos. Se tomó los valores señalizados con asterisco en rojo.

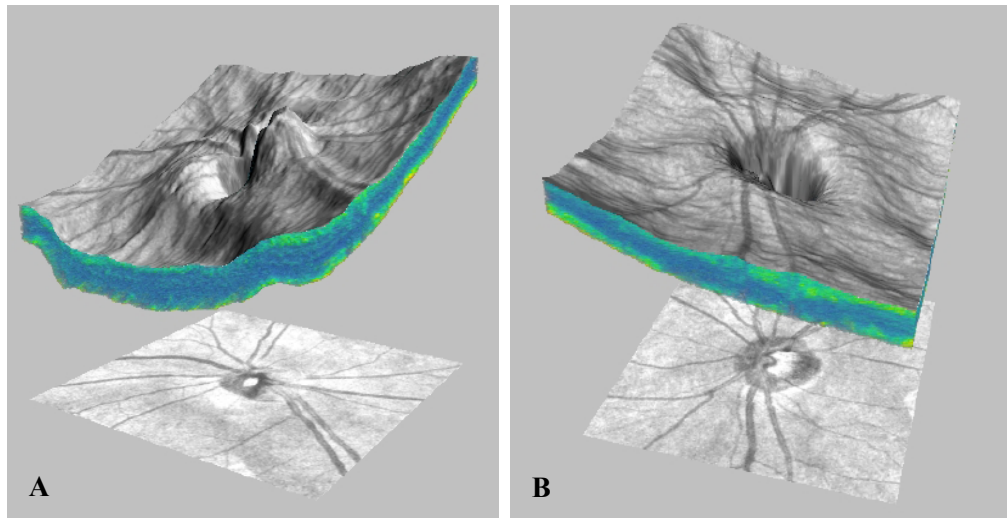


Figura 73. Visualización 3D del Optic Disc Cube 200x200 (1). **A**, Ojo derecho de paciente con PXE, se puede observar elevaciones correspondientes a drusas del nervio óptico. **B**, Ojo izquierdo de la misma paciente, sin drusas.

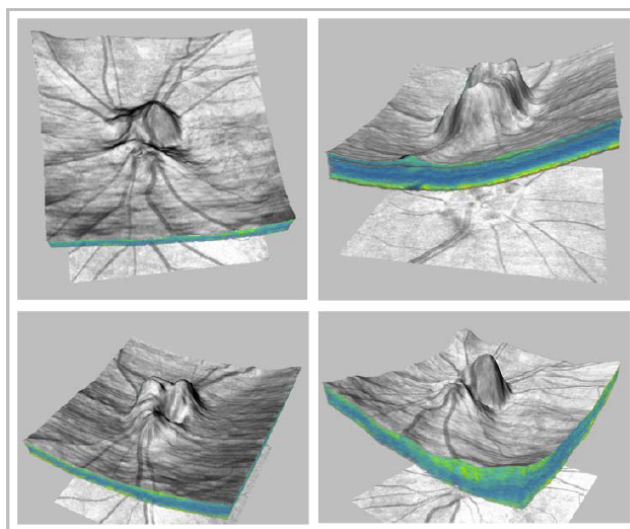


Figura 74. Visualización 3D del Optic Disc Cube 200x200 (2). Presentamos cuatro papilas ópticas con drusas de diferentes pacientes con PXE.

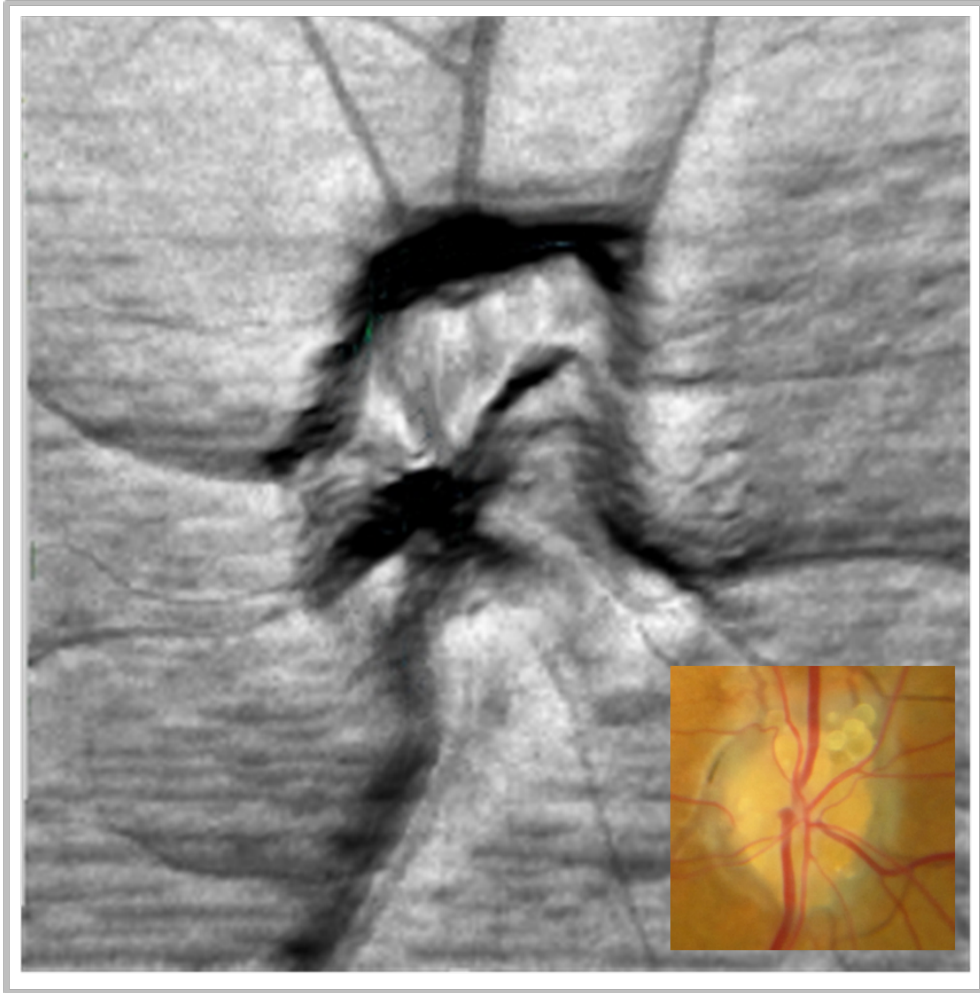


Figura 75. Imagen tridimensional de nervio óptico con drusas superficiales obtenida por OCT. Abajo a la derecha imagen oftalmoscópica

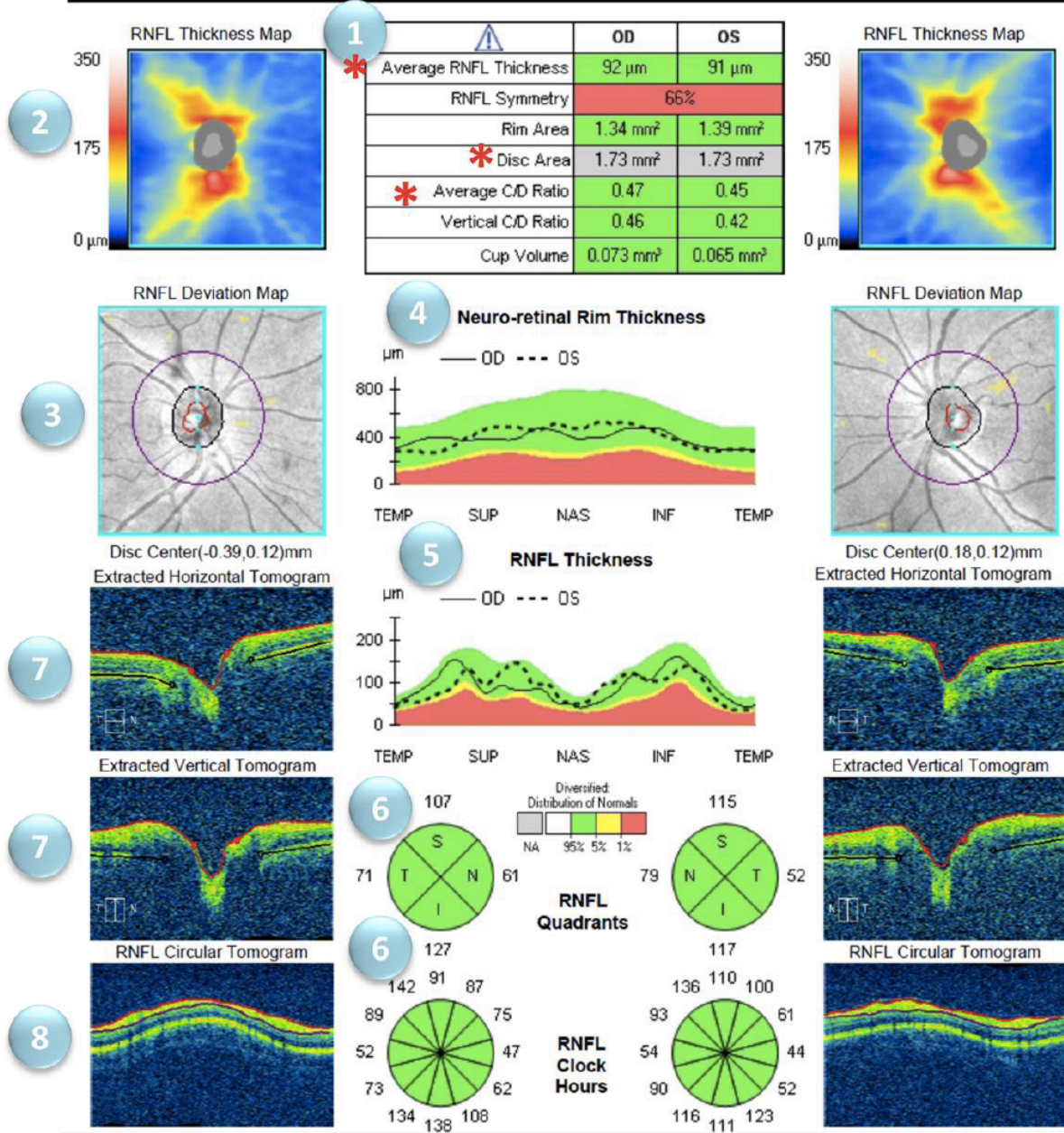


Figura 76. Informe del análisis del nervio óptico y de la capa de fibras nerviosas de ambos ojos. **1.**Tabla de los valores numéricos estudiados en el análisis, comparado con la población normal. Los asteriscos en rojo señalan los parámetros utilizados en nuestro estudio. **2.** Mapa del grosor de la capa de fibras nerviosas (RNFL). **3.** Mapa de desviación de la normalidad. **4.** Grosor del anillo neuroretiniano por cuadrantes. **5.** Grosor de la capa de fibras nerviosas por cuadrantes. **6.** Cuadrantes del grosor de RNFL y sectores horarios comparados con la normalidad en escala de colores. **7.** Corte horizontal y vertical por B-Scans a través del centro del nervio óptico. La línea negra dibuja el EPR y el límite del nervio óptico. La MLI y el límite superior de la copa del nervio óptica están en rojo. **8.** Representa el límite de RNFL en el cálculo circular.

4.4. VARIABLES DEL ESTUDIO

La base de datos de nuestro estudio está conformada por las siguientes variables:

1. Edad: la edad del paciente se tomó como valor numérico sin decimales, correspondiente a la fecha de la exploración.
2. Sexo: el sexo del paciente se determinó con valor numérico 1 para mujer, y 2 para varón.
3. Ojo: el ojo derecho se consideró con valor numérico 1, y el ojo izquierdo como valor numérico 2.
4. Mejor agudeza visual corregida: se codificó como valor numérico con dos decimales.
5. Presión intraocular: variable numérica de anchura de dos, sin decimales.
6. Refracción: se tomó el valor numérico del equivalente esférico calculado con dos decimales.
7. Longitud axial: variable numérica real sin decimales, representada en mm, obtenida de la media ofrecida por la biometría IOL-Master.
8. Piel de naranja: la presencia de piel de naranja se codificó con el valor numérico 1, la ausencia con el valor cero.
9. Drusas en nervio óptico: la presencia de drusas se codificó con el valor numérico 1, la ausencia con el valor cero.
10. Drusas según grupo: tres grupos dentro del PXE: valor 0 a no presencia de drusas, valor 1 drusas visibles por autofluorescencia, valor 2 drusas visibles por autofluorescencia y oftalmoscopia sin afectación de los límites del nervio óptico, grupo 3 drusas visibles por autofluorescencia y oftalmoscopia con afectación de los límites del nervio óptico.
11. Estrías: la presencia de estrías se codificó con el valor numérico 1, la ausencia con el valor cero.
12. Número de estrías principales: estrías principales con origen en región peripapilar, valor numérico de anchura de dos, sin decimales.
13. Grosor de la estría de mayor tamaño: media de cinco medidas del diámetro de la estría principal mayor, se tomó como valor numérico real con dos decimales. Representada en mm.
14. Atrofia de epitelio pigmentario retiniano adyacente a las estrías principales: valor número 1 para presencia, valor 0 para ausencia.
15. Atrofia de epitelio pigmentario retiniano geográfica: valor número 1 para presencia, valor 0 para ausencia.
16. Presencia de fenómeno paraestría: la presencia de paraestría se codificó con el valor numérico 1, la ausencia con el valor cero.
17. Lesiones en cometa: la presencia de cuerpos coloides y cistoides se codificó con el valor numérico 1, la ausencia con el valor cero.
18. Distrofia retiniana: la presencia de distrofia retiniana se codificó con el valor numérico 1, la ausencia con el valor cero.
19. Tipo de distrofia: valor número 1 para distrofia reticular, valor 2 para pulverulenta.

20. Neovascularización coroidea activa: la presencia de membrana se codificó con el valor numérico 1, la ausencia con el valor cero.
21. Atrofia macular: la presencia de cicatriz macular se codificó con el valor numérico 1, la ausencia con el valor cero.
22. Diámetro vénula temporal superior: variable numérica real con dos decimales, representada en mm.
23. Diámetro vénula inferior: variable numérica real con dos decimales, representada en mm.
24. Diámetro arteriola temporal superior: variable numérica real con dos decimales, representada en mm.
25. Diámetro arteriola temporal inferior: variable numérica real con dos decimales, representada en mm.
26. Excavación papilar: variable numérica real con dos decimales.
27. Área de disco óptico: variable numérica real con dos decimales, representada en mm².
28. Media del grosor RNFL: variable numérica real sin decimales.
29. Grosor foveal: variable numérica real sin decimales, representada en micras.
30. Media del grosor células ganglionares-plexiforme interna: variable numérica real sin decimales, representada en μm .
31. Valor mínimo del grosor de células ganglionares-plexiforme interna: variable numérica real sin decimales, representada en μm .
32. Grosor coroideo: 15 variables dependiendo del punto de medición, variable numérica real sin decimales, representada en μm .
33. Media del grosor coroideo: en sector superior, inferior, nasal y temporal, variable numérica real sin decimales, representada en μm .
34. Peso: variable numérica real sin decimales, representada en kilogramos
35. Talla: variable numérica real sin decimales, representada en cm.
36. Índice de masa corporal: variable numérica real con dos decimales.
37. Diabetes: la diabetes se codificó con el valor numérico 1, la ausencia de patología con el valor cero.
38. Hipertensión arterial: sufrir de hipertensión se codificó con el valor numérico 1, la ausencia con el valor cero.
39. Dislipemia: valores altos de colesterol y/o triglicéridos se codificó con el valor numérico 1, la ausencia con el valor cero.
40. Angiopatía o enfermedad cardiovascular: sin Angiopatía (valor 0), afectación cardíaca (valor 1), afectación cerebral (valor 2), afectación de extremidades (valor 3), varios (valor 4).
41. Índice tobillo brazo: variable que se codificó como anormal con el valor 1 y normal con el valor 0.
42. Afectación de la piel: la patología dermatológica se clasificó en tres grados, codificando como valor 1 la presencia de pápulas, valor 2 la presencia de placas y valor 3 la presencia de pliegues en cualquier parte del cuerpo y a cualquier extensión, el valor 0 representa la ausencia de alteración dermatológica.

4.5. ANALISIS ESTADÍSTICO

El estudio estadístico se ha basado en primer lugar en un análisis descriptivo, para las variables cualitativas con la distribución de frecuencias y para las variables cuantitativas con la media y desviación estándar (DE).

El análisis se realizó según los grupos a valorar en cada caso. El primer análisis tuvo en cuenta dos grupos: el grupo de PXE y el grupo control. El segundo análisis la subdivisión grupal se realizó según el tipo de afectación macular en el grupo de pacientes en Pseudoxantoma Elástico, con un total de 3 grupos: grupo 1 PXE sin patología macular (SPM) , grupo 2 PXE con neovascularización coroidea activa (NVCA), grupo 3 PXE atrofia macular secundaria a NVC inactiva (AM), y por último el grupo 4, correspondiente a los sujetos del grupo control.

Para el estudio diferencial entre las variables cualitativas se utilizó el test estadístico Chi-Cuadrado de Pearson.

Para las variables cuantitativas en el análisis en 2 grupos (grupo pseudoxantoma elástico y grupo control) se empleó el test de T-Student y como pruebas no paramétricas el test de Mann-Whitney.

Para las variables cuantitativas en el análisis de 4 grupos (sin patología macular, neovascularización coroidea activa, atrofia macular y grupo control) se empleó el test de ANOVA y como test no paramétrico el test de Kruskal-Wallis. Si el test de ANOVA es significativo se analiza las pruebas post hoc para comparaciones múltiples para la significación intergrupos.

En todos los casos se ha considerado una diferencia estadísticamente significativa cuando el nivel de significación obtenido ha sido inferior a 5%. ($p < 0.05$).

Los datos han sido recogidos y analizados con el software IBM® SPSS® Statistics Versión 20.0.

5. RESULTADOS

5.1. ESTUDIO PXE-CONTROL

5.1.1. PARÁMETROS CLÍNICOS

5.1.2. ENFERMEDADES GENERALES

5.1.3. PARÁMETROS OFTALMOSCÓPICOS EN PXE

5.1.4. PARÁMETROS DE LOS VASOS RETINIANOS

5.1.5. PARÁMETROS TOMOGRÁFICOS

5.2. ESTUDIO TIPO DE AFECTACIÓN MACULAR EN PXE-CONTROL

5.2.1. PARÁMETROS CLÍNICOS

5.2.2. ENFERMEDADES GENERALES

5.2.3. PARÁMETROS OFTALMOSCÓPICOS EN PXE

5.2.4. PARÁMETROS DE LOS VASOS RETINIANOS

5.2.5. PARÁMETROS TOMOGRÁFICOS

5.3. ESTUDIO DE LAS DRUSAS

5.3.1. EXISTENCIA DE DRUSAS

5.3.2. TIPOS DE DRUSAS

5.4. ESTUDIO DEL GROSOR COROIDEO MACULAR

5.4.1. GROSOR COROIDEO Y LONGITUD AXIAL

5.4.2. GROSOR COROIDEO Y DIÁMETROS DE LOS VASOS RETINIANOS

5.4.3. GROSOR COROIDEO E ÍNDICE DE MASA CORPORAL

Para el análisis estadístico se realizaron dos tipos de estudios dependiendo de la clasificación por grupos de los pacientes con pseudoxantoma elástico. En primer lugar, un estudio en el que se incluían todos los pacientes, definido como grupo de enfermos con pseudoxantoma elástico. (Gráfico 1). Y en segundo lugar, los pacientes fueron clasificados según el tipo de afectación macular en el momento del estudio (Gráfico 2).

5.1. Estudio estadístico pseudoxantoma-control, realizada por la presencia o ausencia de enfermedad:

GRUPO 1: PSEUDOXANTOMA ELÁSICO (68 ojos)

GRUPO 2: CONTROL (68 ojos)

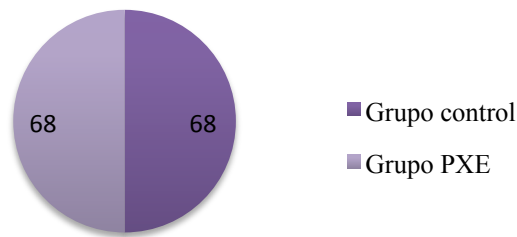


Gráfico 1. Estudio estadístico PXE-control.

5.2. Estudio estadístico según el tipo de afectación macular en ojos de pacientes con PXE y grupo control. El grupo PXE se subdividió en tres subgrupos:

GRUPO 1: SIN PATOLOGIA MACULAR Y ESTRÍAS ANGIOIDES (37 ojos)

GRUPO 2: NEOVASCULARIZACIÓN COROIDEA ACTIVA (9 ojos)

GRUPO 3: ATROFIA MACULAR (22 ojos)

GRUPO 4: CONTROL (68 ojos)

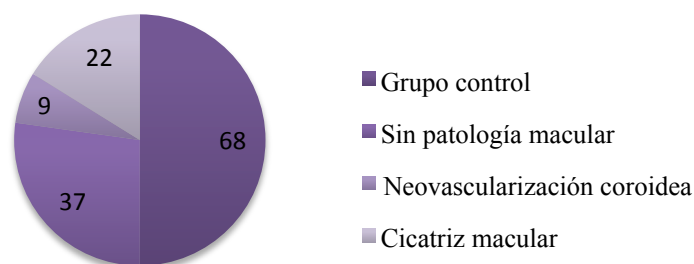


Gráfico 2. Estudio estadístico Tipo de afectación macular PXE-control.

Los resultados del estudio estadístico se consideraron estadísticamente significativos con una $p < 0,05$.

5.1. ESTUDIO PXE-CONTROL

5.1.1. PARÁMETROS CLÍNICOS

Se analizan el sexo y edad del grupo control y grupo de enfermos con PXE. En nuestro estudio se escogieron los sujetos del grupo control de acuerdo a la edad y sexo de cada uno de nuestros pacientes, por tanto, en cuanto estos dos parámetros no existirán diferencias.

- Edad: la edad media de los pacientes fue de $46,38 \pm 12,62$ años, con un rango de 22-72 años. En el grupo control: $46,38 \pm 12,62$ años. No existen diferencias estadísticamente significativas.
- Sexo: La serie total de enfermos de pseudoxantoma elástico se compone de 34 pacientes (68 ojos), de los cuales 22 eran mujeres (64,7%) y 12 hombres (35,3%). El grupo control formado por un total de 34 sujetos, 22 correspondían a mujeres (64,7%) y 12 a hombres (35,3%). (Gráfico 3).

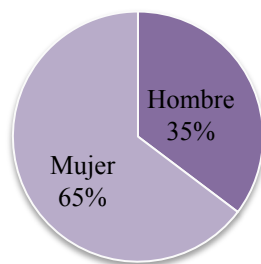


Gráfico 3. Distribución de sexo en PXE y grupo control

Los resultados de los parámetros de tipo oftalmológico (mejor agudeza visual corregida, equivalente esférico, longitud axial y presión intraocular), con sus respectivas medias y desviaciones típicas en el grupo PXE y grupo control, así como la significación estadística hallada con la Prueba T para igualdad de medias son los siguientes:

- Mejor agudeza visual corregida (MAVC): la media de la MAVC en los pacientes con PXE fue de $0,61 \pm 0,40$. En el grupo control fue de $0,98 \pm 0,04$. Existen diferencias significativas con una $p = 0,000$.
- Equivalente esférico (EE): la media del EE en el grupo PXE fue de $0,02 \pm 1,55$, con un mínimo de $-3,75$ y máximo $+3,00$. En el grupo control $0,22 \pm 1,36$, mínimo $-3,00$ y máximo $+3,00$. No existen diferencias entre los dos grupos, con una $p = 0,425$.
- Longitud axial (LA): la media de la LA en el grupo de PXE fue de $23,46 \pm 1,24$ mm. Mínimo de $20,86$, máximo de $26,965$. En el grupo control $23,50 \pm 0,95$ mm. Mínimo de $21,70$ y máximo de $25,71$. No existen diferencias entre los dos grupos, con una $p = 0,847$.
- Presión intraocular (PIO): la media de la PIO en grupo PXE fue de $13,47 \pm 2,56$ mmHg. En el grupo control la media es de $13,78 \pm 2,18$ mmHg. No existen diferencias entre los dos grupos, con una $p = 0,451$.

5.1.2. ENFERMEDADES GENERALES

En este apartado se analizan las enfermedades de tipo sistémico que sufren nuestros pacientes en el momento del estudio. Los sujetos del grupo control son individuos sanos, sin ninguna enfermedad o alteración patológica de las descritas a continuación, sólo en la exposición al tabaco dos controles (4 ojos) eran fumadores activos en el momento de la exploración.

- Diabetes: un paciente con pseudoxantoma elástico era diabético. Ningún sujeto del grupo control presentó diabetes mellitus en el momento del estudio. No existen diferencias significativas con una $p=0,154$ (Chi-cuadrado de Pearson).
- Hipertensión arterial: 14 pacientes eran hipertensos (41,2%). Ningún sujeto del grupo control era hipertenso. Significación estadística $p = 0,000$ (Chi-cuadrado de Pearson).
- Dislipemia: 11 pacientes mostraron algún tipo de dislipemia (32,4%). Ningún sujeto del grupo control presentaba dislipemia. Significación estadística $p = 0,000$ (Chi-cuadrado de Pearson).
- Angiopatía: 23 pacientes (67,64%) no habían presentado eventos cardiovasculares en el momento del estudio, 2 pacientes (5,88%) sí presentaron algún tipo de afectación de tipo cardíaca (IAM, ángor), 1 paciente (2,9%) tuvo afectación cerebrovascular y 6 alteraciones vasculares en extremidades (17,64%). 2 pacientes mostraron más de un tipo de afectación angiopática (5,88%). Ningún control presentaba angiopatía manifiesta en el momento del estudio. Significación estadística $p = 0,000$ (Chi-cuadrado de Pearson). (Gráfico 4)

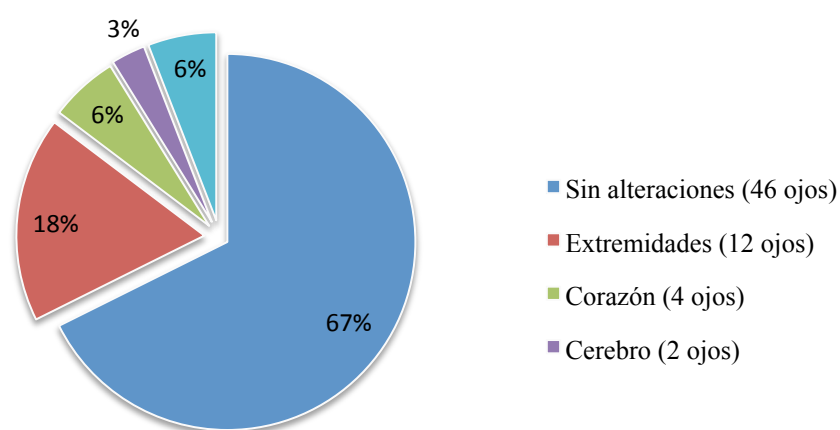


Gráfico 4. Angiopatía en los pacientes con Pseudoxantoma Elástico. Representación gráfica por sectores de los porcentajes de las diferentes afectaciones vasculares por órganos en PXE.

- Índice tobillo-brazo: este índice fue patológico en el lado izquierdo en 9 pacientes o 18 ojos (26,5%) y en el derecho en 6 pacientes o 12 ojos (17,6%).

- Afectación cutánea: todos los enfermos mostraron algún tipo de afectación dermatológica, 2 pacientes (4 ojos) presentaron lesiones tipo pápulas (5,9%), 15 pacientes (30 ojos) presentaron placas (44,1%) y 17 pacientes (34 ojos) presentaron pliegues (50 %). Significación estadística $p = 0,000$ (Chi-cuadrado de Pearson).(Gráfico 5).

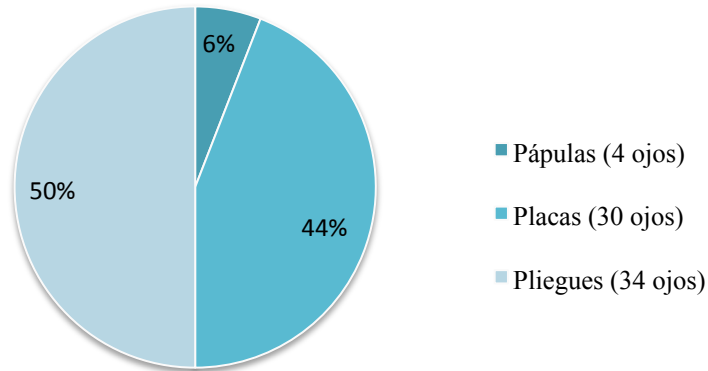


Gráfico 5. Afectación cutánea en los pacientes con Pseudoxantoma Elástico. Representación gráfica por sectores de los porcentajes de las diferentes afectaciones cutáneas.

- Índice masa corporal: los sujetos con PXE presentaron un IMC ligeramente superior al de los controles, $26,76 \pm 4,05$ y $24,14 \pm 2,62$, respectivamente, con diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,000$ Prueba T para la igualdad de medias).

5.1.3. PARÁMETROS OFTALMOSCÓPICOS EN PXE

En relación a las alteraciones oftalmoscópicas propias del PXE nuestros resultados muestran lo siguiente:

- Presencia de drusas en el nervio óptico: 56 ojos no presentaron drusas (82,35%). De los 12 ojos (17,64%) en los que se confirmaron la presencia de drusas: en 6 ojos las drusas sólo fueron visibles por autofluorescencia (8,82%), en 6 ojos fueron visibles tanto por oftalmoscopia directa como por autofluorescencia, 4 de los cuales (5,88%) presentaban afectación de los bordes del nervio óptico y 2 no (2,94%). Ningún sujeto del grupo control presentó drusas en el nervio óptico. (Gráfico 6).

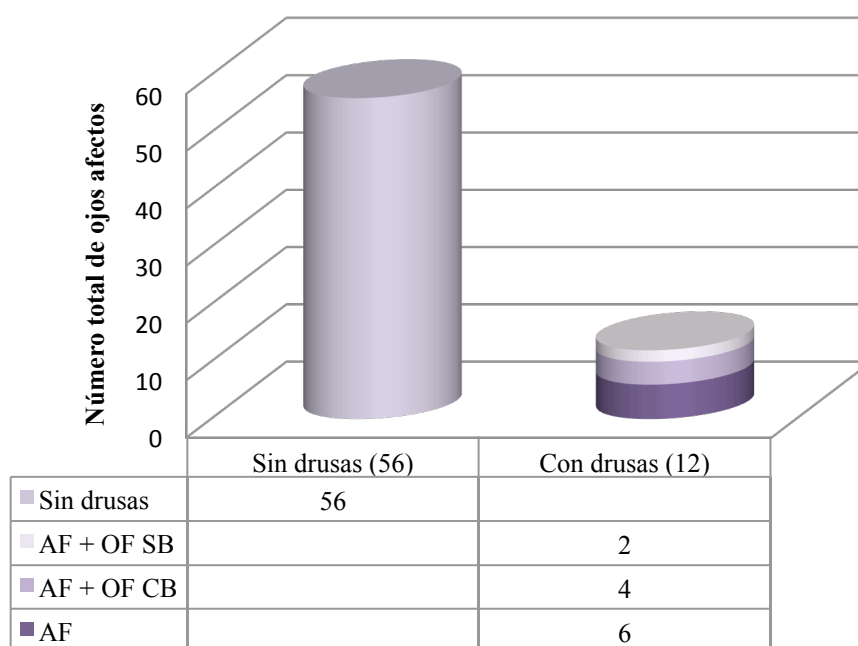


Gráfico 6. Representación gráfica por columnas apiladas del número de ojos afectados con drusas del nervio óptico, correspondiente a la clasificación diagnóstica por autofluorescencia y/o oftalmoscopia. AF + OF SB: drusas visibles por autofluorescencia y oftalmoscopia sin afectación del borde del nervio óptico. AF + OF CB: drusas visibles por autofluorescencia y oftalmoscopia con afectación del borde del nervio óptico. AF: drusas visibles sólo por autofluorescencia.

- Presencia de estrías: todos los pacientes presentaron estrías en fondo de ojo (100%). Ningún control presentó estrías angioides.
- Número de estrías: $5,71 \pm 3,11$. Rango de 13.
- Media del diámetro de la estría principal: $0,23 \pm 0,21$ mm. Rango 1,09.
- Presencia de atrofia paraestría: 39 ojos (57,4%) presentaron esta anomalía oftalmológica, 29 ojos no presentaron atrofia paraestría (42,6%).
- Presencia de atrofia geográfica: 21 ojos (30,9%) presentaron este tipo de atrofia, en 47 ojos no se evidenció atrofia geográfica (69,1%).
- Presencia de fenómeno paraestría: hallazgo positivo en 40 ojos (58,8%), no lo mostraron 28 ojos (41,2%).

- Presencia de piel de naranja: en 54 ojos (79,2%) fue visible la piel de naranja, 14 ojos (20,6%) no presentaron esta alteración.
- Presencia de lesiones en cometa: 14 ojos (20,6%) presentaron estas lesiones, en 54 ojos (79,2%) no se observaron lesiones en cometa.
- Presencia de distrofias: 11 ojos (16,2%) mostraron alteraciones retinianas compatibles con distrofias. 5 ojos presentaron distrofia reticular, 2 ojos distrofia tipo pulverulenta y 4 ojos presentaron alteraciones retinianas no clasificables dentro de un grupo en concreto.

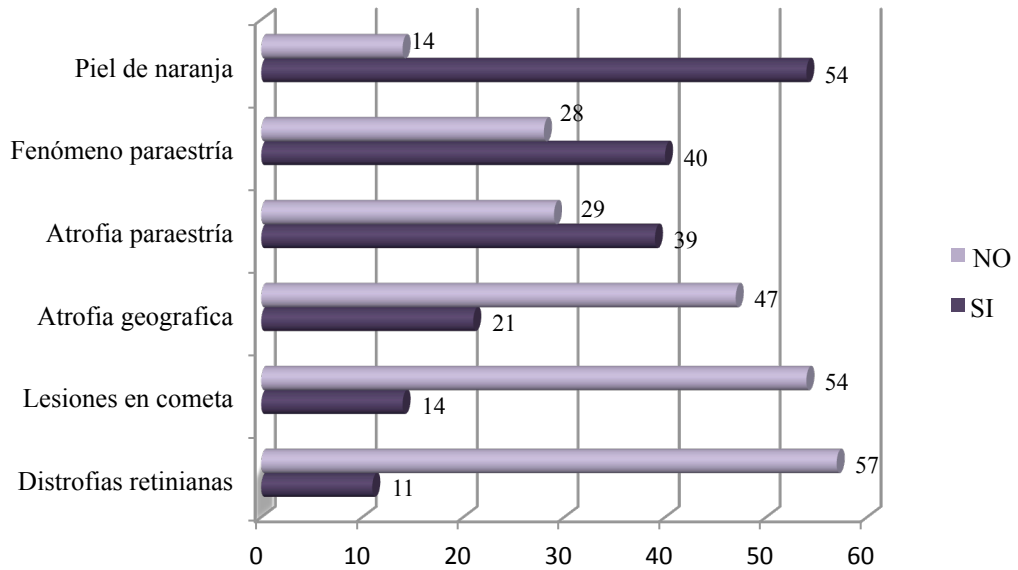


Gráfico 7. Resumen de los parámetros oftalmoscópicos de tipo cualitativo en el PXE. En violeta oscuro se representa el números de ojos con la presencia de cada tipo de lesión, en violeta claro la ausencia de la misma.

5.1.4. PARÁMETROS DE LOS VASOS RETINIANOS

Se analizó los diámetros de las arteriolas y vénulas principales temporales superiores e inferiores en el grupo PXE y en el grupo control. Significación estadística con Prueba T para la igualdad de medias. La diferencia de medias es significativa al nivel de 0,05. Nuestros resultados muestran un mayor diámetro en el tipo venoso que arterial.

No existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y grupo PXE para ningún diámetro vascular. Los datos obtenidos del análisis estadístico de los diferentes diámetros vasculares retinianos se muestran en la tabla 1.

	Enfermedad	N	Media	Desviación típ.	Sig. (bilateral)
Diámetro arteriola temporal superior	CONTROL	68	0,10044	0,016063	0,519
	PSEUDOXANTOMA	68	0,09838	0,020777	
Diámetro arteriola temporal inferior	CONTROL	68	0,10441	0,015100	0,708
	PSEUDOXANTOMA	68	0,10897	0,099057	
Diámetro vénula temporal superior	CONTROL	68	0,13338	0,019896	0,376
	PSEUDOXANTOMA	68	0,13691	0,026046	
Diámetro vénula temporal inferior	CONTROL	68	0,13338	0,022765	0,726
	PSEUDOXANTOMA	68	0,13485	0,026002	

Tabla 1. Diámetro de los vasos retinianos, arteriolas y vénulas temporales en el grupo PXE y grupo control.

5.1.5. PARÁMETROS TOMOGRÁFICOS

Los parámetros obtenidos por tomografía de coherencia óptica se han dividido en tres grupos:

- Análisis del nervio óptico (excavación papilar, área de disco del nervio óptico, RNFL Thickness, media de GCL-IPL Thickness y valor mínimo de GCL-IPL Thickness)
- Análisis del grosor foveal
- Análisis del grosor coroideo (estudio de 14 medidas de grosor coroideo y estudio por sectores superior, inferior, nasal y temporal).

Análisis del nervio óptico:

Se analizan cinco parámetros del estudio del nervio óptico por tomografía de coherencia óptica. Significación estadística con Prueba T para la igualdad de medias. Se considera estadísticamente significativo una $p < 0,05$.

Los sujetos del grupo control presentaron una media de excavación papilar (C/D OCT), RNFL Thickness, GCL-IPL Thickness (media y valor mínimo) mayor que en PXE, siendo significativo para la excavación papilar ($p = 0,006$), y estudio de células ganglionares en ambos parámetros (valor mínimo y media) con una $p = 0,000$. El área de disco óptico era mayor en pacientes con PXE que en el grupo control, siendo estadísticamente significativo ($p = 0,000$). (Tabla 2)

	Enfermedad	N	Media	Desviación típ.	Sig. (bilateral)
C/D OCT	CONTROL	68	0,4290	0,17844	0,006
	PSEUDOXANTOMA	68	0,3363	0,20756	
Área del disco óptico	CONTROL	68	1,7556	0,31325	0,000
	PSEUDOXANTOMA	68	2,0657	0,43226	
RNFL Thickness	CONTROL	68	88,35	8,560	0,493
	PSEUDOXANTOMA	68	87,03	13,362	
Media GCL-IPL Thickness	CONTROL	68	80,81	9,031	0,000
	PSEUDOXANTOMA	68	67,78	21,904	
Mínimo GCL-IPL Thickness	CONTROL	68	75,24	14,332	0,000
	PSEUDOXANTOMA	68	54,06	27,253	

Tabla 2. Análisis del nervio óptico con OCT en grupo PXE y grupo control. Excavación papilar o relación copa-disco (C/D OCT), área de disco del nervio óptico, grosor de capa de fibras nerviosas (RNFL Thickness) y estudio de células ganglionares (GCL-IPL Thickness), media y valor mínimo.

Análisis del grosor foveal:

Se analiza el grosor foveal en el grupo PXE y en el grupo control por tomografía de coherencia óptica. Significación estadística con Prueba T para la igualdad de medias. Se considera estadísticamente significativo una $p < 0,05$.

Nuestros resultados muestran un menor grosor foveal en el pseudoxantoma elástico que en el grupo control con una $p = 0,000$. (Tabla 3).

	Enfermedad	N	Media	Desviación típ.	Sig. (bilateral)
Grosor foveal	CONTROL	68	262,91	21,513	0,000
	PSEUDOXANTOMA	68	236,54	48,441	

Tabla 3. Análisis del grosor foveal por tomografía de coherencia óptica en grupo PXE y grupo control.

Análisis del grosor coroideo:

Se analizan los valores obtenidos de las medidas realizadas del grosor coroideo en las 3000 μm centrales del área macular, realizadas cada 500 micras desde el centro de la fovea y en los cuatro sectores (inferior, superior, nasal y temporal a fovea). Significación estadística con Prueba T para la igualdad de medias. La diferencia de medias es significativa al nivel de $<0,05$.

La media del grosor coroideo en cada punto de medición es mayor en el grupo control que en el grupo PXE. Nuestros resultados muestran significación estadística en las medidas realizadas en corte central vertical ($p= 0,006$), en el horizontal ($p=0,026$). En sector nasal: N1500 ($p=0,035$), N1000 ($p=0,016$) y N500 ($0,031$). En sector temporal: T500 ($p=0,038$). En sector superior: S500 ($p=0,026$). En sector inferior: I1000 ($p=0,047$) e I500 ($p=0,016$). (Tabla 4)

	Enfermedad	N	Media	Desviación típ.	Sig. (bilateral)
GC CV	CONTROL	68	266,96	50,799	0,006
	PSEUDOXANTOMA	68	227,51	105,258	
GC CH	CONTROL	68	266,46	49,842	0,026
	PSEUDOXANTOMA	68	233,43	110,539	
GC I1500	CONTROL	68	237,68	55,418	0,222
	PSEUDOXANTOMA	68	220,62	100,356	
GC S1500	CONTROL	68	245,84	49,975	0,130
	PSEUDOXANTOMA	68	224,21	105,989	
GC N1500	CONTROL	68	210,31	53,492	0,035
	PSEUDOXANTOMA	68	181,16	99,167	
GC T1500	CONTROL	68	238,94	46,032	0,253
	PSEUDOXANTOMA	68	224,35	94,173	
GC I1000	CONTROL	68	246,71	50,606	0,047
	PSEUDOXANTOMA	68	219,24	101,136	
GC S1000	CONTROL	68	250,15	48,521	0,080
	PSEUDOXANTOMA	68	225,1	106,464	
GC N1000	CONTROL	68	233,56	51,231	0,016
	PSEUDOXANTOMA	68	198,99	105,369	
GC T1000	CONTROL	68	250,26	47,918	0,095
	PSEUDOXANTOMA	68	227,96	98,407	
GC I500	CONTROL	68	255,31	52,155	0,016
	PSEUDOXANTOMA	68	221,34	102,348	
GC S500	CONTROL	68	257,84	52,431	0,026
	PSEUDOXANTOMA	68	225,94	104,616	
GC N500	CONTROL	68	249,51	51,712	0,031
	PSEUDOXANTOMA	68	217,65	108,88	
GC T500	CONTROL	68	260,57	47,512	0,038
	PSEUDOXANTOMA	68	230,99	106,025	

Tabla 4. Análisis del grosor coroideo cada 500 μm en el grupo PXE y grupo control. GC CV: grosor coroideo corte vertical central, GC CH: grosor coroideo corte horizontal central. GC I1500: inferior a 1500 μm del centro foveal. GC S1500: superior a 1500 micra μm del centro foveal. GC N1500: nasal a 1000 μm del centro foveal. GC T1500: temporal a 1000 μm del centro foveal. GC I1000: inferior a 1000 μm del centro foveal. GC S1000: superior a 1000 μm del centro foveal. GC N1000: nasal a 1000 μm del centro foveal. GC T1000: temporal a 1000 μm del centro foveal. GC I500: inferior a 500 μm del centro foveal. GC S500: superior a 500 μm del centro foveal. GC N500: nasal a 500 μm del centro foveal. GC T500: temporal a 500 μm del centro foveal.

Análisis del grosor coroideo de las medias de las tres medidas (500, 1000 y 1500 μm) realizadas en cada uno de los sectores retinianos (inferior, superior, nasal y temporal) y la media de las medidas del corte central y horizontal (GC central). Significación estadística con Prueba T para la igualdad de medias. La diferencia de medias es significativa al nivel de 0,05.

Se observa un mayor grosor coroideo en el grupo control en los 5 sectores estudiados. Existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y grupo de enfermos en el sector nasal ($p=0,023$) y central ($p=0,011$).

	Enfermedad	N	Media	Desviación típ	Sig. (bilateral)
GC Superior	CONTROL	68	251,2745	47,23007	0,060
	PSEUDOXANTOMA	68	225,0833	103,68176	
GC Inferior	CONTROL	68	246,5637	50,92932	0,056
	PSEUDOXANTOMA	68	220,3971	99,87326	
GC Nasal	CONTROL	68	231,1275	50,48038	0,023
	PSEUDOXANTOMA	68	199,2647	102,40962	
GC Temporal	CONTROL	68	249,9265	45,00727	0,093
	PSEUDOXANTOMA	68	227,7647	98,08922	
GC Central	CONTROL	68	266,7059	46,93925	0,011
	PSEUDOXANTOMA	68	230,4706	106,30672	

Tabla 5. Análisis del grosor coroideo por sectores en el grupo PXE y grupo control. GC superior: media de las tres medidas realizadas por OCT del grosor coroideo del sector superior. GC inferior: media de las tres medidas realizadas por OCT del grosor coroideo del sector inferior. GC nasal: media de las tres medidas realizadas por OCT del grosor coroideo del sector nasal. GC temporal: media de las tres medidas realizadas por OCT del grosor coroideo del sector temporal. GC central: media de las dos medidas realizadas por OCT del grosor coroideo del centro (horizontal y vertical).

5.2. ESTUDIO TIPO DE AFECTACIÓN MACULAR EN PXE-CONTROL

5.2.1. PARÁMETROS CLÍNICOS

- Sexo: la distribución por género en los diferentes subgrupos de los pacientes de pseudoxantoma elástico. El recuento se realiza por ojo afecto en hombre o mujer. Predomina el sexo femenino en el grupo SPM (26 ojos) y AM (16 ojos). En grupo de NVCA el sexo masculino supera al femenino (7 de 9 ojos). (Tabla 6).

		Tipo de afectación macular			
		SPM	NVCA	AM	Total
Mujer	Recuento	26	2	16	44
	Frecuencia	38,23%	2,94%	23,52%	64,7%
Hombre	Recuento	11	7	6	24
	Frecuencia	16,17%	10,29%	8,82%	35,29%
Total	Recuento	37	9	22	68
	Frecuencia	54,41%	13,23%	32,35%	100%

Tabla 6. Distribución del sexo por tipo de afectación macular. SPM: sin patología macular. NVCA: neovascularización coroidea activa. AM: atrofia macular.

- Edad: la media de edad en el grupo de AM es de 58 años, en el grupo de NVCA 52 años y en el grupo SPM 37 años. Existen diferencias estadísticamente significativas intergrupos $p=0,000$ (ANOVA). El análisis de comparaciones múltiples post hoc muestra diferencias estadísticamente significativas entre el grupo SPM y los otros tres grupos ($p<0,05$); y entre el grupo de AM y grupo control ($p=0,000$). (Tabla 7).

	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Sig.
SPM	37,84	8,833	22	63	NVCA 0,002
					AM 0,000
					C 0,001
NVCA	52,44	8,502	43	68	SPM 0,002
					AM 0,519
					C 0,387
AM	58,27	7,401	47	72	SPM 0,000
					NVCA 0,519
					C 0,000
Control	46,38	12,626	22	72	SPM 0,001
					NVCA 0,387
					AM 0,000

Tabla 7. Análisis de la edad por tipo de afectación macular. SPM: sin patología macular. NVCA: neovascularización coroidea activa. AM: atrofia macular. C: control. Media, desviación típica, mínimo y máximo. Significación estadística comparaciones múltiples post hoc HSD Tukey.

- MAVC: la agudeza visual es mayor en el grupo control (0,98) seguida del grupo SPM (0,86), NVCA (0,61) y finalmente con el grupo de AM (0,2). La significación ANOVA intergrupos es de 0,000. Existen diferencias significativas entre todos los grupos con el análisis de comparaciones múltiples post hoc HSD Tukey.

	Media	Desviación típica	Sig.
SPM	0,86	0,25	NVCA 0,006
			AM 0,000
			C 0,013
NVCA	0,61	0,36	SPM 0,006
			AM 0,000
			C 0,000
AM	0,2	0,26	SPM 0,000
			NVCA 0,000
			C 0,000
Control	0,98	0,04	SPM 0,013
			NVC 0,000
			AM 0,000

Tabla 8. Análisis de la mejor agudeza visual corregida según el tipo de afectación macular en PXE y grupo control. SPM: sin patología macular. NVCA: neovascularización coroidea activa. AM: atrofia macular. C: Control.

- PIO: en el grupo de pacientes sin patología macular la media fue de $13,70 \pm 2,5$; en los pacientes con NVCA fue de $14,00 \pm 3,2$; en AM $12,86 \pm 2,23$, y grupo control $13,78 \pm 2,18$ mmHg. ANOVA $p=0,427$.
- EE: en el grupo de pacientes sin patología macular la media fue de $0,10 \pm 1,45$; en los pacientes con NVCA fue de $-0,22 \pm 1,4$; en AM $0,14 \pm 1,78$, y grupo control $0,22 \pm 1,36$. ANOVA $p=0,848$.
- LA: en el grupo de pacientes SPM la media fue $23,39 \pm 1,19$; en los pacientes con NVCA fue de $24,50 \pm 1,47$; en AM $23,17 \pm 1,05$, y grupo control $23,50 \pm 0,95$ mm. No hay significación estadística intergrupo ANOVA ($p=0,129$).

5.2.2. ENFERMEDADES GENERALES

En este apartado se describen las enfermedades de tipo sistémico que sufren nuestros pacientes en los diferentes subgrupos (sin patología macular, neovascularización coroidea activa y atrofia macular). Los sujetos del grupo control son individuos sanos, sin ninguna enfermedad o alteración patológica de las descritas a continuación. Por este motivo el análisis estadístico sólo compara entre los tres grupos de PXE, excepto en la exposición al tabaco y al IMC que si se incluye el grupo control.

- Diabetes: un paciente presentaba diabetes, dentro del grupo de sin patología macular, es decir dos ojos (2,94%). No existen diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes subgrupos de pacientes ($p= 0,143$ Chi-Cuadrado de Pearson).
- Hipertensión arterial: dentro del grupo de SPM existen 7 ojos (10,29%) pertenecientes a pacientes con HTA. En el grupo con NVCA existen 5 ojos (7,35%) y 16 ojos con atrofia macular (23,52%). Existen diferencias significativas ($p=0,000$ Chi-cuadrado de Pearson).
- Dislipemia: 4 ojos (5,88%) dentro del grupo de SPM presentaban algún tipo de alteración lipídica, 3 ojos (4,41 %) en NVC y 15 ojos (22,05%) en el grupo de AM. Existen diferencias significativas ($p= 0,000$ Chi-cuadrado de Pearson).
- Angiopatía: De los 37 ojos que conforman el grupo SPM existen 31 ojos de pacientes a los que no se les asoció ninguna patología vascular, un ojo de un paciente del mismo grupo presentó afectación cardiaca, 3 afectación de la vascularización de extremidades y 2 presentaron varias alteraciones vasculares en más de un órgano. De los 9 ojos del grupo de NVCA 6 ojos no se asociaron a patologías vasculares, un ojo se asoció a afectación cardiaca y 2 a extremidades. De los 22 ojos asociados a AM, 9 no presentaron alteraciones, 2 alteraciones cardiacas, 2 accidentes cerebrales, 7 alteraciones en la vascularización de extremidades y 2 presentaron afecciones en más de un órgano. No existen diferencias estadísticamente significativas (Chi cuadrado $p= 0,063$).

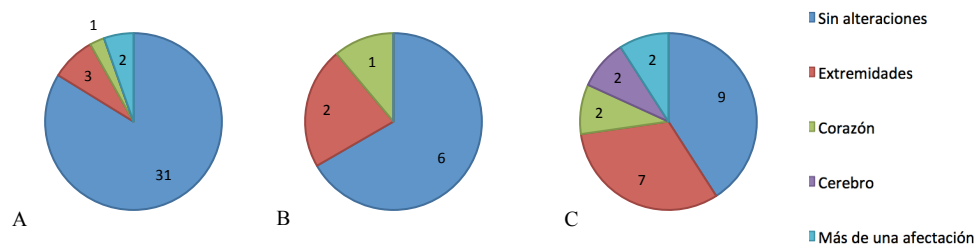


Gráfico 8. Angiopatía en PXE por tipo de afectación macular. **A.** Pacientes sin patología macular. **B.** Pacientes con neovascularización coroidea activa. **C.** Pacientes con atrofia macular.

- Índice tobillo-brazo derecho: resultó anormal en 4 ojos en el grupo de SPM, 2 en NVCA y 6 en AM. Considerando la relación entre los subgrupos de pacientes de pseudoxantoma elástico no se encuentran diferencias significativas ($p=0,256$ Chi-cuadrado de Pearson).
- Índice tobillo-brazo izquierdo: resultó anormal en 3 ojos en el grupo de SPM, 5 en NVCA y 10 en AM. Considerando la relación entre los subgrupos de pacientes de pseudoxantoma elástico se encuentran diferencias significativas ($p=0,001$ Chi-cuadrado de Pearson).
- Afectación cutánea: en el grupo de SPM 2 ojos asociados a pacientes con pápulas, 23 a placas y 12 a pliegues. En el grupo de NVCA 5 asociados a pacientes con placas y 4 a pliegues. En el grupo de AM 2 ojos presentaron asociación a placas y 2 a pliegues. En el grupo de AM dos pacientes tenían pápulas, 2 placas y 18 pliegues. Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,002$ Chi-cuadrado de Pearson) entre los subgrupos de pacientes de pseudoxantoma elástico.

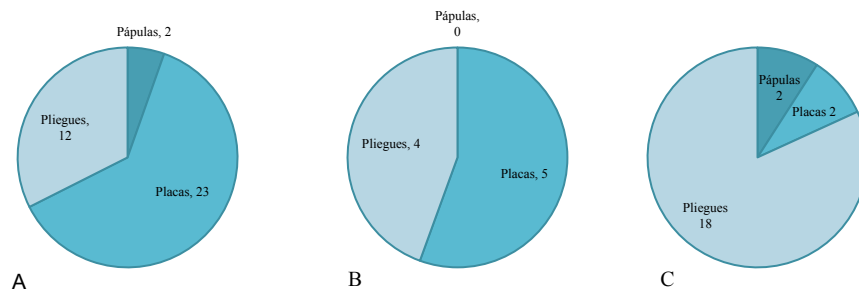


Gráfico 9. Afectación cutánea en pacientes de PXE por tipo de afectación macular. A. Pacientes sin patología macular. B. Pacientes con neovascularización coroidea activa. C. Pacientes con atrofia macular.

- Índice de masa corporal: la media de IMC en el grupo de SPM fue de $25,17 \pm 4,02$, en NVCA $27,35 \pm 2,79$, y en el grupo AM $29,2 \pm 3,32$. Se observa una tendencia creciente entre los grupos mencionados respectivamente. En el grupo control la media fue de $24,14 \pm 2,62$. Existen diferencias significativas intergrupo ANOVA $p=0,000$. La significación estadística de comparaciones múltiples post hoc encontró diferencias significativas entre el grupo SPM y AM ($p=0,000$), NVCA y grupo control ($p=0,026$), AM y grupo control ($p=0,000$).

	Tipo de afectación macular		
	SPM	NVCA	AM
DM2	2 (2,94%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
HTA	7 (10,29%)	5 (7,35%)	16 (23,52%)
DL	4 (5,88%)	3 (4,41%)	15 (22,05%)
ITB D	4 (5,88%)	2 (2,94%)	6 (8,82%)
ITB I	3 (4,41%)	5 (7,35%)	10 (14,7%)

Tabla 9. Tabla de frecuencias de la patología sistémica según el tipo de afectación macular en PXE. SPM: sin patología macular. NVCA: neovascularización coroidea activa. AM: atrofia macular. DM2 (diabetes mellitus tipo 2). HTA (hipertensión arterial). DL (Dislipemia). ITB D (índice tobillo brazo derecho). ITB I (índice tobillo brazo izquierdo).

5.2.3. PARÁMETROS OFTALMOSCÓPICOS EN PXE

Se describen la frecuencia de las alteraciones oftalmoscópicas en los tres grupos de enfermos de pseudoxantoma (sin patología macular, neovascularización coroidea activa y atrofia macular).

- Presencia de drusas en el nervio óptico: 56 ojos no presentaron drusas (82,35%), 31 corresponden a pacientes sin patología macular (45,58%), 7 a NVCA (10,29%) y 18 a AM (26,47%). 12 ojos presentaron drusas, en 6 ojos las drusas sólo fueron visibles con autofluorescencia, 3 correspondían a pacientes SPM (4,41%), 1 a NVC (1,47%) y 2 a AM (2,94%). De las drusas visibles tanto por oftalmoscopia directa como por autofluorescencia sin afectación de los límites del nervio óptico 1 ojo pertenecía a un paciente SPM (1,47%), y otro a AM (1,47%). De los que sí presentaban afectación de los bordes del nervio óptico 2 se asociaron a SPM (2,94%), 1 a NVCA (1,47%) y 1 a AM (1,47%). Ningún sujeto control presentó drusas en el nervio óptico. No existen diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes subgrupos con un $p=0.983$ Chi-cuadrado de Pearson.

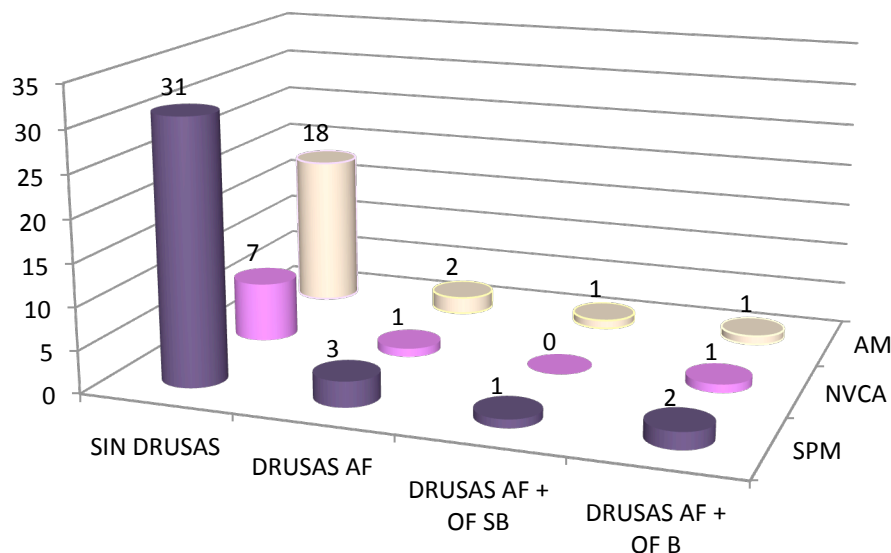


Gráfico 10. Presencia de drusas por subgrupos en PXE. Representación por diagrama de barras del número de cada tipo de clasificación de drusas del nervio óptico en pacientes con pseudoxantoma elástico SPM (sin patología macular), NVCA (neovascularización coroidea activa) y AM (atrofia macular).

- Presencia de estrías: todos los pacientes presentaron estrías (100%).
- Número de estrías: La media del número de estrías principales fue de $6,30 \pm 2,28$ en el grupo SPM, en el grupo NVCA $6,33 \pm 2,50$ y en el grupo AM $4,45 \pm 4,13$. ANOVA de un factor no muestra diferencias significativas entre los tres grupos de pacientes ($p=0,070$).
- Media del diámetro de la estría principal $0,25 \pm 0,21$ mm en el grupo SPM, en NVCA fue de $0,22 \pm 0,06$ mm y $0,21 \pm 0,25$ mm en el grupo AM. ANOVA de un factor no muestra diferencias ($p=0,739$).

- Presencia de atrofia paraestría: 39 ojos presentaron atrofia paraestría (57,4%), de los cuales 33 (48,52% del total, 84,61% del total de ojos con atrofia paraestría) se encuentran en el grupo de SPM, 5 en NVCA (7,35% del total, 12,82% del total de ojos afectados de atrofia paraestría) y 1 en AM (1,47%, 2,5% del total de ojos con dicha alteración). Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$ Chi-cuadrado).
- Presencia de atrofia geográfica: de los 21 ojos en los que se encontró algún tipo de atrofia geográfica fuera del eje macular (30,9%) ninguno de ellos se encontró en el grupo de SPM, 3 en NVC (4,41% del total, 14,28% del total de los ojos afectados de atrofia geográfica) y 18 en AM (26,47% del total, 85,71% del total de los ojos afectados de atrofia geográfica). Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$ Chi-cuadrado).
- Presencia de fenómeno paraestría: hallazgo positivo en 40 ojos (58,8%), de los que 32 se encontraron en el grupo de SPM (47,05% del total de ojos, 80% dentro de los ojos con fenómeno paraestría), 5 en NVC (7,35% del total, 12,5% del total de ojos afectados con este signo) y 3 en AM (4,41% del total, 7,5%). Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$ Chi-cuadrado).
- Presencia de piel de naranja: en 14 ojos (20,6%) no se observó esta anomalía, y todos los ojos correspondían al grupo de atrofia macular. La distribución por grupo de la presencia de piel de naranja fue de 37 (54,41%), 9 (13,23%) y 8 (11,76%), SPM, NVCA y AM, respectivamente. Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$ Chi-cuadrado).
- Presencia de lesiones en cometa: sólo 14 ojos (20,6%) presentaron estas lesiones, 4 dentro del grupo SPM (5,88%; 28,57%), 5 en NVCA (7,35%; 35,71%) y 5 (7,35%; 35,71%) en atrofia macular. Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,011$ Chi-cuadrado).
- Presencia de distrofias: sólo 11 ojos (16,2%) mostraron alteraciones retinianas compatibles con distrofias, 4 en SPM (5,88%; 36,36%), 2 en NVC (33,33%; 18,18%) y 5 en AM (7,35%; 45,45%). No existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,422$ Chi-cuadrado).
- El tipo de distrofia encontrada fue de tipo reticular en 5 ojos, 2 del grupo SPM, 2 dentro del grupo NVCA y un ojo dentro del grupo AM. El segundo tipo de distrofia encontrado fue de tipo pulvurulento, con un total de 2 ojos correspondientes al mismo paciente del grupo AM. 4 ojos presentaron alteraciones retinianas compatibles con distrofias con moteado blanquecino hiperautofluorescente no clasificable como una distrofia conocida. No existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,184$ Chi-cuadrado).

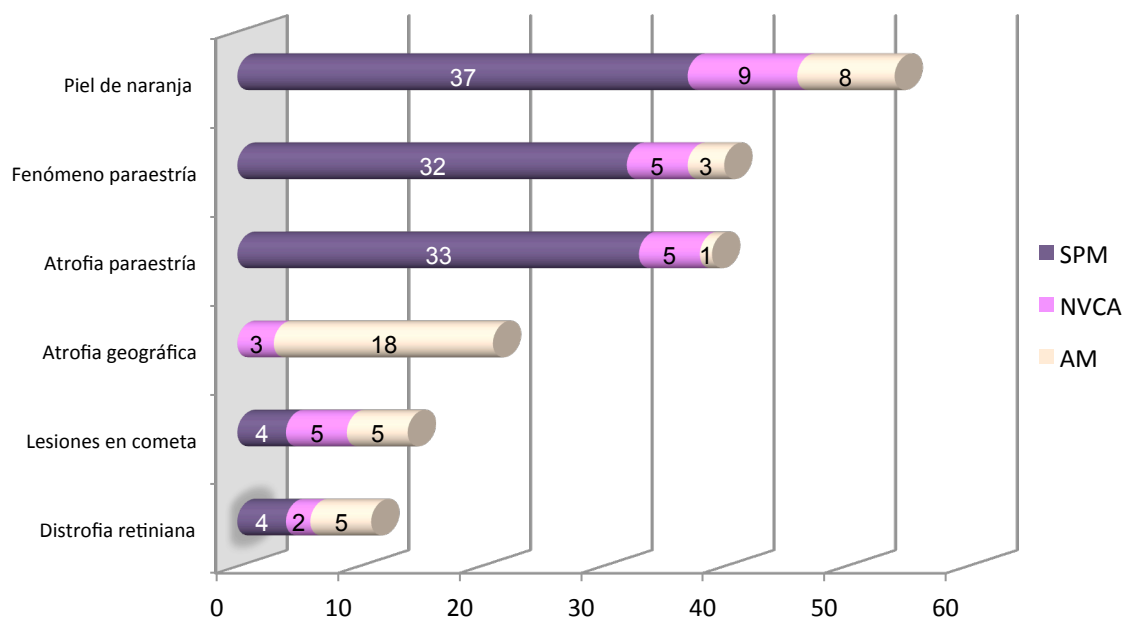


Gráfico 11. Resumen de los parámetros oftalmoscópicos de tipo cualitativo en los diferentes subgrupos de PXE. El violeta representa los pacientes SPM (sin patología macular), en rosa los pacientes del grupo de NVCA (neovascularización coroidea activa) y en rosa claro los pacientes del tercer grupo, AM (atrofia macular).

	Tipo de afectación macular					
	SPM		NVCA		AM	
	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica
Número medio de estrías	6,30	2,28	6,33	2,50	4,45	4,13
Diámetro medio de la estría principal	0,25	0,21	0,22	0,06	0,21	0,25

Tabla 10. Estrías angioides PXE. Número medio de estrías y diámetro de la estría principal por grupos. SPM (sin patología macular), NVCA (neovascularización coroidea activa) y AM (atrofia macular). Media y desviación típica. No existen diferencias estadísticamente significativas. ANOVA $p > 0,05$.

5.2.4. PARÁMETROS DE LOS VASOS RETINIANOS

Se analizan los diámetros de las arteriolas y vénulas temporales principales superiores e inferiores en los tres grupos de PXE y en el grupo control.

Nuestros resultados muestran un grosor vascular en orden decreciente en el diámetro medio arteriolar superior: grupo control, grupo SPM, grupo AM y grupo NVCA. En el diámetro arteriolar inferior en orden decreciente: AM, control, SPM y NVCA. En el diámetro venoso superior los grupos se ordenan de forma decreciente: SPM, NVCA, AM y control. Y en el diámetro venoso inferior: NVCA, control, SPM y AM. No se observa un patrón repetitivo.

No existe significación estadística con el test ANOVA en ninguno de los diámetros de las arteriolas superior e inferior ($p=0,875$ y $0,335$, respectivamente) ni tampoco en los diámetros de las vénulas superior e inferior ($p=0,743$, $0,804$, respectivamente).

(Tabla 11)

		Media	Desv. típica	Mínimo	Máximo	Sig.	
Diámetro arteriola temporal superior	SPM	0,099	0,020	0,060	0,150	NVCA	0,95
						AM	0,99
						C	0,98
	NVCA	0,095	0,013	0,070	0,110	SPM	0,95
						AM	0,98
						C	0,88
	AM	0,098	0,023	0,070	0,190	SPM	0,99
						NVCA	0,98
						C	0,96
	Control	0,100	0,016	0,050	0,140	SPM	0,98
						NVCA	0,88
						AM	0,96
Diámetro arteriola temporal inferior	SPM	0,098	0,018	0,060	0,160	NVCA	1,00
						AM	0,30
						C	0,97
	NVCA	0,097	0,018	0,060	0,120	SPM	1,00
						AM	0,62
						C	0,99
	AM	0,131	0,172	0,080	0,900	SPM	0,30
						NVCA	0,62
						C	0,40
	Control	0,104	0,015	0,060	0,140	SPM	0,97
						NVCA	0,99
						AM	0,40

		PXE				Control					
		Media	Desviación típica	Valor mínimo	Valor máximo	Media	Desviación típica	Valor mínimo	Valor máximo		
Diámetro vénula temporal inferior	SPM		0,135	0,023	0,090	0,210				NVCA	0,98
										AM	0,91
										C	0,68
	NVCA		0,127	0,022	0,100	0,170				SPM	0,98
										AM	1,00
										C	0,99
	AM		0,136	0,031	0,080	0,220				SPM	0,91
										NVCA	1,00
										C	0,99
	Control		0,133	0,022	0,080	0,180				SPM	0,68
										NVCA	0,99
										AM	0,99
Diámetro vénula temporal superior	SPM		0,138	0,027	0,100	0,220				NVCA	0,82
										AM	1,00
										C	0,96
	NVCA		0,135	0,025	0,080	0,170				SPM	0,82
										AM	0,81
										C	0,91
	AM		0,134	0,025	0,100	0,180				SPM	1,00
										NVCA	0,81
										C	0,96
	Control		0,133	0,019	0,080	0,180				SPM	0,96
										NVCA	0,91
										AM	0,96

Tabla 11. Diámetro de los vasos retinianos, arteriolas y vénulas temporales según el tipo de afectación macular en PXE y grupo control. SPM (sin patología macular), NVCA (neovascularización coroidea activa), AM (atrofia macular), C (grupo control) con la media correspondiente a cada grupo, desviación típica, valor mínimo y máximo. Significación estadística de comparaciones múltiples post hoc HSD Tukey.

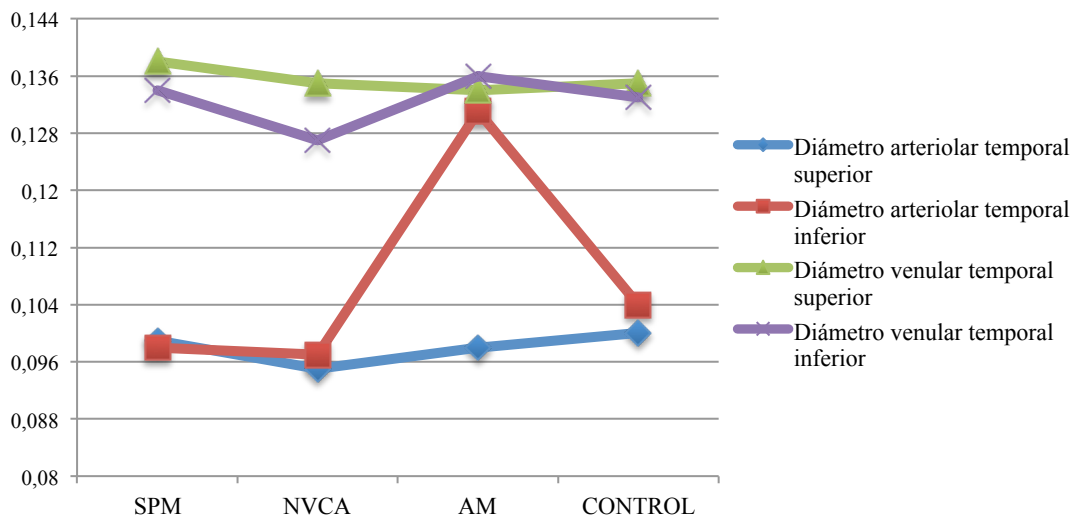


Gráfico 12. Gráfico de la media del diámetro de los vasos retinianos principales en cada grupo.

5.2.5. PARÁMETROS TOMOGRÁFICOS

Los parámetros obtenidos por tomografía de coherencia óptica se han dividido en tres grupos:

- Análisis del nervio óptico (excavación papilar, área de disco del nervio óptico, RNFL Thickness, media de GCL-IPL Thickness y valor mínimo de GCL-IPL Thickness)
- Análisis del grosor foveal
- Análisis del grosor coroideo (estudio de 14 medidas de grosor coroideo y estudio por sectores superior, inferior, nasal y temporal).

Análisis del nervio óptico:

Se estudian los cinco parámetros relacionados con el nervio óptico. Los resultados del estudio estadístico ANOVA de un factor muestran significación estadística para el área de disco óptico, media de GCL-IPL y valor mínimo de GCL-IPL Thickness. (Tabla 12).

	ANOVA Sig.
C/D OCT	0,052
Área del disco óptico	0,000
RNFL Thickness	0,899
Media GCL-IPL Thickness	0,000
Mínimo GCL-IPL Thickness	0,000

Tabla 12. Significación ANOVA en el estudio del nervio óptico.

El área de disco es menor en el grupo control con respecto a los otros tres grupos, existiendo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control con SPM ($p=0,00$) y AM ($p=0,00$).

En estudio de la media del grosor GCL-IPL existe un mayor grosor en el grupo control con respecto al resto de los grupos, siendo solo significativo entre éste y el grupo AM ($p=0,00$). El grupo AM muestra una media GCL-IPL mucho menor que el resto de los grupos con diferencias estadísticamente significativas entre AM y el resto de los tres grupos (SPM $p=0,00$; NCVA $p=0,01$; control $p=0,00$).

El valor mínimo de GCL-IPL es menor en AM, seguido de forma creciente con NVCA, SPM y grupo control. Existe significación estadística con pruebas post hoc HSD de Tukey entre todos los subgrupos, excepto entre SPM y grupo control ($p=0,73$).

		Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Sig.	
C/D OCT	SPM	0,3308	0,20620	0,67	0,05	NVCA	0,99
						AM	0,97
						C	0,07
	NVCA	0,3211	0,22893	0,63	0,06	SPM	0,99
						AM	0,97
						C	0,40
	AM	0,3518	0,21021	0,68	0,06	SPM	0,97
						NVC	0,97
						C	0,37
	Control	0,4290	0,17844	0,76	0,07	SPM	0,07
						NVC	0,40
						AM	0,37
Área del disco óptico	SPM	2,1070	0,48510	3,57	1,50	NVCA	0,21
						AM	0,99
						C	0,00
	NVCA	1,8367	0,40062	2,52	1,45	SPM	0,21
						AM	0,32
						C	0,92
	AM	2,0900	0,32476	2,72	1,49	SPM	0,99
						NVC	0,32
						C	0,00
	Control	1,7556	0,31325	2,66	1,15	SPM	0,00
						NVC	0,92
						AM	0,00
RNFL Thickness	SPM	87,46	11,335	107	60	NVCA	0,99
						AM	0,98
						C	0,98
	NVCA	86,67	11,269	110	72	SPM	0,99
						AM	1,00
						C	0,97
	AM	86,45	17,328	129	63	SPM	0,98
						NVC	1,00
						C	0,90
	Control	88,35	8,560	112	68	SPM	0,98
						NVC	0,97
						C	0,90

Media GCL-IPL Thickness	SPM	77,03	13,411	94	21	NVCA	0,56
						AM	0,00
						C	0,59
	NVCA	69,89	14,426	85	39	SPM	0,56
						AM	0,01
						C	0,16
	AM	51,36	26,613	105	2	SPM	0,00
						NVC	0,01
						C	0,00
	Control	80,81	9,031	94	43	SPM	0,59
						NVC	0,16
						AM	0,00
Mínimo GCL-IPL Thickness	SPM	71,84	15,379	88	24	NVCA	0,00
						AM	0,00
						C	0,73
	NCVA	49,44	19,838	76	24	SPM	0,00
						AM	0,00
						C	0,00
	AM	26,05	20,641	73	0	SPM	0,00
						NVC	0,00
						C	0,00
	Control	75,24	14,332	89	19	SPM	0,73
						NVC	0,00
						AM	0,00

Tabla 13. Valores tomográficos representativos del estudio del nervio óptico según el tipo de afectación macular en PXE y grupo control. Significación con estudio de comparaciones múltiples con Pruebas post hoc HSD de Tukey.

Análisis del grosor foveal:

El grosor foveal en los pacientes SPM es de 246,73 μm , en NVCA 246,22 μm y el grupo AM es de 215,45 μm . En el grupo control el grosor foveal es 262,91 μm . La significación estadística con ANOVA es de $p=0,000$. El estudio de comparaciones múltiples post hoc HSD Tukey muestra diferencias estadísticamente significativas entre el grupo AM y SPM ($p=0,009$), y entre AM y grupo control ($p=0,000$).

	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo		Sig.
SPM	246,73	22,663	148	283	NVCA	1,000
					AM	0,009
					C	0,133
NVCA	246,22	28,869	212	295	SPM	1,000
					AM	0,145
					C	0,567
AM	215,45	74,832	76	369	SPM	0,009
					NVCA	0,145
					C	0,000
Control	262,91	21,513	214	306	SPM	0,133
					NVCA	0,567
					AM	0,000

Tabla 14. Valores tomográficos del grosor foveal según el tipo de afectación macular y grupo control. Significación estadística con Prueba pos hoc HSD Tukey para comparaciones múltiples.

Análisis del grosor coroideo:

Análisis del grosor coroideo con 14 medidas:

Estudio del grosor coroideo **central**: media de la medida del grosor foveal central realizado a través del protocolo de escaneado lineal a 90° (línea de escaneado vertical) y 0° (línea escaneado horizontal).

La significación ANOVA es de $p=0,000$ en GC central vertical y GC central horizontal. La media del valor del grosor coroideo central horizontal y vertical es menor en AM, con respecto al resto de los grupos. Le siguen en grosor el grupo NVCA, grupo control y SPM. Existen diferencias entre todos los grupos en el GC central vertical. En GC central horizontal existen diferencias estadísticamente significativas entre todos los subgrupos, excepto entre NVCA y control ($p=0,060$).

		Media	Desv. típica	Mínimo	Máximo	Sig.	
GC central vertical	SPM	302,05	63,234	140	443	NVCA	0,000
						AM	0,000
						Control	0,017
	NVCA	185,78	53,581	120	307	SPM	0,000
						AM	0,021
						Control	0,001
	AM	119,23	67,672	34	274	SPM	0,000
						NVCA	0,021
						Control	0,000
	Control	266,96	50,799	160	391	SPM	0,017
						NVCA	0,001
						AM	0,000
GC central horizontal	SPM	306,43	72,448	159	439	NVCA	0,000
						AM	0,000
						Control	0,010
	NVCA	211,33	82,237	134	411	SPM	0,000
						AM	0,001
						Control	0,060
	AM	119,68	65,237	20	281	SPM	0,000
						NVCA	0,001
						Control	0,000
	Control	266,46	49,842	150	362	SPM	0,010
						NVCA	0,060
						AM	0,000

Tabla 15. Grosor coroideo central, en el corte vertical y corte horizontal según tipo de afectación macular en PXE y grupo control. Estudio descriptivo de medias, desviación típica, valores mínimo y máximo. Estudio post hoc HSD Tukey de comparaciones múltiples para la significación estadística.

El estudio del grosor coroideo del sector **superior** consta de las medidas realizadas cada 500 μm desde el centro foveal. La significación ANOVA es 0,000 en cada uno de los factores estudiados (S500, S1000 y S1500).

La media del grosor coroideo es menor en AM, le sigue el grupo NVCA y SPM, en este orden creciente, en las tres mediciones. El grosor coroideo en el grupo SPM es mayor que en el grupo control en las tres medidas. Existe significación estadística (comparaciones múltiples post hoc HSD Tukey) entre todos los grupos en el GC S500. Existen diferencias estadísticamente significativas entre todos los subgrupos en GC S1000 y S1500, excepto entre NVCA y grupo control ($p=0,175$ en S1000; $p=0,652$ en S1500). Tabla 16.

El estudio del grosor coroideo del sector **inferior** lo conforman las medidas realizadas cada 500 μm desde el centro foveal. La significación ANOVA es 0,000 en cada uno de los factores estudiados (I500, I1000 y I1500).

La media del grosor coroideo es menor en AM, le sigue el grupo NVCA y SPM, en este orden creciente, en las tres mediciones. El grosor coroideo en el grupo SPM es mayor que en el grupo control en las tres medidas. Existe significación estadística (comparaciones múltiples post hoc HSD Tukey) entre todos los grupos en el GC I500. Existen diferencias estadísticamente significativas entre todos los subgrupos en GC I1000 y I1500, excepto entre NVCA y grupo control ($p=0,141$ en I1000; $p=0,897$ en I1500). Tabla 17.

El estudio del grosor coroideo del sector **nasal** está formado por las medidas realizadas cada 500 μm desde el centro foveal. La significación ANOVA es 0,000 en cada uno de los factores estudiados (N500, N1000 y N1500).

La media del grosor coroideo es menor en AM, le sigue el grupo NVCA y SPM, en este orden creciente, en las tres mediciones. El grosor coroideo en el grupo SPM es mayor que en el grupo control en las tres medidas. Existe significación estadística (comparaciones múltiples post hoc HSD Tukey) entre todos los grupos en el GC N500 excepto entre grupo NVCA y grupo control ($p=0,072$). Existen diferencias estadísticamente significativas entre todos los subgrupos en GC N1000 excepto entre el grupo SPM y grupo control ($p=0,062$), y entre NVCA y grupo AM ($P=0,051$). Existen diferencias estadísticamente significativas entre todos los subgrupos en GC N1500 excepto entre el grupo SPM y grupo control ($p=0,131$), y entre NVCA y grupo AM ($P=0,360$). Tabla 18.

El estudio del grosor coroideo del sector **temporal** se compone de las medidas realizadas cada 500 μm desde el centro foveal. La significación ANOVA es 0,000 en cada uno de los factores estudiados (T500, T1000 y T1500).

La media del grosor coroideo es menor en AM, le sigue el grupo NVCA y SPM, en este orden creciente, en las tres mediciones. El grosor coroideo en el grupo SPM es mayor que en el grupo control en las tres medidas. Existe significación estadística (comparaciones múltiples post hoc HSD Tukey) entre todos los grupos en el GC T500, T1000 y T1500, excepto entre NVCA y grupo control ($p=0,061$ en T500, $P=0,366$ en T1000; $p=0,759$ en T1500). Tabla 19.

		Media	Desv. típica	Mínimo	Máximo		Sig.
GC S500	SPM	296,95	67,954	136	454	NVCA	0,000
						AM	0,000
						Control	0,010
	NVCA	188,56	48,263	145	265	SPM	0,000
						AM	0,030
						Control	0,008
	AM	121,82	72,630	20	309	SPM	0,000
						NVCA	0,030
						Control	0,000
	Control	257,84	52,431	144	388	SPM	0,010
						NVCA	0,008
						AM	0,000
GC S1000	SPM	296,57	61,844	150	428	NVCA	0,000
						AM	0,000
						Control	0,001
	NCVA	208,00	45,263	144	267	SPM	0,000
						AM	0,000
						Control	0,175
	AM	111,91	79,241	12	331	SPM	0,000
						NVCA	0,000
						Control	0,000
	Control	250,15	48,521	140	377	SPM	0,001
						NCVA	0,175
						AM	0,000
GC S1500	SPM	289,70	67,767	148	436	NVCA	0,016
						AM	0,000
						Control	0,004
	NVCA	220,44	59,815	145	306	SPM	0,016
						AM	0,000
						Control	0,652
	AM	115,59	81,742	8	331	SPM	0,000
						NVCA	0,000
						Control	0,000
	Control	245,84	49,975	113	366	SPM	0,004
						NVCA	0,652
						AM	0,000

Tabla 16. Grosor coroideo del sector superior según el tipo de afectación macular en PXE y grupo control. S500 (a 500µm por encima de la fovea), S1000 (a 1000µm por encima de la fovea), S1500 (a 1500µm por encima de la fovea). Estudio descriptivo de medias, desviación típica, valores mínimo y máximo. Estudio de comparaciones múltiples post hoc HSD Tukey para la significación estadística.

		Media	Desv. típica	Mínimo	Máximo	Sig.	
GC I500	SPM	291,54	62,033	150	461	NVC	0,000
						AM	0,000
						Control	0,015
	NVCA	187,22	71,021	120	364	SPM	0,000
						AM	0,016
						Control	0,007
	AM	117,23	66,070	34	265	SPM	0,000
						NVCA	0,016
						Control	0,000
	Control	255,31	52,155	130	362	SPM	0,015
						NVCA	0,007
						AM	0,000
GC I1000	SPM	284,05	63,732	142	448	NVCA	0,002
						AM	0,000
						Control	0,014
	NVCA	201,00	84,697	148	416	SPM	0,002
						AM	0,003
						Control	0,141
	AM	117,68	67,741	22	258	SPM	0,000
						NVCA	0,003
						Control	0,000
	Control	246,71	50,606	128	362	SPM	0,014
						NVCA	0,141
						AM	0,000
GC I1500	SPM	281,19	61,999	149	389	NVCA	0,058
						AM	0,000
						Control	0,005
	NVCA	222,22	85,886	107	394	SPM	0,058
						AM	0,000
						Control	0,897
	AM	118,09	72,491	20	261	SPM	0,000
						NVCA	0,000
						Control	0,000
	Control	237,68	55,418	103	352	SPM	0,005
						NVCA	0,897
						AM	0,000

Tabla 17. Grosor corioideo del sector inferior según el tipo de afectación macular en PXE y grupo control. I500 (a 500µm por debajo de la fovea), I1000 (a 1000µm por debajo de la fovea), I1500 (a 1500µm por debajo de la fovea). Estudio descriptivo de medias, desviación típica, valores mínimo y máximo. Estudio de comparaciones múltiples post hoc HSD Tukey para la significación estadística.

		Media	Desv. típica	Mínimo	Máximo		Sig.
GC N500	SPM	286,89	77,743	144	463	NVCA	0,001
						AM	0,000
						Control	0,025
	NVCA	193,78	78,310	122	365	SPM	0,001
						AM	0,007
						Control	0,072
	AM	110,95	67,140	20	295	SPM	0,000
						NVCA	0,007
						Control	0,000
	Control	249,51	51,712	140	351	SPM	0,025
						NVCA	0,072
						AM	0,000
GC N1000	SPM	266,98	78,259	130	453	NVCA	0,000
						AM	0,000
						Control	0,062
	NCVA	165,00	68,868	98	310	SPM	0,000
						AM	0,051
						Control	0,014
	AM	100,05	66,594	11	304	SPM	0,000
						NVCA	0,051
						Control	0,000
	Control	233,56	51,231	120	350	SPM	0,062
						NVCA	0,014
						AM	0,000
GC N1500	SPM	239,54	81,730	102	429	NVCA	0,001
						AM	0,000
						Control	0,131
	NVCA	141,56	59,683	84	252	SPM	0,001
						AM	0,360
						Control	0,018
	AM	99,18	69,639	10	281	SPM	0,000
						NVCA	0,360
						Control	0,000
	Control	210,31	53,492	84	339	SPM	0,131
						NVCA	0,018
						AM	0,000

Tabla 18. Grosor coroideo del sector nasal según el tipo de afectación macular en PXE y grupo control. N500 (a 500µm nasal a la fovea), N1000 (a 1000µm nasal a la fovea), N1500 (a 1500µm nasal a la fovea). Estudio descriptivo de medias, desviación típica, valores mínimo y máximo. Estudio de comparaciones múltiples post hoc HSD Tukey para la significación estadística.

		Media	Desv. típica	Mínimo	Máximo	Sig.	
GC T500	SPM	301,38	71,383	154	433	NVCA	0,000
						AM	0,000
						Control	0,005
	NVCA	208,11	84,554	136	423	SPM	0,000
						AM	0,002
						Control	0,061
	AM	121,95	54,754	26	233	SPM	0,000
						NVCA	0,002
						Control	0,000
	Control	260,57	47,512	147	346	SPM	0,005
						NVCA	0,061
						AM	0,000
GC T1000	SPM	291,05	66,764	144	420	NVCA	0,004
						AM	0,000
						Control	0,003
	NCVA	217,44	75,251	152	398	SPM	0,004
						AM	0,000
						Control	0,366
	AM	126,14	56,344	28	205	SPM	0,000
						NVCA	0,000
						Control	0,000
	Control	250,26	47,918	150	344	SPM	0,003
						NVCA	0,366
						AM	0,000
GC T1500	SPM	282,22	65,241	153	385	NVCA	0,016
						AM	0,000
						Control	0,001
	NVCA	219,44	82,677	120	383	SPM	0,016
						AM	0,000
						Control	0,759
	AM	129,05	54,489	39	231	SPM	0,000
						NVCA	0,000
						Control	0,000
	Control	238,94	46,032	137	336	SPM	0,001
						NCVA	0,759
						AM	0,000

Tabla 19. Grosor coroideo del sector temporal según el tipo de afectación macular en PXE y grupo control. T500 (a 500µm temporal a la fovea), T1000 (a 1000µm temporal a la fovea), T1500 (a 1500µm temporal a la fovea). Estudio descriptivo de medias, desviación típica, valores mínimo y máximo. Estudio de comparaciones múltiples post hoc HSD Tukey para la significación estadística.

		Media	Desv. típica	Mínimo	Máximo	Sig.	
GC Superior	SPM	294,40	62,55	429,33	144,67	NVCA	0,000
						AM	0,000
						Control	0,002
	NVCA	205,66	45,08	265,33	149,33	SPM	0,000
						AM	0,001
						Control	0,114
	AM	116,43	76,29	323,67	13,33	SPM	0,000
						NVCA	0,001
						Control	0,000
	Control	251,27	47,23	367,33	137,67	SPM	0,002
						NVCA	0,114
						AM	0,000
GC Inferior	SPM	285,59	60,68	432,67	147,00	NVCA	0,001
						AM	0,000
						Control	0,007
	NVCA	203,48	77,67	391,33	132,67	SPM	0,001
						AM	0,002
						Control	0,165
	AM	117,66	67,40	259,67	31,00	SPM	0,000
						NVCA	0,002
						Control	0,000
	Control	246,56	50,92	356,67	121,33	SPM	0,007
						NVCA	0,165
						AM	0,000
GC Nasal	SPM	264,17	76,57	448,33	130,33	NCVA	0,000
						AM	0,000
						Control	0,049
	NVCA	166,77	67,57	309,00	102,67	SPM	0,000
						AM	0,052
						Control	0,021
	AM	103,39	64,54	293,33	14,00	SPM	0,000
						NVCA	0,052
						Control	0,000
	Control	231,12	50,48	346,67	123,00	SPM	0,049
						NVCA	0,021
						AM	0,000

GC Temporal	SPM	291,54	65,74	408,33	151,00	NVCA	0,002
						AM	0,000
						Control	0,002
	NVCA	215,00	78,74	401,33	144,33	SPM	0,002
						AM	0,000
						Control	0,283
	AM	125,71	52,70	207,00	31,00	SPM	0,000
						NVCA	0,000
						Control	0,000
	Control	249,92	45,00	336,00	159,00	SPM	0,002
						NVCA	0,283
						AM	0,000
GC Central	SPM	304,24	65,52	427,00	150,00	NVCA	0,000
						AM	0,000
						Control	0,008
	NVCA	198,55	66,33	359,00	143,50	SPM	0,000
						AM	0,003
						Control	0,005
	AM	119,45	63,89	277,50	28,50	SPM	0,000
						NVCA	0,003
						Control	0,000
	Control	266,70	46,93	369,50	155,00	SPM	0,008
						NVCA	0,005
						AM	0,000

Tabla 20. Grosor coroideo por sectores: superior, inferior, temporal, nasal y central según el tipo de afectación macular en PXE y grupo control. Media, desviación típica, valores mínimo y máximo. Estudio de comparaciones múltiples post hoc HSD Tukey para la significación estadística.

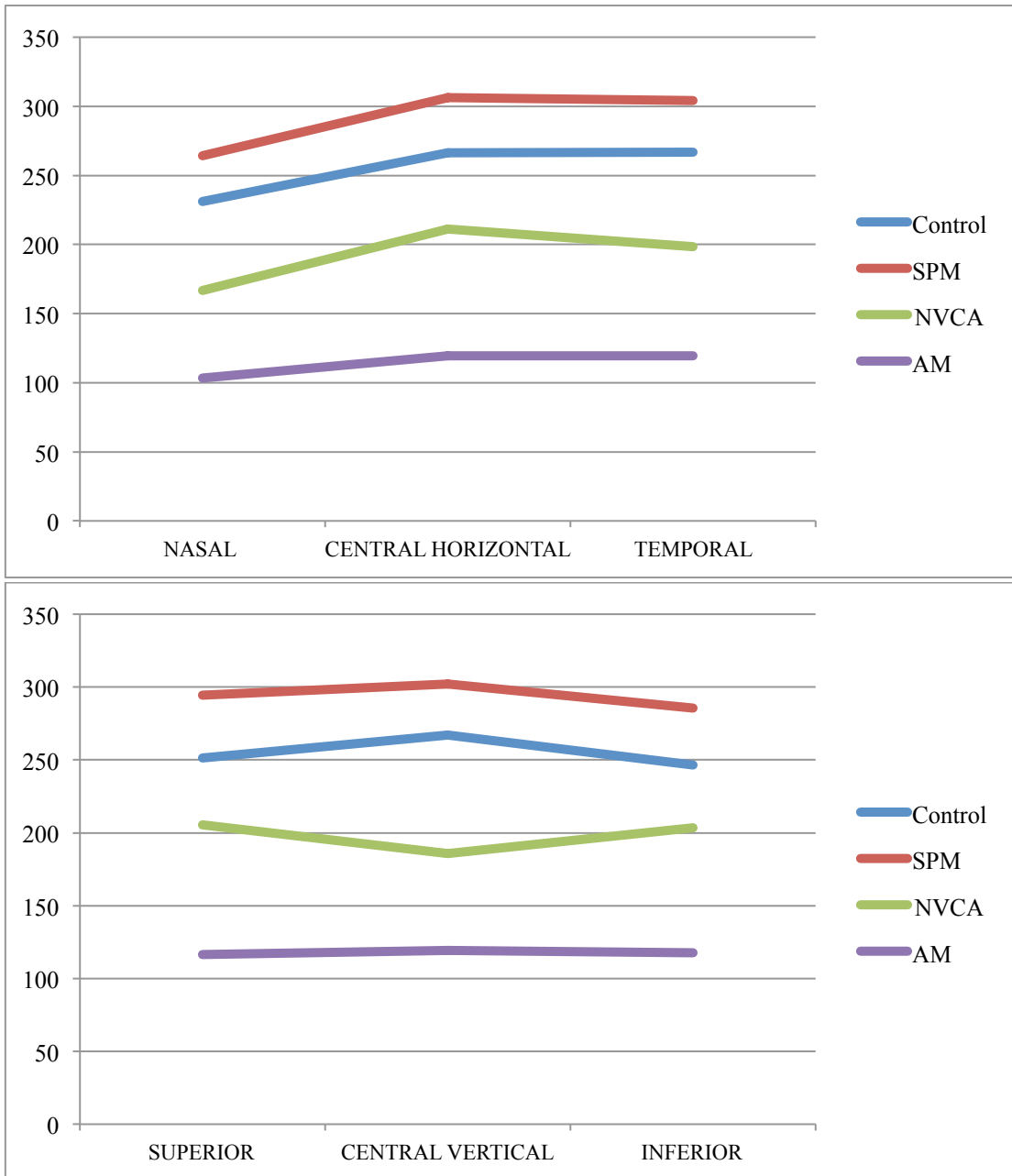


Gráfico 14. Resumen de la distribución del grosor coroideo por sectores según el tipo de afectación macular en PXE y grupo control. Se observa como la media de los grosores del grupo SPM es mayor en todos los sectores, seguido del grupo control, NVCA y AM.

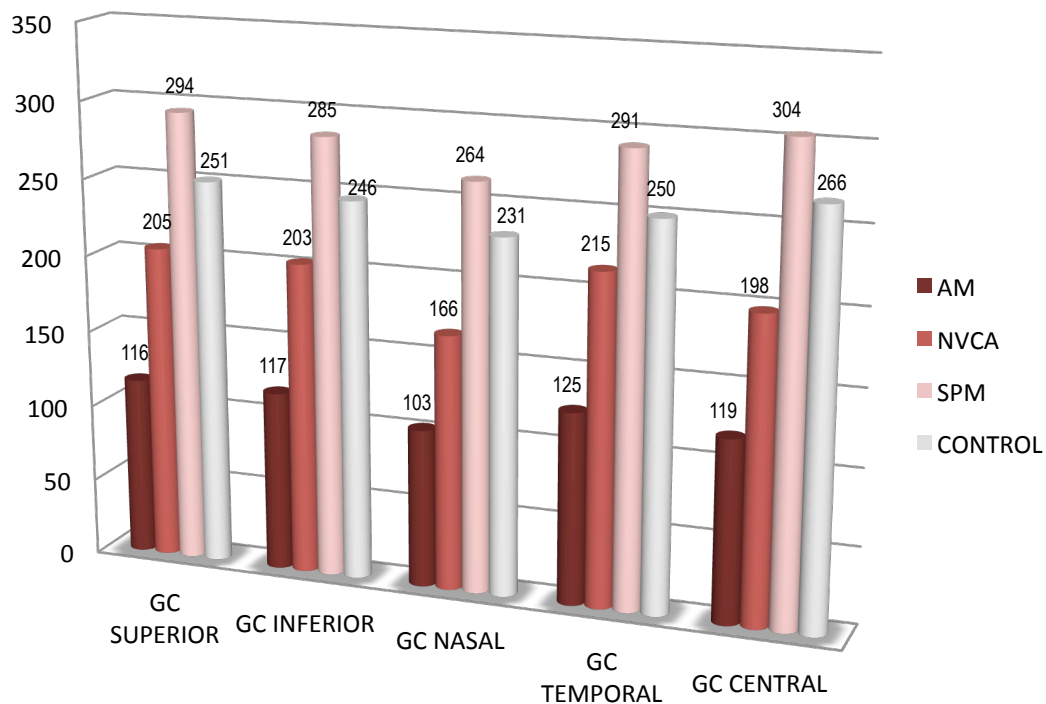


Gráfico 15. Grosor coroideo por sectores: superior, inferior, temporal, nasal y central según el tipo de afectación macular en PXE y grupo control. La media del valor del grosor coroideo en los cinco medidas en los pacientes con PXE es menor en AM, seguido de NVCA, y de SPM, en este orden de forma creciente; siendo el valor en SPM mayor que en control en las cinco medidas con significación estadística.

5.3 ESTUDIO DE LAS DRUSAS DEL NERVIÓ ÓPTICO

En el estudio del nervio óptico vamos a analizar la relación entre la existencia o no de drusas en el nervio óptico y el tipo de drusa según la clasificación expuesta, con el tipo de afectación macular asociada y con varias variables de tipo cuantitativa (excavación papilar, área de disco, grosor de capa de fibras nerviosas, células ganglionares, grosor foveal, grosor coroideo central, número de estrías, diámetro de la estría principal).

5.3.1. PRESENCIA DE DRUSAS

- PRESENCIA DE DRUSAS Y AFECTACIÓN MACULAR

Como se expresa en la Tabla 21, un 8,82% presentaron drusas del nervio óptico y no tenían afectación macular (SPM). El 2,9% presentaron drusas y pertenecían al grupo NVCA. Y un 5,88% de los ojos con drusas, pertenecían grupo AM. Nuestros resultados muestran que no existen diferencias estadísticamente significativas $p=0,911$ Chi-cuadrado.

	SPM	NVCA	AM	Total	Sig. Chi-cuadrado Pearson
Sin drusas	31 (45,58%)	7 (10,29%)	18 (26,47%)	56 (82,35%)	0,911
Con drusas	6 (8,82%)	2 (2,9%)	4 (5,88%)	12 (17,64%)	

Tabla 21. Presencia de drusas y afectación macular en PXE.

- PRESENCIA DE DRUSAS Y EXCAVACIÓN PAPILAR

Los pacientes con drusas del nervio óptico presentan menor excavación papilar que el resto de los grupos, existiendo diferencias estadísticamente significativas, ANOVA $p=0,000$. Existen diferencias estadísticamente significativas en el estudio de comparaciones múltiples post hoc entre los pacientes sin drusas y pacientes con drusas, y entre los pacientes con drusas y grupo control.

	Media	Desviación típica	Sig.
Sin drusas	0,37	0,19	Sin drusas- Con drusas $p = 0,002$ Sin drusas- Control $p = 0,221$ Con drusas- Control $p = 0,000$
Con drusas	0,16	0,15	
Control	0,42	0,17	

Tabla 22. Presencia de drusas y excavación papilar.

- PRESENCIA DE DRUSAS Y ÁREA DE DISCO

El grupo control presenta un disco óptico de menor tamaño con respecto a los pacientes con pseudoxantoma, tanto con drusas como sin drusas. Existiendo diferencias estadísticamente significativas, ANOVA $p=0,000$. Existen diferencias estadísticamente significativas en el estudio de comparaciones múltiples post hoc entre los pacientes sin drusas y grupo control, entre los pacientes con drusas y grupo control.

	Media	Desviación típica	Sig. (post hoc)
Sin drusas	2,03	0,34	Sin drusas- Con drusas $p = 0,259$ Sin drusas- Control $p = 0,000$ Con drusas- Control $p = 0,000$
Con drusas	2,22	0,71	
Control	1,75	0,31	

Tabla 23. Presencia de drusas y área de disco del nervio óptico.

- PRESENCIA DE DRUSAS Y GROSOR RNFL

Los pacientes con drusas presentan un valor grosor de capa de fibras nerviosas ligeramente menor con el resto de los grupos, pero no existe significación estadística intergrupos (ANOVA $p = 0,120$). El estudio de comparaciones múltiples post hoc no muestra significación en ningún caso.

	Media	Desviación típica	Sig. (post hoc)
Sin drusas	88,25	12,92	Sin drusas- Con drusas $p = 0,127$ Sin drusas- Control $p = 0,999$ Con drusas- Control $p = 0,112$
Con drusas	81,33	14,47	
Control	88,35	8,56	

Tabla 24. Presencia de drusas y RNFL.

- PRESENCIA DE DRUSAS Y MEDIA DEL GROSOR GCL-IPL**
 Ambos grupos de los pacientes con PXE, tanto sin drusas como con drusas, presentan una media del grosor de GCL-IPL menor que el grupo control, 68 y 65 respectivamente. El estudio es estadísticamente significativo (ANOVA $p=0,000$). Las comparaciones múltiples post hoc muestran significación estadística entre el grupo sin drusas y control, y entre el grupo con drusas y control.

	Media	Desviación típica	Sig. (post hoc)
Sin drusas	68,34	22,27	Sin drusas- Con drusas $p = 0,824$ Sin drusas- Control $p = 0,000$ Con drusas- Control $p = 0,010$
Con drusas	65,17	20,77	
Control	80,81	9,01	

Tabla 25. Presencia de drusas y media del grosor GCL-IPL.

- PRESENCIA DE DRUSAS Y VALOR MINIMO DEL GROSOR GCL-IPL**
 Ambos grupos de los pacientes con PXE, tanto sin drusas como con drusas, presentan un valor mínimo del grosor de GCL-IPL menor que el grupo control, 54 y 51, respectivamente. El estudio es estadísticamente significativo (ANOVA $p=0,000$). Las comparaciones múltiples post hoc muestran significación estadística entre el grupo sin drusas y control, y entre el grupo con drusas y control.

	Media	Desviación típica	Sig. (post hoc)
Sin drusas	54,61	27,87	Sin drusas- Con drusas $p = 0,896$ Sin drusas- Control $p = 0,000$ Con drusas- Control $p = 0,002$
Con drusas	51,50	25,10	
Control	75,24	14,33	

Tabla 26. Presencia de drusas y valor mínimo del grosor de GCL-IPL.

- **PRESENCIA DE DRUSAS Y GROSOR FOVEAL**

Los pacientes con drusas y sin drusas presentan una media del grosor foveal menor con respecto al grupo control. El análisis de este factor es estadísticamente significativo (ANOVA $p=0,000$). Las comparaciones múltiples post hoc muestran significación estadística entre el grupo sin drusas y control ($p=0,000$)

	Media	Desviación típica	Sig. (post hoc)
Sin drusas	235,61	51,12	Sin drusas- Con drusas $p = 0,897$ Sin drusas- Control $p = 0,000$ Con drusas- Control $p = 0,152$
Con drusas	240,92	34,64	
Control	262,91	21,51	

Tabla 27. Presencia de drusas y grosor foveal en PXE y grupo control.

- **PRESENCIA DE DRUSAS Y GROSOR COROIDEO CENTRAL**

Los pacientes con drusas cursaron con el grosor coroideo central de menor valor registrado de los grupos (217 micras) , seguido de los pacientes sin drusas (233 micras). El grupo control presenta un grosor coroideo de mayor valor con 266 micras. El estudio ANOVA muestra significación 0,034. El análisis estadístico post hoc no muestra significación estadística entre ningún grupo.

	Media	Desviación típica	Sig. (post hoc)
Sin drusas	233,28	102,80	Sin drusas- Con drusas $p = 0,816$ Sin drusas- Control $p = 0,067$ Con drusas- Control $p = 0,139$
Con drusas	217,33	125,56	
Control	266,70	46,93	

Tabla 28. Presencia de drusas y grosor coroideo central en PXE y grupo control.

- **PRESENCIA DE DRUSAS Y ESTRÍAS**

La media de número de estrías en pacientes sin drusas es de 5,64 y en pacientes con drusas de 6,00. No existe significación estadística.

	Media	Desviación típica	Sig.
Sin drusas	5,64	2,89	p 0,867
Con drusas	6,00	4,11	

Tabla 29. Presencia de drusas y número de estrías en pacientes con PXE.

La media del diámetro de la estría principal en pacientes sin drusas es de 0,23 mm y en pacientes con drusas es de 0,25 mm. No existen diferencias estadísticamente significativas.

	Media	Desviación típica	Sig.
Sin drusas	0,23	0,20	p 0,890
Con drusas	0,25	0,25	

Tabla 30. Presencia de drusas y la media del diámetro de la estría principal.

5.3.2. TIPOS DE DRUSAS

TIPOS DE DRUSAS Y AFECTACIÓN MACULAR

Dentro de la clasificación del tipo de drusa observamos como las drusas visibles sólo por autofluorescencia corresponde al grupo de drusas más frecuente: 6 de ojos. Nuestros resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,983$).

	SPM	NVCA	AM	Total	Sig. Chi-cuadrado Pearson
Sin drusas	31 (45,58%)	7 (10,29%)	18 (26,47%)	56 (82,35%)	0,983
Drusas AF	3 (4,41%)	1 (1,4%)	2 (2,9%)	6 (8,82%)	
Drusas AF+OF SB	1 (1,4%)	0	1 (1,4%)	2 (2,9%)	
Drusas AF+OF CB	2 (2,9%)	1 (1,4%)	1 (1,4%)	4 (5,88%)	

Tabla 31. Tipos de drusas y afectación macular.

TIPOS DE DRUSAS Y EXCAVACIÓN PAPILAR

Los pacientes sin drusas presentaron mayor excavación papilar (0,37), seguido de los pacientes con drusas ocultas solo visibles por autofluorescencia (0,25). Las drusas visibles tanto por AF como por oftalmoscopia con afectación de bordes son los que presentan menor excavación con 0,05 de media. El análisis ANOVA es significativo ($p = 0,000$). Existen diferencias significativas post hoc con $p < 0,05$ entre el grupo sin drusas y pacientes con drusas visibles con autofluorescencia y oftalmoscopia con afectación de los bordes ($p = 0,011$) y entre este último y el grupo control ($p = 0,001$).

	Media	Desv. típica	Sig. (post hoc)
Sin drusas	0,37	0,19	Sin drusas- Drusas AF $p=0,561$ Sin drusas- Drusas AF+OF SB $p=0,304$
Drusas AF	0,25	0,18	Sin drusas-Drusas. AF+OF CB $p=0,011$ Sin drusas-Control $p = 0,454$
Drusas AF+OF SB	0,11	0,07	Drusas AF –Drusas AF+OF SB $p=0,891$ Drusas AF – Drusas AF+OF CB $p=0,476$
Drusas AF+OF CB	0,05	0,009	Drusas AF- Control $p=0,176$ Drusas AF+OF SB- Drusas AF+OF CB $p=0,996$
Control	0,42	0,17	Drusas AF +OF SB- Control $p=0,132$ Drusas AF+OF CB – Control $p = 0,001$

Tabla 32. Tipos de drusas y excavación papilar, en pacientes con PXE y grupo control.

- TIPOS DE DRUSAS Y ÁREA DE DISCO

Los pacientes con drusas visibles tanto por autofluorescencia como por oftalmoscopia y afectación de los bordes del nervio óptico presentan un valor medio de área de disco mayor con respecto al resto de los grupos. Existe significación estadística ANOVA ($p=0,000$). Las drusas AF+OF CB presentan diferencias estadísticamente significativas con todos los grupos excepto con el grupo de drusa sin afectación de los bordes. También hay significación entre el grupo control y los pacientes sin drusas, siendo menor el valor de área de disco en el grupo control.

	Media	Desv. típica	Sig. (post hoc)
Sin drusas	2,03	0,34	Sin drusas- Drusas AF $p=1,000$ Sin drusas- Drusas AF+OF SB $p=0,999$
Drusas AF	2,00	0,59	Sin drusas-Drusas. AF+OF CB $p=0,007$ Sin drusas-Control $p=0,000$
Drusas AF+OF SB	1,96	0,07	Drusas AF –Drusas AF+OF SB $p=1,000$ Drusas AF – Drusas AF+OF CB $p=0,036$
Drusas AF+OF CB	2,68	0,91	Drusas AF- Control $p=0,518$ Drusas AF+OF SB- Drusas AF+OF CB $p=0,165$
Control	1,75	0,31	Drusas AF +OF SB- Control $p=0,930$ Drusas AF+OF CB – Control $p=0,000$

Tabla 33. Tipos de drusas y área de disco en pacientes con PXE y grupo control.

- TIPOS DE DRUSAS Y GROSOR RNFL

Los valores del grosor de capa de fibras nerviosas se resumen en la tabla X. No existiendo diferencias estadísticas (ANOVA $p=0,672$; análisis por subgrupos post hoc $p >0,05$).

	Media	Desv. típica	Sig. (post hoc)
Sin drusas	88,25	12,92	Sin drusas- Drusas AF $p=0,486$ Sin drusas- Drusas AF+OF SB $p=0,999$
Drusas AF	80,50	12,34	Sin drusas-Drusas. AF+OF CB $p=0,415$ Sin drusas-Control $p=1,000$
Drusas AF+OF SB	90,00	8,48	Drusas AF –Drusas AF+OF SB $p=0,833$ Drusas AF – Drusas AF+OF CB $p=0,998$
Drusas AF+OF CB	78,25	20,64	Drusas AF- Control $p=0,464$ Drusas AF+OF SB- Drusas AF+OF CB $p=0,740$
Control	88,35	8,56	Drusas AF +OF SB- Control $p=1,000$ Drusas AF+OF CB – Control $p=0,398$

Tabla 34. Tipos de drusas y media del grosor RNFL en pacientes PXE y grupo control.

- TIPOS DE DRUSAS Y MEDIA DEL GROSOR GCL-IPL

En todos los grupos correspondientes a los pacientes con pseudoxantoma, es decir en todos los tipos de drusas, el grosor GCL-IPL es menor con respecto al control. Existe significación estadística intergrupo (ANOVA $p=0,001$). En el análisis de comparaciones múltiples post hoc sólo existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo sin drusas y grupo control con una p de 0,001.

	Media	Desv. típica	Sig. (post hoc)
Sin drusas	68,34	22,27	Sin drusas- Drusas AF $p=1,000$ Sin drusas- Drusas AF+OF SB $p=0,866$
Drusas AF	67,00	16,07	Sin drusas-Drusas. AF+OF CB $p=1,000$ Sin drusas-Control $p=0,001$
Drusas AF+OF SB	56,50	44,54	Drusas AF –Drusas AF+OF SB $p=0,941$ Drusas AF – Drusas AF+OF CB $p=1,000$
Drusas AF+OF CB	66,75	20,72	Drusas AF- Control $p=0,312$ Drusas AF+OF SB- Drusas AF+OF CB $p=0,956$
Control	80,81	9,03	Drusas AF +OF SB- Control $p=0,268$ Drusas AF+OF CB – Control $p=0,001$

Tabla 35. Tipos de drusas y media del grosor GCL-IPL en pacientes con PXE y grupo control.

- TIPOS DE DRUSAS Y VALOR MINIMO DEL GROSOR GCL-IPL

En todos los grupos correspondientes a los pacientes con pseudoxantoma, es decir en todos los tipos de drusas, el valor mínimo del grosor de GCL-IPL es menor con respecto al control. Existe significación estadística intergrupo (ANOVA $p=0,036$). En el análisis de comparaciones múltiples post hoc sólo existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo sin drusas y grupo control con una p de 0,000.

	Media	Desv. típica	Sig. (post hoc)
Sin drusas	54,61	27,87	Sin drusas- Drusas AF $p=0,999$ Sin drusas- Drusas AF+OF SB $p=0,989$
Drusas AF	52,33	22,56	Sin drusas-Drusas. AF+OF CB $p=1,000$ Sin drusas-Control $p=0,000$
Drusas AF+OF SB	47,00	52,32	Drusas AF –Drusas AF+OF SB $p=0,998$ Drusas AF – Drusas AF+OF CB $p=1,000$
Drusas AF+OF CB	52,50	23,10	Drusas AF- Control $p=0,110$ Drusas AF+OF SB- Drusas AF+OF CB $p=0,998$
Control	75,24	14,33	Drusas AF +OF SB- Control $p=0,384$ Drusas AF+OF CB – Control $p=0,000$

Tabla 36. Tipos de drusas y valor mínimo del grosor GCL-IPL.

- TIPOS DE DRUSAS Y GROSOR FOVEAL

El grosor foveal en el grupo control es mayor que en el resto de los grupos de pacientes con diferentes tipos de drusas. Existe significación estadística intergrupo (ANOVA $p=0,001$). En el análisis de comparaciones múltiples post hoc existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo sin drusas y grupo control con una p de 0,001.

	Media	Desv. típica	Sig. (post hoc)
Sin drusas	235,61	51,12	Sin drusas- Drusas AF $p=0,903$ Sin drusas- Drusas AF+OF SB $p=0,747$
Drusas AF	249,83	33,92	Sin drusas-Drusas. AF+OF CB $p=0,980$ Sin drusas-Control $p=0,001$
Drusas AF+OF SB	203,00	60,81	Drusas AF –Drusas AF+OF SB $p=0,546$ Drusas AF – Drusas AF+OF CB $p=1,000$
Drusas AF+OF CB	246,50	9,57	Drusas AF- Control $p=0,925$ Drusas AF+OF SB- Drusas AF+OF CB $p=0,668$
Control	262,91	21,51	Drusas AF +OF SB- Control $p=0,177$ Drusas AF+OF CB – Control $p=0,914$

Tabla 37. Tipos de drusas y grosor foveal

- TIPOS DE DRUSAS Y GROSOR COROIDEO CENTRAL

El grosor coroideo es mayor en el grupo control con respecto al resto de los grupos. Los pacientes con drusas visibles por AF y OF sin afectación de los bordes presentan menor grosor coroideo. No existe significación estadística intergrupo (ANOVA $p=0,051$). En el análisis de comparaciones múltiples post hoc no existen diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$).

	Media	Desv. típica	Sig. (post hoc)
Sin drusas	233,28	102,80	Sin drusas- Drusas AF $p=0,998$ Sin drusas- Drusas AF+OF SB $p=0,458$
Drusas AF	222,58	148,28	Sin drusas-Drusas. AF+OF CB $p=0,994$ Sin drusas-Control $p=0,167$
Drusas AF+OF SB	134,75	143,18	Drusas AF –Drusas AF+OF SB $p=0,686$ Drusas AF – Drusas AF+OF CB $p=0,984$
Drusas AF+OF CB	250,75	90,74	Drusas AF- Control $p=0,715$ Drusas AF+OF SB- Drusas AF+OF CB $p=0,481$
Control	266,70	46,93	Drusas AF +OF SB- Control $p=0,172$ Drusas AF+OF CB – Control $p=0,167$

Tabla 38. Tipos de drusas y grosor coroideo central.

▪ TIPOS DE DRUSAS Y ESTRÍAS

Los pacientes con drusas sin afectación de los bordes prestan menor número de estrías principales (4,50). Los pacientes con drusas sólo visibles por autofluorescencia presentan más cantidad de estrías (6,50). En la tabla 39, se muestra la media y la desviación típica de los diferentes subgrupos. Nuestros resultados no muestran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p > 0,05$).

	Media	Desv. típica	Sig. (post hoc)
Sin drusas	5,64	2,89	Sin drusas- Drusas AF $p=0,896$
Drusas AF	6,50	5,16	Sin drusas- Drusas AF+OF SB $p=0,952$ Sin drusas-Drusas. AF+OF CB $p=0,998$
Drusas AF+OF SB	4,50	6,36	Drusas AF –Drusas AF+OF SB $p=0,802$ Drusas AF – Drusas AF+OF CB $p=0,997$
Drusas AF+OF CB	6,00	1,41	Drusas AF+OF SB- Drusas AF+OF CB $p=0,935$

Tabla 39. Tipos de drusas y número de estrías principales.

La media del diámetro de la estría principal es menor en pacientes con drusas visibles por AF y OF sin afectación de los bordes del nervio óptico. Nuestros resultados no muestran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, ($p > 0,05$).

	Media	Desv. típica	Sig. (post hoc)
Sin drusas	0,23	0,20	Sin drusas- Drusas AF $p=0,977$
Drusas AF	0,27	0,24	Sin drusas- Drusas AF+OF SB $p=0,655$ Sin drusas-Drusas. AF+OF CB $p=0,840$
Drusas AF+OF SB	0,08	0,12	Drusas AF –Drusas AF+OF SB $p=0,560$ Drusas AF – Drusas AF+OF CB $p=0,992$
Drusas AF+OF CB	0,31	0,33	Drusas AF+OF SB- Drusas AF+OF CB $p=0,410$

Tabla 40. Tipos de drusas y diámetro de la estría principal.

5.4. ESTUDIO DEL GROSOR COROIDEO MACULAR

En el punto 4.1 y 4.2 se han expuesto las medias, desviaciones típicas y significación estadística de las diferentes medidas del grosor coroideo del área macular, tanto los grupos de pseudoxantoma elástico como en el grupo control. Se ha tomado como grosor coroideo la media de las dos mediciones realizada en el área subfoveal (grosor coroideo vertical y horizontal). A continuación procedemos a realizar el análisis estadístico del estudio del grosor coroideo en relación a otras variables de tipo cuantitativo con el coeficiente de correlación de Pearson. Una p menor a 0,05 se considera significativa.

5.4.1. Grosor coroideo y longitud axial

5.4.2. Grosor coroideo y diámetros de los vasos retinianos

5.4.3. Grosor coroideo e índice de masa corporal

5.4.1. GROSOR COROIDEO Y LONGITUD AXIAL

Se ha estudiado la correlación entre el grosor coroideo central y la longitud axial en los diferentes grupos por afectación macular en el pseudoxantoma elástico y el grupo control. Se obtiene una correlación negativa para SPM, NVCA y control, es decir a mayor longitud axial menor grosor coroideo. En el grupo de AM la correlación fue positiva. No existieron diferencias estadísticamente significativas.

GCC-LA	Correlación de Pearson	Sig. (bilateral)
SPM	-0,14	0,936
NVCA	-0,397	0,290
AM	0,389	0,074
CONTROL	-0,114	0,354

Tabla 41. Grosor coroideo y longitud axial. Correlación de Pearson y significación.

5.4.2. GROSOR COROIDEO Y DIÁMETRO DE VASOS RETINIANOS

El grosor coroideo se ha relacionado con el diámetro de los vasos retinianos, arteriola temporal superior e inferior, y vénula temporal superior e inferior, en cada grupo.

En relación a la arteriola temporal superior existe una correlación positiva débil en todos los grupos de pseudoxantoma elástico. A mayor diámetro de la arteriola temporal superior mayor grosor coroideo. En el grupo control la correlación es negativa débil. No existieron significación estadística.

GCC-DATS	Correlación de Pearson	Sig. (bilateral)
SPM	0,075	0,660
NVCA	0,116	0,767
AM	0,071	0,754
CONTROL	-0,032	0,797

Tabla 42. Correlación del grosor coroideo y diámetro de la arteriola temporal superior.

En la arteriola temporal inferior la correlación es positiva en SPM y NVCA, negativa en AM y control. No existieron diferencias estadísticamente significativas.

GCC-DATI	Correlación de Pearson	Sig. (bilateral)
SPM	0,057	0,737
NVCA	0,465	0,208
AM	-0,012	0,958
CONTROL	-0,030	0,807

Tabla 43. Correlación del grosor coroideo y diámetro de la arteriola temporal inferior.

En el análisis estadístico de la vénula temporal superior nuestros resultados muestran una correlación negativa en el grupo SPM y AM con significación estadística en ambos grupos ($p=0,004$ y $0,032$, respectivamente). La correlación de Pearson es positiva para NVCA y control, sin significación estadística.

GCC-DVTS	Correlación de Pearson	Sig. (bilateral)
SPM	-0,460	0,004
NVCA	0,477	0,195
AM	-0,459	0,032
CONTROL	0,150	0,221

Tabla 44. Correlación del grosor coroideo y diámetro de la vénula temporal superior.

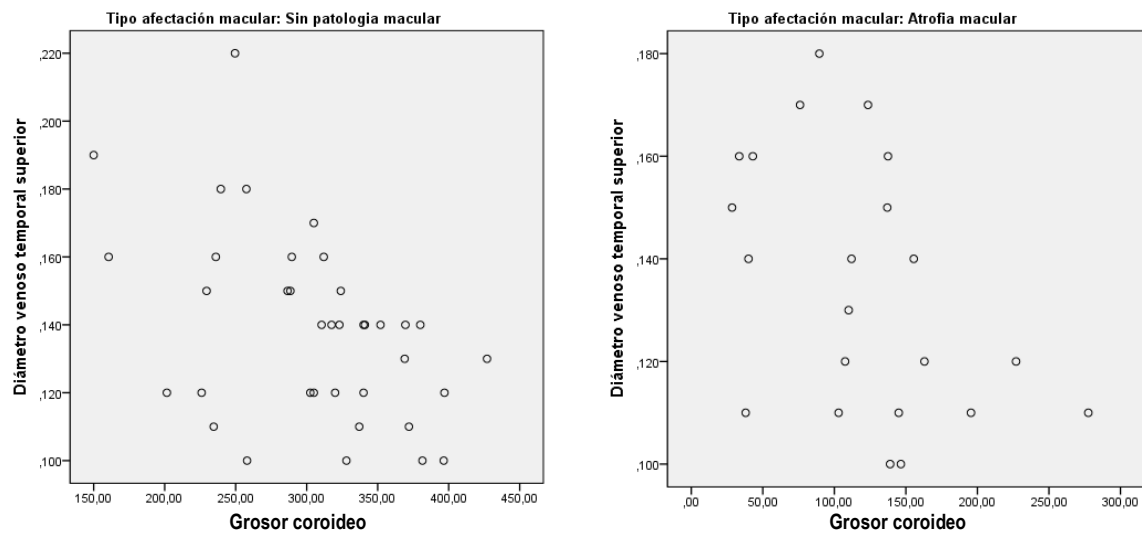
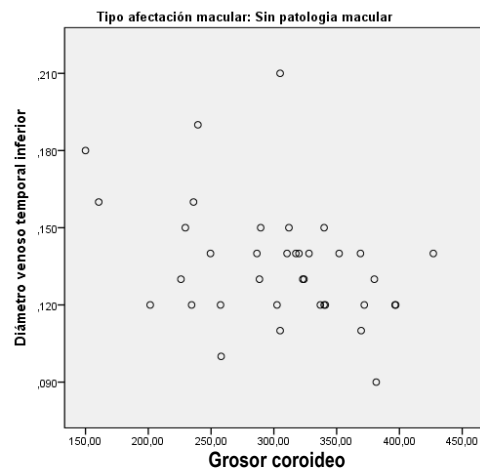


Gráfico 16. Correlación del grosor coroideo y diámetro de la vénula temporal superior en el grupo SPM y AM.

En la vénula temporal inferior existe una correlaci3n negativa en SPM y AM, siendo significativa s3lo en el grupo de sin patología macular ($p=0,021$). En NVCA y grupo control la correlaci3n es positiva muy pr3xima a 0 y no existieron diferencias significativas.

GCC-DVTI	Correlaci3n de Pearson	Sig. (bilateral)
SPM	-0,378	0,021
NVCA	0,086	0,826
AM	-0,264	0,235
CONTROL	0,071	0,567

Tabla 45. Correlaci3n del grosor coroideo y diámetro de la vénula temporal inferior.



Gráfico 17. Correlaci3n del grosor coroideo y diámetro de la vénula temporal superior en el grupo SPM.

5.4.3. GROSOR COROIDEO E ÍNDICE DE MASA CORPORAL

En relación al grosor coroideo central y al índice de masa corporal nuestros resultados muestran una correlación débil positiva para SPM y grupo control, negativa para NVCA y AM. No se encontraron resultados estadísticamente significativos.

GCC-IMC	Correlación de Pearson	Sig. (bilateral)
SPM	0,225	0,181
NVCA	-0,133	0,734
AM	-0,267	0,229
CONTROL	0,049	0,689

Tabla 46. Correlación del grosor coroideo e índice de masa corporal.

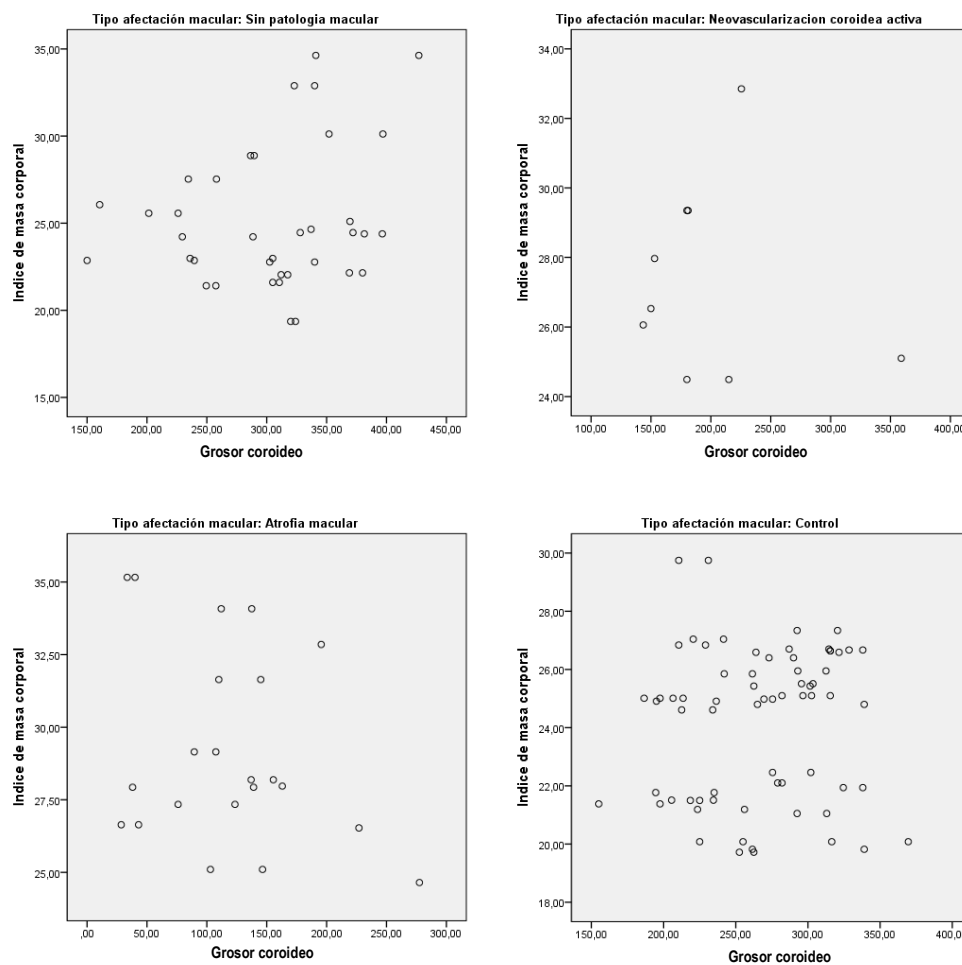


Gráfico 18. Correlación del grosor coroideo e índice de masa corporal.

6. DISCUSIÓN

El Pseudoxantoma Elástico es un trastorno hereditario poco común. La calcificación progresiva y posterior fragmentación de las fibras elásticas origina manifestaciones multisistémicas, principalmente en piel, tejido vascular y ocular. Se trata de una enfermedad sin una etiopatogenia clara, y por tanto sin un tratamiento eficaz.

La afectación ocular supone un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. Un diagnóstico precoz permitiría realizar un seguimiento estrecho y tomar medidas terapéuticas para evitar complicaciones severas de gran repercusión visual.

El fundamento primordial de nuestro estudio fue recluir un número importante de pacientes con un diagnóstico certero y genético compatible, con la finalidad de obtener gran cantidad de información basada en técnicas de imagen oftalmológicas no invasivas. Al tratarse de un estudio trasversal, los datos obtenidos describen la situación individual de cada paciente en el contexto de una etapa evolutiva determinada. La retinografía y autofluorescencia nos ha permitido el diagnóstico de las diferentes lesiones típicas del PXE, así como el estudio de los vasos retinianos. La visualización directa del tejido vascular retiniano nos permitiría analizar el estado macroscópico de los mismos en una enfermedad en la que se afecta la pared de los vasos. La tomografía de coherencia óptica se ha convertido de una herramienta indispensable para la evaluación del nervio óptico, mácula y grosor coroideo.

Nuestro estudio incluyó un total de **68 ojos**. Un número que consideramos aceptable, ya que en la mayoría de las publicaciones del ámbito oftalmológico el número de pacientes es menor. Estamos ante una patología de baja prevalencia y por tanto nuestros resultados podrían esclarecer conclusiones más consistentes. ^{89,91, 183-185}

La elección de cada sujeto del **grupo control** se realizó de forma aleatoria desde otro centro independiente. El criterio de inclusión principal para cada sujeto fue coincidir en sexo y edad (+/-1 año) con cada uno de los pacientes participantes en nuestro estudio. El criterio de exclusión básico fue la existencia de patologías sistémicas u oculares previas. De esta forma se evitaría el sesgo por edad, sexo y por enfermedad general u oftalmológica previa.

Como hemos expuesto con anterioridad, el **grupo PXE** se dividió atendiendo al tipo de afectación macular en el momento del estudio. Esta subdivisión se realizó para poder comprender los resultados del análisis estadístico, ya que esto condicionaría la mayoría de los parámetros incluidos. En primer lugar por considerarse el PXE una enfermedad evolutiva y progresiva con deterioro o alteración del tejido ocular, como consecuencia de su propia fisiopatología. Y en segundo lugar porque el análisis estadístico nos permitiría realizar comparaciones entre los diferentes grupos del PXE. La principal limitación de este hecho supone un número menor de pacientes en cada grupo, esto podría dar en algunos casos un resultado no significativo por un número insuficiente de los mismos (SPM: 37 ojos, NVCA: 9 ojos y AM: 22 ojos).

Por este motivo, el análisis estadístico se ha dividido en dos estudios: en primera instancia con el total de pacientes (grupo PXE) y con el grupo control (estudio de 2 grupos). Y en segunda instancia con los tres grupos de pacientes y el grupo control (estudio de 4 grupos).

En relación al **sexo**, los resultados del estudio muestran un predominio del número de mujeres con respecto a los hombres. Un 64,7% (1,83:1) corresponde al sexo femenino. La proporción descrita en la literatura es de 2:1 (mujeres:hombres).¹ No existe una explicación satisfactoria para esto.¹ En el grupo SPM y AM predomina el sexo femenino, en el grupo NVCA predomina el sexo masculino. En general en diferentes publicaciones el porcentaje de mujeres se sitúa entre el 60,78%-63,63%.^{80, 184, 185.}

La **edad** media del grupo PXE y grupo control es de 46 ± 12 años. El paciente más joven tenía 22 años y el de mayor edad 72 años. En diferentes estudios la edad media de los pacientes ronda los 45-50 años.^{81, 89, 183-185}

En el grupo SPM la medida de edad es de 37 ± 8 años, en el grupo NVCA es de 52 ± 8 años y en el grupo AM es de 58 ± 7 años. Como reflejan los resultados, en el estudio por subgrupos, existe un aumento progresivo de la edad con significación estadística. Los estudios en los que se clasificaron por afectación macular, los pacientes con atrofia macular son el grupo con mayor edad.^{89,183} Por tanto, la edad supone un factor inherente en la clasificación por subgrupos, a mayor edad mayor afectación macular. En definitiva, podemos considerar al PXE como una enfermedad evolutiva o progresiva en el tiempo.

La frecuencia de **hipertensión arterial** en nuestros pacientes con PXE fue de 41%. En diferentes estudios publicados la frecuencia de HTA se sitúa entre el 22,5%^{74,127} y el 31%.^{65, 186-188} La **dislipemia** en nuestro estudio se encontró en un 32%. Otros autores describen una frecuencia de 19%-27%.^{65,186} Nuestros resultados revelan un porcentaje algo mayor en relación a otros autores. No existe una explicación para este hecho. Dentro del grupo SPM hay un 18% de hipertensos (7 ojos), y un 10% con dislipemia (4 ojos). En el grupo NVCA existe un 55% de pacientes con hipertensión (5 ojos), y 33% con dislipemia (3 ojos). De los pacientes con AM, un 72% tiene hipertensión (16 ojos) y 68% (15 ojos) dislipemia. La hipertensión y la dislipemia son más frecuentes a medida que la enfermedad progresa, a mayor edad y por tanto mayor afectación macular, las enfermedades sistémicas son más frecuentes.

En cuanto a la **angiopatía**, un 32% sufrieron algún evento vascular. El 54% de las patologías arterioescleróticas se correspondían a enfermedad arterial periférica de miembros inferiores. Campens et al.⁶⁵ describen un 42% de pacientes con enfermedad arterial de miembros inferiores. El 18% fueron eventos cardíacos. La frecuencia de angina de pecho en PXE es de 19% según Finger y Hu.^{74,127} Un 9% de los pacientes presentaron antecedentes de afectación cerebrovascular.

En el estudio por subgrupos, un 16% de los pacientes del grupo SPM cursó con algún tipo de afectación vascular; en el grupo NVCA un 33% y en el grupo de AM un 59%.

La angiopatía aumenta de forma progresiva, siendo más frecuente por tanto en pacientes con mayor afectación macular. La alteración de la vascularización de extremidades inferiores fue la afectación más frecuente. Como Vanakker et al.⁴⁹, consideramos que la prevalencia de las manifestaciones cardiovasculares aumenta en PXE con respecto a la población general.

En relación a la **afectación cutánea**, en los pacientes SPM predomina la presencia de placas (62% de los ojos SPM presentaron placas cutáneas), en los pacientes con NVCA un 44% tienen pliegues y un 55% placas; y de los ojos con AM un 81% mostraron pliegues cutáneos. Las lesiones más evolucionadas son más frecuentes en los grupos con mayor afectación macular. Las alteraciones cutáneas comienzan a aparecer a los 8-12 años en forma de pápulas asintomáticas, siendo normalmente el primer signo de PXE.¹ Su coalescencia, de forma lenta y progresiva, da lugar a placas, la piel se vuelve laxa, débil y redundante, dando lugar finalmente a pliegues cutáneos, por tanto hablamos de un proceso evolutivo por una degeneración histológica de los tejidos como consecuencia de la calcificación de las fibras elásticas. Es decir, a mayor edad y mayor afectación macular, mayor severidad de las lesiones.

En cuanto a la **diabetes mellitus**, sólo un paciente presentó esta patología (3%). La media de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) descrita en la literatura es de 5,7%.¹⁸⁷ Campens et al.⁶⁵ describen una frecuencia del 6,5% (2/32) en sus pacientes, y Leftheriotis¹⁸⁶ de un 2% (1/53). Por tanto, la diabetes es una enfermedad poco prevalente en el PXE.

En relación al *índice tobillo-brazo derecho*, fue anormal en un 17% de los pacientes con PXE (12 ojos), y el *ITB izquierdo* estuvo alterado en un 26% de los pacientes con PXE (18 ojos). Por tanto se observa mayor afectación vascular en extremidades izquierdas en el PXE. No existe significación estadística por subgrupos en el ITB derecho. En el índice tobillo brazo izquierdo, el 8% de los pacientes SPM tienen alteración del mismo. Dentro del grupo NVCA el 55% y en AM el 45%. Existe un ITB izquierdo anormal con mayor frecuencia en pacientes con NVCA. El hecho de que en este caso sea el grupo NVCA y no el grupo AM puede deberse al número escaso de pacientes que conforman el grupo NVCA. El primer estudio que evalúa la rigidez arterial en PXE mediante el ITB fue realizado por Lefthériotis et al.¹⁸⁶. En su cohorte de 45 pacientes (edad media de 49 ± 14 años), un 47% (25 pacientes) tenían un ITB anormal, pero estos presentaron una mayor edad con respecto a los pacientes con un ITB normal (edad 57 ± 12). La severidad de la enfermedad arterial periférica puede ser determinada de forma objetiva mediante el ITB, sin embargo la claudicación arterial fue sintomática sólo en un 56% de los pacientes con un $ITB < 0.90$. La discrepancia entre la alta proporción de EAP detectada por el ITB, sin la presencia de síntomas se debe a la existencia de una circulación colateral que compensa la circulación.⁶²

El *índice de masa corporal* en nuestro estudio es mayor en los pacientes con PXE (26 kg/m^2) que en el grupo control (24 kg/m^2) con una edad media en ambos grupos de 46 años, con diferencias estadísticamente significativas. Dentro de cada subgrupo hemos observado una tendencia creciente y significativa del IMC desde el grupo SPM (25 kg/m^2), NVC (27 kg/m^2), hasta el grupo AM (29 kg/m^2). Campens et al.⁶⁵, en su estudio de 28 controles y 32 pacientes con PXE, el IMC en el grupo control es de $23,3 \text{ kg/m}^2$ (edad media 40 años) y en PXE de 25 kg/m^2 (edad media de 43,7), esta diferencia no es significativa en su caso ($p=0,12$). Según Lefthériotis et al.^{186, 187} el IMC en PXE es de 26 kg/m^2 y grupo control 25 kg/m^2 ($p=0,225$).¹⁸⁷ En general podemos afirmar que el IMC es mayor en pacientes con PXE, y éste aumenta con la progresión de la enfermedad.

	Grupo SPM 37 (55%)	Grupo NVCA 9 (13%)	Grupo AM 22 (32%)	TOTAL GRUPO PXE 68 (100%)
HTA	7 (19%)	5 (56%)	16 (72%)	28 (41%)
DL	4 (11%)	3 (33%)	15 (68%)	22 (32%)
DM	2 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3%)
Angiopatía	6 (16%)	3 (33%)	13 (59%)	22 (32%)
<i>MMII</i>	3 (8%/50%*)	2 (22%/66%*)	7 (32%/54%*)	12 (17%/54%*)
<i>Cardiaca</i>	1 (2%/16%*)	1 (11%/33%*)	2 (9%/15%*)	4 (6%/18%*)
<i>Cerebral</i>	0 (0%)	0 (0%)	2 (9%/15%*)	2 (3%/9%*)
<i>>1</i>	2 (5%/33%*)	0 (0%)	2 (9%/15%*)	4 (6%/18%*)
Piel	37(100%)	9 (100%)	22 (100%)	68 (100%)
<i>Pápulas</i>	2 (5%)	0 (0%)	2 (9%)	4 (6%)
<i>Placas</i>	23 (62%)	5 (56%)	2 (9%)	30 (44%)
<i>Pliegues</i>	12 (32%)	4 (44%)	18 (82%)	34 (50%)
ITB D	4 (11%)	2 (33%)	6 (27%)	6 (9%)
ITB I	3 (8%)	5 (56%)	10 (45%)	9 (13%)
IMC (kg/m ²)	25,27	27,35	29,2	26,76

Tabla 47. Resumen de los resultados de las enfermedades sistémicas. Hipertensión arterial (HTA), dislipemia (DL), diabetes mellitus (DM), índice tobillo brazo derecho (ITB D), índice tobillo brazo izquierdo (ITB I), índice de masa corporal (IMC), miembros inferiores (MMII), más de una afectación vascular (>1). La frecuencia de cada factor se calcula respecto al total de cada subgrupo. Con respecto a la angiopatía se ha realizado el cálculo de la frecuencia con respecto a cada subgrupo y con respecto al total de pacientes con angiopatía en cada subgrupo (*).

La **MAVC** en el grupo PXE fue menor que en el grupo control, 0,61 y 0,98 respectivamente, siendo esta relación estadísticamente significativa. En el grupo SPM fue de 0,86, en NVCA 0,61 y de 0,2 en AM, con significación estadística entre todos los grupos. Hemos observado una mayor disfunción visual en etapas más avanzadas de la enfermedad debido a los cambios morfológicos y funcionales que acontecen con el tiempo. El grupo AM es el más afectado, cuya edad media es de 58 años, por tanto la pérdida visual acontece a una edad más temprana en comparación a otras patologías retinianas, como por ejemplo la DMAE.

En relación a los parámetros **equivalente esférico**, **longitud axial** y **presión intraocular** no existen diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los estudios estadísticos.

Las **características oftalmoscópicas típicas del PXE** más frecuentes en nuestros pacientes fueron: la presencia de estrías (100% de los ojos), piel de naranja (79%), fenómeno paraestría (58%), atrofia paraestría (57%). Las menos frecuentes, con un porcentaje menor a la mitad de los pacientes, fueron: la atrofia geográfica (30%), lesiones en cometa (20%), drusas del nervio óptico (17%) y distrofias retinianas (16%). En la Tabla 48 se describen el número de ojos afectados en el grupo PXE y por subgrupos (SPM, NVCA, AM) y sus respectivas frecuencias dentro de cada subgrupo.

	Todos los pacientes PXE [n (%)]	Grupo SPM [n (%)]	Grupo NVCA [n (%)]	Grupo AM [n (%)]
Estrías angioides	68 (100%)	37 (100%)	9 (100%)	22 (100%)
Piel de naranja	54 (79%)	37 (100%)	9 (100%)	8 (36%)
Fenómeno paraestría	40 (58%)	32 (86%)	5 (55%)	3 (14%)
Atrofia EPR paraestría	39 (57%)	33 (89%)	5 (55%)	1 (5%)
Atrofia geográfica	21 (30%)	0 (0%)	3 (33%)	18 (82%)
Lesiones en cometa	14 (20%)	4 (11%)	5 (55%)	5 (23%)
Drusas nervio óptico	12 (17%)	6 (16%)	2 (22%)	4 (18%)
AF	6 (9%)	3 (8%)	1 (11%)	2 (9%)
AF + OF SB	2 (3%)	1 (3%)	0 (0%)	1 (4%)
AF + OF CB	4 (6%)	2 (5%)	1 (11%)	1 (4%)
Distrofias retinianas	11 (16%)	4 (11%)	2 (22%)	5 (23%)
Distrofia reticular	5 (7%)	2 (5%)	2 (22%)	1 (4%)
Distrofia pulverulenta	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (9%)
Distrofia innominada	4 (6%)	0 (0%)	2 (22%)	2 (9%)

Tabla 48. Lesiones oftalmoscópicas características del PXE, número y frecuencia. AF (drusas visibles por autofluorescencia). AF + OF SB (drusas visibles por autofluorescencia y oftalmoscopia sin afectación de los límites del disco óptico). AF + OF CB (drusas visibles por autofluorescencia y oftalmoscopia con afectación de los límites del disco óptico). PXE (pseudoxantoma elástico). SPM (sin patología macular). NVCA (neovascularización coroidea activa). AM (atrofia macular).

La **prevalencia de las estrías angioides** es del 99% en los pacientes con más 20 años desde el diagnóstico de PXE.⁶ Sawa et al.⁹¹ describen la frecuencia de estrías en un 88% de los ojos (14/18), Finger et al.⁸¹ en un 94% (86/92) diagnosticadas por autofluorescencia. Trélohan et al.¹⁸⁴ en un 96% de sus pacientes (49/51), los dos ojos de su serie que no presentaron estrías se correspondían a un paciente de temprana edad. Todos los pacientes de De Zaeytijd et al.¹⁸⁵ cursaron con estrías angioides, excepto en el paciente más joven de 11 años (42/44 ojos, 95%). Agarwal et al.¹⁰⁸ describen las estrías angioides en el 100% de los casos. Por tanto los pacientes con PXE que no presentan estrías angioides son pacientes jóvenes, en los que todavía no se han formado. Raramente aparecen antes de los 10 años.^{75, 112} En nuestro estudio el paciente más joven tenía 22 años y presentaba estrías angioides. Por tanto las estrías

angioides son las lesiones más típicas y más frecuentemente encontradas en el fondo de ojo en el PXE, incluso en jóvenes, excluida la infancia.

En el **análisis de las estrías angioides** se estudió el número de estrías y el diámetro de la estría principal. El número medio de estrías fue de 5,7. En cada subgrupo fue de 6 en SPM, 6 en NVCA y 4 en AM. La detección de estrías en pacientes de edad avanzada y con afectación atrófica macular importante ha dificultado la determinación del límite de las mismas. Shilling⁸⁸ afirma esta dificultad diagnóstica de las estrías, debido a una disminución del marcado del límite de las mismas en el seno de un fondo coriorretiniano afectado por una atrofia generalizada o por hiperplasia del EPR. Este hecho explica que los pacientes con menos estrías correspondan al grupo AM. En cuanto al diámetro de la estría principal fue de 0,23 mm. En el grupo SPM fue de 0,25, en NVC 0,22 y en AM 0,21 mm. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes subgrupos en ninguno de los dos factores estudiados relacionados con las estrías angioides. En la literatura el diámetro de las estrías angioides varía desde 50 a 100 μm y aumentan en longitud, anchura y número de forma lenta y progresiva.^{74,127} Como observamos nuestras estrías angioides son mayores en grosor con una media de 230 μm . Este hecho puede deberse a que hemos seleccionado siempre la estría de mayor diámetro. Por otra parte, el diámetro o grosor de la estría no es mayor en grupos de mayor edad, por tanto, el diámetro no se vería afectado por la progresión de la enfermedad, a diferencia de lo que ocurre con la longitud de la misma.

La **piel de naranja** es una de las características más frecuentes. Se trata de una alteración oftalmoscópica típicamente localizada en la región temporal adyacente a la mácula. No se observó en 14 ojos (21% de los ojos) y todos los ojos pertenecían al grupo de AM. Es decir, casi un 80% de nuestros pacientes presentaron piel de naranja. Podríamos explicar este hecho porque que en primer lugar con la evolución de la enfermedad el granulado característico de la piel de naranja se hace visible en zonas más periféricas del fondo de ojo, y en segundo lugar, la aparición de alteraciones coriorretinianas secundarias a neovascularización coroidea dificulta su visualización. La piel de naranja es más frecuente en etapas más tempranas de la enfermedad. Este hecho se fundamenta en la hipótesis de trabajo de Charbel Issa et al.⁷⁹. La piel de naranja estuvo presente en el 96% de los 100 pacientes del estudio publicado en 1988 por Nelder⁶. Trélohan et al.¹⁸⁴ describen la presencia de piel de naranja en 22 pacientes (43,1%) y ellos afirman que su frecuencia disminuye con la edad. De Zaeytijd et al.¹⁸⁵ encuentran piel de naranja en 36 ojos (81%) y afirman que su visualización es más evidente en imágenes con luz infrarroja. Por tanto, la piel de naranja supone una alteración oftalmoscópica que migra hacia la periferia con la evolución de la enfermedad.

El **fenómeno paraestría** es más frecuente en pacientes más jóvenes, ya que el 80% de los ojos (32 ojos de 40) con esta alteración pertenecían al grupo SPM. En la autofluorescencia se comportan como lesiones focales hiperautofluorescentes cerca del disco óptico y adyacentes a las estrías. Esta alteración podría indicar actividad de la enfermedad, entendiendo como actividad la reacción del EPR a la progresión de la enfermedad o a los cambios que afectan a la MB. El estudio basado en imágenes por

autofluorescencia de Finger et al.⁸⁰ corrobora nuestros resultados ya que encuentran esta anomalía en pacientes sin NVCA en ningún ojo (55%, 11 ojos). En su estudio la prevalencia del fenómeno paraestría es de 21% (19 ojos), inferior a nuestros resultados, posiblemente debido a que nuestro estudio tiene un mayor número de ojos sin neovascularización coroidea.

La **atrofia del EPR** paraestría es una alteración que coincide con la presencia del fenómeno paraestría, y comparte localización (región peripapilar, nacimiento de las estrías angioides). Aparece en 33 ojos de 39 (57%). El 84% de los ojos con atrofia del EPR corresponde a pacientes del grupo SPM. Pensamos que el fenómeno paraestría y la atrofia del EPR paraestría son alteraciones del mismo proceso fisiopatológico. La fragmentación de la MB origina una reacción en el EPR adyacente en los bordes de las estrías, y en un intento de suplir la actividad del tejido no funcionando (hiperautofluorescencia) y posteriormente el colapso del mismo daría lugar a la aparición de atrofia del EPR. Dreyer et al.⁹⁰ demostraron con microscopía electrónica, como el engrosamiento de la membrana de Bruch y la disminución de los gránulos de pigmento del EPR aparecía en etapas tempranas de la enfermedad. Esto podría progresar a un engrosamiento total de la MB con atrofia de la coriocapilar, epitelio pigmentario y fotorreceptores.

En nuestro estudio describimos la **atrofia geográfica** como parches de atrofia coriorretiniana, periféricos e hipoautofluorescentes, fuera del área macular y no relacionadas con estrías angioides, por lo que se excluyeron las atrofiaciones maculares asociadas a una NVC previa ya inactiva. Sawa et al.⁹¹ describen diferentes tipos de atrofia de EPR asociadas a estrías angioides y con NVC en tres tipos de patrones. En nuestro caso hemos englobado todas las lesiones como atrofia geográfica.

El 30% de los ojos de nuestro grupo de pacientes (21 ojos) cursa con este parámetro oftalmoscópico. Afecta a etapas avanzadas de la enfermedad ya que se presenta en el 85% de los ojos del grupo de AM (18 ojos afectados). No existe atrofia geográfica en el grupo SPM, y en el grupo de NVCA hay 3 ojos afectados. Schoenberger et al.¹⁸⁹ describen la atrofia coriorretiniana geográfica macular, no asociada a NVC, en 8 ojos (20%) de un total de 41 ojos. Las distrofias en patrón (en este caso de tipo pulverulento o en alas de mariposa) se asocian a este tipo de atrofia. Crecen de forma progresiva a una velocidad de $1,7 \text{ mm}^2 - 3,3 \text{ mm}^2 / \text{año}$.^{189,190} Analizando nuestros resultados un 28% de los ojos con atrofia presentaron distrofias en patrón, es decir, no todos los ojos con distrofias en patrón presentan atrofia geográfica ni todas las atrofiaciones geográficas se asocian a distrofias en patrón. Los 3 ojos con NVCA y atrofia geográfica presentaron distrofias en patrón. Gliem et al.¹⁹⁰ afirman que la aparición de atrofia geográfica es rara por debajo de los 40 años, y que su frecuencia aumenta con la edad y por encima de los 70 años. La frecuencia de atrofia geográfica en su estudio es de 32% (90/276 ojos), similar a nuestro resultado. Se caracteriza por ser un proceso gradual que comparten algunas enfermedades retinianas, raras y genéticas, donde los cambios primarios acontecen en la membrana de Bruch. La enfermedad genética más prevalente donde aparece la atrofia geográfica es el PXE.^{81, 91, 183, 189,190} Este tipo de atrofia se ha observado también en pacientes con DMAE.⁹¹ La patofisiología de la DMAE es multifactorial, pero se han descrito alteraciones a nivel de la membrana de Bruch, como engrosamiento y calcificación, depósitos de productos

de glicación avanzada o acumulación lípidos. Por tanto, como en la DMAE, la patología de la MB podría contribuir al desarrollo y/o progresión de la atrofia geográfica, con la diferencia que en el PXE afecta a edades más tempranas y la progresión es mucho más severa.¹⁹⁰ Por tanto, es importante recalcar que la aparición de NVC no es la única causa de pérdida visual. La calcificación de la membrana de Bruch provoca atrofia de la retina externa y coriocapilar sin asociarse a NVC. La membrana de Bruch podría considerarse como un objetivo de tratamiento prometedor para la prevención de pérdida visual.¹⁹⁰

En nuestro estudio la frecuencia de las **lesiones en cometa** es de un 20% (14 ojos). La distribución de estas lesiones por subgrupo es de 4, 5 y 5 ojos, en SPM, NVCA y AM, respectivamente. Lo que supone un 10% de los ojos del grupo SPM, un 55% de los ojos con NVCA y un 22,72% de los ojos con AM. Como se observa la frecuencia es mayor en pacientes con neovascularización coroidea activa y menor en pacientes sin patología macular. Trélohan et al.¹⁸⁴ describen lesiones en cometa en un 39,2% de los pacientes (20/51). De Zaeytijd et al.¹⁸⁵ observan lesiones en cometa en un 90% de sus pacientes (38/44 ojos). Plomp et al.¹¹² en sus 15 casos de pacientes homocigóticos un 60% presentaron lesiones en cometa. En general, la frecuencia de estas lesiones quísticas es bastante variada, y aunque se han descrito como lesiones patognomónicas de la enfermedad y con gran valor diagnóstico, su baja frecuencia en nuestro estudio no aporta gran información al respecto. Pero podríamos pensar que son lesiones que pueden tener algo en común con las drusas del nervio óptico y que podrían compartir un origen fisiopatológico.

Las drusas del nervio óptico pueden estar asociadas a enfermedades oculares y sistémicas como la retinosis pigmentaria, el síndrome de Alagille y el pseudoxantoma elástico, aunque en la mayoría de los casos la presencia de drusas no suelen asociarse a patologías. La prevalencia en la población general está entre el 1 y el 2,4%.^{97,99} En nuestro estudio la **presencia de drusas** en el grupo con PXE fue de un 17,64%, es decir, 12 ojos presentaron drusas del nervio óptico. Este porcentaje está formado por pacientes SPM en un 8,82%, por NVC en un 2,9% y del grupo AM en un 5,88%. No existen diferencias estadísticamente significativas en el estudio por subgrupos, es decir, no existe una relación clara entre los diferentes subgrupos y la presencia de drusas o el tipo de drusa. Esto nos permitiría afirmar que las drusas no son lesiones evolutivas, si no congénitas.

Todos los estudios de drusas en pacientes con PXE muestran una prevalencia mayor que en la población general. Pierro et al.¹⁰² describen un 21% de ojos con drusas en PXE, de un total de 100 ojos, diagnosticadas por ecografía. Trélohan et al.¹⁸⁴ encuentra un 9,8% de drusas en nervio óptico, en su caso algunas drusas no pudieron objetivarlas mediante retinografía, y usaron la AF u OCT para determinar la existencia de drusas. De Zaeytijd et al.¹⁸⁵ diagnosticaron drusas en 6 ojos (13%). Sawa et al.⁹¹ con un total de 18 ojos, detectan 5 ojos con drusas (27%) con AF, de los cuales en sólo un ojo se diagnosticaron por funduscopia convencional. Finger et al.⁸⁰ describen en su estudio de 92 ojos, la presencia de un 8% de afectación del nervio óptico por drusas, en 5 de ellos, las drusas fueron indetectables en la retinografía y la AGF.

Nuestros resultados se acercan más al porcentaje de Pierro, cuyo estudio supone el que más números de ojos incluye.

Por tanto, las drusas del nervio óptico son más frecuentes en el PXE que en la población general. La base etiopatogénica del PXE puede aclarar este hecho. El proceso de calcificación generalizada de los tejidos podría afectar al depósito o acumulación de calcio y otros componentes en el nervio óptico.⁷⁸ Los estudios histológicos revelan material hialino y calcio.⁹⁹

Nuestra clasificación del tipo de drusas se realizó en referencia a la visualización de las mismas por oftalmoscopia directa y por autofluorescencia. Esta división según la afectación de los bordes del nervio óptico se realizó en semejanza a la clasificación realizada por Roh et al.⁹⁸ pero introduciendo el concepto de la autofluorescencia como método diagnóstico. La afectación de los bordes incluye el factor de cantidad de drusas y el nivel de profundidad de las mismas, ya que hemos observado mayor aglomeración y menor profundidad cuando se afectan los límites del nervio óptico. Este parámetro se incluyó para diferenciar la posible afectación de las diferentes variables del análisis tomográfico del nervio óptico.

En este punto debemos recalcar la importancia de las imágenes obtenidas por autofluorescencia, ya que el 50% de las drusas no se hubieran diagnosticado sin esta técnica. Aunque se ha propuesto el uso de la autofluorescencia o los ultrasonidos-B como dos técnicas igualmente útiles para la detección de drusas ocultas, recientes estudios con EDI-OCT demuestran que esta nueva modalidad tomográfica permite la visualización de pequeñas tumefacciones profundas no detectables con autofluorescencia, teniendo mayor radio de detección y mayor definición del tamaño y estructura de las drusas que la autofluorescencia o la ecografía.^{97, 191} Por tanto el OCT se podría considerar una herramienta muy útil para su diagnóstico, mostraría una información más detallada sobre la localización topográfica en el nervio óptico y por tanto sería interesante futuros estudios que podrían establecer alguna relación entre la estructura de las drusas y parámetros tomográficos o campimétricos.

Una vez estimada su prevalencia, se analizó la **presencia** de drusas y el **tipo** de drusas con otras variables relacionadas con el **nervio óptico** obtenidas por tomografía de coherencia óptica (C/D, área de disco, RNFL thickness, GCL-IPL thickness, grosor foveal) y variables sin relación con el disco óptico, tales como el grosor coroideo y las estrías angioides. El resumen de los resultados se muestran en la Tabla 49.

Hemos observado una menor **excavación papilar** en pacientes con drusas (C/D 0,16) con respecto al grupo control (C/D 0,42) y grupo PXE sin drusas (C/D 0,37), con significación estadística. Estos resultados demuestran que la presencia de drusas disminuye la excavación papilar, siendo menor en papilas donde las drusas afectan los límites del nervio óptico (C/D 0,05). Del mismo modo, la presencia de drusas se relaciona con un mayor **área de disco** con respecto al grupo sin drusas y grupo control, (2,22, 2,03 y 1,75, respectivamente) siendo esta relación significativa entre el grupo con drusas y grupo control. Las drusas con afectación de los bordes son las que

presentan mayor área de disco (2,68mm²). Sato et al.⁹⁷ describen una media de área de disco de 1,93 ± 0,42 en una serie de 26 ojos con drusas del nervio óptico (no asociadas a PXE). En nuestro caso el área de disco en pacientes con drusas es algo mayor, pero igualmente sus resultados muestran un área mayor que en el grupo control de nuestro estudio.

En cuanto al **grosor de RNFL**, es menor en ojos con drusas, y el tipo de drusa con menor grosor corresponde a AF + OF CB, es decir, en nervios ópticos con drusas más superficiales y más confluyentes. En los pacientes sin drusas se obtiene una media similar al grupo control. No hemos encontrado diferencias significativas ni por presencia ni por tipo de drusa. Diferentes estudios muestran un adelgazamiento significativo de la capa de fibras nerviosas, y especialmente en discos ópticos con mayor número de drusas visibles.^{97,98,192}

El **grosor de GCL-IPL**, (media y valor mínimo) se encuentra disminuido en pacientes con drusas y sin drusas, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, si existe con el grupo control, donde la media es mayor. Por tanto podríamos deducir que RNFL es un factor alterado por la presencia de drusas, y GCL-IPL es un factor no alterable por la presencia de drusas, sino que el PXE en sí supone el motivo de un valor menor, posiblemente porque estamos incluyendo a pacientes con atrofia coriorretiniana, motivo por el cual el grosor de las capas de la retina se ven disminuidas y sin afectar a RNFL. Es decir, el grosor de GCL-IPL es menor en PXE con respecto a los controles sin influir la presencia de drusas. En otras patologías, como la DMAE, tanto el grosor de RNFL como el grosor de GCL-IPL se encuentran disminuidos con respecto al grupo control.

No hemos encontrado en la revisión bibliográfica un análisis exhaustivo de los resultados tomográficos relacionados con el nervio óptico y las drusas en el pseudoxantoma elástico. Los estudios publicados son en sujetos sin patologías asociadas, por lo tanto los resultados no podrían ser extrapolables. Casado et al.¹⁹² estudian un total de 57 ojos con drusas sin PXE y 38 ojos del grupo control mediante SD-OCT. La media del valor medio y valor mínimo de GCL-IPL, y el grosor RNFL se encuentran disminuidos en los ojos con drusas, siendo sólo significativo para el valor mínimo de GCL-IPL. Roh et al.⁹⁸ estima una disminución de la capa de fibras nerviosas en pacientes con DNO mediante OCT, siendo esta técnica un precoz y sensible indicador de la pérdida de fibras nerviosas retinianas. El efecto fisiopatológico del que se fundamenta es la aparición de una muerte axonal progresiva por un compromiso del flujo axoplásmico.

En nuestros resultados la relación entre el **grosor foveal** y la existencia de drusas muestra un menor grosor foveal en pacientes sin drusas, siendo esto significativo con el grupo control. Esto puede ser debido a que es el grupo con mayor número de pacientes con atrofia macular, pero no supera en porcentaje al grupo con drusas.

El análisis estadístico entre la existencia de drusas y **grosor coroideo central** revela menor grosor en pacientes con drusas, pero no existen diferencias estadísticamente significativas entre ningún grupo (ni por presencia ni por grupo).

No existe relación entre las **estrías** (número y diámetro) y la presencia y tipo de estrías.

Centrándonos en el **análisis tomográfico del nervio óptico**, sin tener en cuenta la presencia de drusas, entre el grupo PXE y grupo control hemos encontrado significación estadística en:

- Menor excavación del nervio óptico en el grupo PXE. Como hemos expuesto anteriormente, en el grupo PXE existen 12 ojos con DNO, esto condicionaría la menor excavación en el PXE, ya que ningún sujeto del grupo control presentó DNO.
- Mayor área de disco en el grupo PXE. Al igual que en la excavación del nervio óptico, la presencia de drusas daría lugar a un área de disco mayor.
- Menor grosor de GCL-IPL (media y valor mínimo) en el grupo PXE. El estudio de células ganglionares, sin incluir el factor DNO, revela una disminución en su grosor. Como explicábamos anteriormente la presencia de drusas no influiría en el grosor de GCL-IPL al no existir diferencias significativas entre el grupo sin drusas y con drusas.

En el análisis del nervio óptico entre los diferentes subgrupos por tipo de afectación macular y grupo control hemos encontrado significación estadística en:

- Mayor área de disco en el grupo SPM y AM en relación al grupo control. Esto puede ser explicado porque son los grupos en los que se concentran un mayor número de ojos con drusas.
- Menor grosor de la media de GCL-IPL en el grupo AM en relación al resto del grupos. Y menor grosor del valor mínimo de GCL-IPL en NVCA y AM con respecto al grupo control. El valor en SPM y control es muy similar. Tal como describíamos anteriormente, deducimos que la disminución del grosor de GCL-IPL se debe a una mayor afectación macular, el grupo de atrofia macular seguido del grupo NVCA revela una atrofia de la retina interna, sin afectación de la capa de fibras nerviosas.

De todos los parámetros estudiados en relación al estudio del nervio óptico por tomografía de coherencia óptica el valor mínimo de GCL-IPL es el que presenta mayor significación estadística entre todos los subgrupos. Por tanto en los pacientes con un grado de mayor afectación macular los valores de grosor GCL-IPL disminuyen de forma progresiva sin afectar al grosor de RNFL.

	PXE SIN DRUSAS 56 (82%)	PXE CON DRUSAS 12 (18%)	PXE CON DRUSAS			CONTROL (no drusas) 68 (100%)
			AF 6 (50%)	AF + OF SB 2 (16%)	AF + OF CB 4 (34%)	
C/D	0,37	0,16	0,25	0,11	0,05	0,42
Área de disco	2,03	2,22	2,00	1,96	2,68	1,75
RNFL	88,25	81,33	80,50	90,00	78,25	88,35
GCL-IPL(media)	68,34	65,17	67,00	56,50	66,75	80,81
GCL-IPL(mínimo)	54,61	51,50	52,33	47,00	52,50	75,24
Grosor foveal	235,61	240,92	249,83	203,00	246,50	263,91
Grosor coroideo	233,28	217,33	222,58	134,75	250,75	266,70
Estrías angioides						-
Número	5,64	6,00	6,50	4,50	6,00	-
Diámetro	0,23	0,25	0,27	0,08	0,31	-
Tipo af. macular						-
SPM	31(56%)*	6 (50%)*	3 (50%)*	1 (50%)*	2 (50%)*	-
NVCA	7 (12%)*	2 (17%)*	1 (17%)*	0*	1 (25%)*	-
AM	18 (32%)*	4 (33%)*	2 (33%)*	1 (50%)*	1 (25%)*	-

Tabla 49. Resumen de los resultados del análisis de las drusas del nervio óptico. Media, número, frecuencia. C/D: excavación papilar. RNFL: grosor de capa de fibras nerviosas. GCL-IPL: grosor de capa células ganglionares- plexiforme interna media y valor mínimo. Tipo af. Macular: Tipo de afectación macular: SPM (sin patología macular), NVCA (neovascularización coroidea activa), AM (atrofia macular). (*)El porcentaje de frecuencias en el tipo de afectación macular está calculado según el total de cada grupo de tipo de drusas, no con el total de las drusas.

En nuestro estudio hemos observado la presencia de **distrofia retiniana** en un 16,2%. La distrofia más frecuente fue la distrofia reticular, sin diferencias estadísticamente significativas entre los tres subgrupos. En la Tabla 48 se muestra la distribución de las distintas distrofias en cada subgrupo y sus frecuencias. En la literatura las distrofias aparecen desde un 11%-61%, siendo el tipo de distrofia más común el tipo pulverulenta.^{81,108} Finger et al.⁸¹ sostiene que las distrofias en patrón son un signo pronóstico de desarrollar NVC. En nuestro caso, el grupo NVCA y AM son los grupos donde se encuentra el mayor número de distrofias en patrón. Por tanto podríamos considerar las distrofias como lesiones evolutivas en el tiempo, por aparecer en edades más tardías, correspondientes a grupos con mayor afectación macular. Al tratarse de un estudio trasversal no podemos determinar la causalidad de la NVC, es decir, si es la distrofia la que podría predisponer a neovascularización como expone Finger.⁸¹

En el análisis del **grosor de los vasos retinianos** no existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo PXE y grupo control. Cuando se analizan los diámetros vasculares por subgrupos tampoco aparece significación para ningún diámetro. La única observación más llamativa fue observar un diámetro arteriolar mayor en pacientes del grupo de AM con respecto al resto de los grupos pero sin significación estadística. El proceso de remodelación de los vasos se basa en un aumento del grosor de las capas íntima y media con disminución de la luz arterial, hecho que no hemos observado en nuestro estudio, incluso al contrario en el caso de ATI.⁴⁵⁻⁶² Como expusimos anteriormente, nos pareció interesante la idea de poder visualizar y estudiar la red vascular retiniana de forma no invasiva, y así poder establecer relación con la progresión de la enfermedad y patologías sistémicas. Aunque en el PXE hemos constatado una mayor frecuencia de enfermedades sistémicas, como la hipertensión, y diferentes tipos de angiopatía en comparación con la población general, no se ha observado cambios vasculares retinianos significativos en ningún grupo. Por tanto, esto explicaría que podría existir una mayor afectación de la pared vascular en vasos de mediano calibre y no de pequeños vasos como ocurre en la retina.

En cuanto al **grosor foveal** los pacientes con PXE presentan menor grosor foveal que el grupo control. Cuando nos centramos en el análisis por subgrupos se observa que es el grupo AM el que presenta menor grosor foveal con respecto al resto de los subgrupos y grupo control, siendo significativa esta diferencia entre el grupo AM y SPM, y AM y grupo control. Por tanto el estudio por subgrupos aporta mayor información, evitando el sesgo que aparece cuando se engloban todos los subgrupos en una misma entidad. Esta disminución del grosor foveal se debe a la atrofia macular que caracteriza al grupo AM.

Centrándonos en el ***análisis del grosor coroideo***, el ***estudio grupo PXE-control***, muestra un GC *por sectores (central, superior, inferior, nasal y temporal)* menor en el grupo PXE en relación al grupo control en los sectores central y nasal. Esto refleja, como el grupo PXE está formado por pacientes con afectación macular en forma de atrofia macular y NVCA, pacientes con adelgazamiento y atrofia coriorretiniana centralizada, por este motivo los sectores central y nasal son los más afectados de forma significativa.

Analizando las *14 medidas* nos encontramos con un menor grosor en PXE en las dos medidas del corte central (vertical y horizontal), en las tres medidas del sector nasal, en I500 e I1000 del sector inferior, y sólo en las 500 micras de la fovea en sector superior y temporal. Esta tendencia parece determinar que los valores del grosor coroideo más centrales, los del sector nasal e inferior son los más sensibles para establecer diferencias significativas respecto al grupo control.

En el ***análisis por subgrupos*** se observa, en todos los sectores y en las 14 medidas, una tendencia creciente del grosor desde AM, seguido por NVCA y finalmente en SPM, siendo el valor en el grupo control menor que en SPM, mostrando diferencias significativas de forma casi generalizada entre todos los subgrupos.

De las 14 medidas, hemos observado diferencias significativas entre todos los subgrupos en el corte central vertical, S500 e I500. Como se puede observar, las áreas más centrales y principalmente en el eje vertical reflejan menor grosor coroideo en PXE, con escasas diferencias en los grosores coroides periféricos, resultados que coincidan con estudios publicados recientemente.^{183,193} Existe un proceso de calcificación de la MB de tipo centrífugo desde el área macular a periferia, descrito por Charbel Issa et al.⁷⁹, que originarían estos cambios coriorretinianos.

Para analizar todos estos resultados comparamos nuestros valores de GC en el ***grupo control*** con otros trabajos de ojos sanos. Branchini et al.¹⁹⁴ estudiaron 28 ojos sanos con una edad media de 35,2 años y midieron el grosor coroideo utilizando tres tipos diferentes de OCT; el grosor subfoveal con Cirrus OCT fue $320,48 \pm 87,84 \mu\text{m}$, Spectralis OCT $319,80 \pm 90,18 \mu\text{m}$ y RTVue OCT $313,35 \pm 84,00 \mu\text{m}$. Margolis et al.¹⁹⁵ midieron el GC subfoveal (EDT-Spectralis) de 54 ojos sanos con una edad media de 50,4 años y encontraron un GC subfoveal de $287 \pm 76 \mu\text{m}$. Manjunath et al.¹⁹⁶ investigaron 34 ojos sanos con una edad media de 51,1 años y reportaron un GC subfoveal de $272 \pm 81 \mu\text{m}$ (Cirrus OCT). Hirata et al.¹⁹⁷ informaron un GC subfoveal de $202,6 \pm 83,5 \mu\text{m}$ en 31 ojos sanos y una edad media de 64,6 años. En nuestro estudio el GC subfoveal fue de $266,70 \pm 46,93 \mu\text{m}$ (Cirrus OCT) de 68 ojos sanos y una edad media de 46,38 años.

Las mediciones del grosor coroideo pueden variar dependiendo de diferentes factores. Múltiples estudios muestran que existe un adelgazamiento coroideo progresivo asociado con la edad.^{195,196,198-201} Margolis et al.¹⁹⁵ describió un adelgazamiento de $1,56 \mu\text{m}$ por cada año de vida. Sin embargo Agawa et al.²⁰² y Li et al.²⁰³ consideraron de que dicha correlación no existía con una longitud axial inferior a 25 mm. El tipo de OCT utilizado puede proporcionar diferentes resultados para la determinación del GC.

Las mediciones con Spectralis OCT y Cirrus OCT mostraron los mayores grosores en un estudio comparando 6 diferentes sistemas de OCT.²⁰⁴ Tan et al.²⁰⁵ demostraron una variación diurna significativa en el GC con mayor grosor por la mañana. Para evitar este sesgo, realizamos todas las mediciones OCT a la misma hora del día para todos los sujetos. Muchos otros factores (no controlados en este estudio) pueden influir potencialmente en la medición del GC, como la presión de perfusión ocular, los corticosteroides y los niveles de aldosterona, el tabaquismo, la diabetes, etc. Teniendo en cuenta todos estos factores, consideramos nuestros resultados de GC en grupo control dentro del rango normal.

Nuestros resultados muestran que el grosor coroideo en el grupo SPM (n=37, 304,70 ± 46,93µm, edad 37,84 ± 8,83 años) es significativamente mayor que en el grupo control (n=68, 266,70 ± 46,93µm, edad 46,38 ± 12,62 años), resultados que difieren de otros estudios. Ellabban et al.¹⁹³ sostienen que no existen diferencias estadísticamente significativas entre el GC subfoveal del grupo sin neovascularización coroidea activa y el grupo control (244,7 ± 51µm y edad media 66 años; 254,8 ± 7,6µm y edad media 67, respectivamente). En el estudio de Gliem et al.¹⁸³ todos los subgrupos PXE tenían un GC significativamente menor comparados con los controles. La edad más alta en el estudio de Ellabban podría justificar esta discrepancia, debido al adelgazamiento coroideo dependiente de la edad en sujetos sanos. Sin embargo es discutible el argumento de Gliem, porque la edad en los diferentes grupos de ambos estudios fue similar. En cambio, en nuestro estudio la edad del grupo control fue mayor que en el grupo SPM, lo que podría explicar nuestros resultados.

Diferentes hipótesis sustentan el engrosamiento de la coroides en las etapas más iniciales del PXE (grupo SPM). No se han encontrado evidencias de calcificación significativa de las fibras elásticas de la coroides de pacientes con PXE, pero sí cambios inespecíficos en la coroides.^{35,36} Estos cambios coroideos iniciales, además del aumento de la producción de radicales libres, prostaglandinas y óxido nítrico (NO), podrían conducir a un deterioro de la autorregulación vascular coroidea, presión arterial anormal en la coriocapilar e hiperpermeabilidad de la coroides, provocando así el engrosamiento inicial de la coroides. Además, los capilares fenestrados de la coroides son altamente permeables a las proteínas, contribuyendo a la alta presión oncótica en el estroma extravascular, que fomentaría un flujo de fluidos a la coroides. El engrosamiento y la calcificación de la MB conduce a varios cambios funcionales, como disminución de la elasticidad y disminución de la permeabilidad hidráulica. Su función como filtro molecular también se altera en ambas direcciones desde la coroides hasta el EPR y viceversa (intercambio de nutrientes, factores de crecimiento, oxígeno y residuos). En las etapas iniciales, los cambios funcionales de MB y la hiperpermeabilidad de la coroides podrían ser la causa del engrosamiento coroideo.

La producción continua de radicales libres conduce a una progresión de las alteraciones coroideas y de la MB que provocan el adelgazamiento coroideo, NVC secundaria y atrofia coriorretiniana. Nuestros resultados muestran que en el grupo NVCA, la coroides era más delgada en la zona subfoveal y nasal; el grupo AM mostró un adelgazamiento generalizado en todos los cuadrantes. Además, los pacientes del grupo AM eran mayores que el grupo NVCA, lo que indica que las alteraciones

asociadas a PXE son progresivas y siguen el patrón centrífugo descrito por Charbel Issa et al.⁷⁹

Por otra parte, los pacientes con NVCA fueron tratados con anti-VEGF, esto podría afectar a la reducción del grosor de la coroides. Los resultados de diferentes autores no muestran resultados significativos de un menor GC con respecto al tratamiento en pacientes con oclusión venosa retiniana (OVCR).^{206,207} Otros estudios informan de un adelgazamiento subfoveal tras las inyecciones intravitreas en patologías como DMAE y DM.²⁰⁸⁻²¹⁰ Estos estudios no demuestran si realmente la disminución coroidea se deba exclusivamente al tratamiento o es un efecto secundario de la propia enfermedad tratada (OVCR, DMAE, DM). En el PXE Ellabban et al.¹⁹³ describe un adelgazamiento en los pacientes con NVC no especificando los tratamientos previos. No es fácil analizar el efecto de anti-VEGF de forma aislada. Se ha demostrado que los niveles de VEGF tienen efecto sobre el diámetro de los vasos, contribuye en el flujo venoso y participa en la proliferación endotelial.²¹¹

En nuestro estudio no hemos encontrado relación entre el grosor coroideo central y la longitud axial, ni entre el grosor coroideo ni el índice de masa corporal. En relación al grosor coroideo y los diámetros arteriolares tampoco hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas. Con el diámetro de la vénula superior se ha observado en el grupo SPM y AM una correlación negativa débil, es decir, a menor grosor coroideo mayor diámetro vascular venoso. En la vénula inferior se ha constatado una correlación negativa débil en el grupo SPM.

Para finalizar quisiéramos destacar la importancia de la membrana de Bruch como estructura fundamental en la patogenia de la enfermedad ocular en el PXE. Constituye la entidad sobre la cual se desarrollan los principales cambios de mineralización. Esto origina alteraciones en tejidos adyacentes, EPR, fotorreceptores y coroides, provocando consecuencias en la funcionalidad de la estructura coriorretiniana y por tanto en la pérdida visual. Consideramos relevante los sucesivos estudios que aporten información referente a la misma, líneas de investigación que permitan desarrollar un tratamiento profiláctico que se anticipe a la aparición de complicaciones, que en última instancia, repercuten en la función visual, como son la neovascularización coroidea y la atrofia geográfica.

7. CONCLUSIONES

Estas son las conclusiones de nuestro estudio:

1. El Pseudoxantoma Elástico es más frecuente en mujeres.
2. Las enfermedades cardiovasculares son más prevalentes en el Pseudoxantoma Elástico y aparecen con mayor frecuencia en pacientes con mayor afectación macular.
3. La enfermedad arterial periférica es el tipo de angiopatía más frecuente en el pseudoxantoma elástico.
4. El índice de masa corporal en pacientes con Pseudoxantoma Elástico es mayor que en la población general y aumenta de forma progresiva.
5. Las lesiones cutáneas más evolucionadas, como los pliegues cutáneos, son más frecuentes en pacientes con mayor afectación macular.
6. Las manifestaciones oftalmoscópicas más frecuentes en Pseudoxantoma Elástico son: estrías angioides, piel de naranja, fenómeno paraestría y atrofia del epitelio pigmentario paraestría. Y todas estas lesiones son menos visibles con la evolución de la enfermedad.
7. Las estrías angioides son las lesiones retinianas más constates en el Pseudoxantoma Elástico.
8. La piel de naranja presenta un patrón de visualización oftalmoscópico de tipo centrífugo, siendo menos visible en etapas más avanzadas, especialmente con la aparición de atrofia macular.
9. El fenómeno paraestría constituye un indicador de progresión de la enfermedad.
10. La autofluorescencia es una técnica fundamental para el diagnóstico de las drusas del nervio óptico, permiten diagnosticar el 50% de la drusas no visibles por oftalmoscopia.
11. La presencia de drusas se asocia a una menor excavación papilar y mayor área del nervio óptico.
12. El grosor de capa de fibras nerviosas no se encuentra alterado de forma significativa en pacientes con Pseudoxantoma Elástico.
13. El grosor GCL-IPL es menor en pacientes con Pseudoxantoma Elástico y no se ve afectado por la presencia de drusas del nervio óptico.
14. El grosor coroideo se encuentra aumentado en etapas iniciales (grupo sin afectación macular) del Pseudoxantoma Elástico con respecto al grupo control.
15. El grosor coroideo disminuye de forma progresiva siendo menor en pacientes con mayor afectación macular, principalmente en los sectores central y nasal.
16. El calibre de los vasos retinianos no se encuentran afectados oftalmoscópicamente en el Pseudoxantoma Elástico.
17. El Pseudoxantoma Elástico es una enfermedad evolutiva y progresiva, con mayor afectación de los parámetros tomográficos y oftalmoscópicos en etapas más avanzadas.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Chassaing N, Martin L, Calvas P, Le Bert M, Hovnanian A. Pseudoxanthoma elasticum: a clinical, pathophysiological and genetic update including 11 novel ABCC6 mutations. *J Med Genet.* 2005; 42 (12): 881-892.
2. Connor PJ Jr, Juergens JL, Perry HO, Hollenhorst RW, Edwards JE. Pseudoxanthoma elasticum and angioid streaks. A review of 106 cases. *Am J Med.* 1961;30: 537-543.
3. De Paepe A, Viljoen D, Matton M, Beighton P, Lenaerts V, Vossaert K, et al. Pseudoxanthoma elasticum: similar autosomal recessive subtype in Belgian and Afrikaner families. *Am J Med Genet.* 1991;38(1):16-20.
4. Le Saux O, Beck K, Sachsinger C, Treiber C, Goring HH, Curry K, et al. Evidence for a founder effect for pseudoxanthoma elasticum in the Afrikaner population of South Africa. *Hum Genet.* 2002;111(4-5):331-338.
5. Uitto J. Rare heritable skin diseases: Targets fo regenerative medicine. *J Invest Dermatol.* 2012; 132(11): 2485-2488.
6. Neldner KH. Pseudoxanthoma elasticum. *Int J Dermatol.* 1988;27(2):98-100.
7. Renie WA, Pyeritz RE, Combs J, Fine SL. Pseudoxanthoma elasticum: high calcium intake in early life correlates with severity. *Am J Med Genet.* 1984;19(2):235-244.
8. Sherer DW, Bercovitch L, Lebowitz M. Pseudoxanthoma elasticum: significance of limited phenotypic expression in parents of affected offspring. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44(3):534-537.
9. Rigal D. Observation pour servir à l'histoire de la chéloïde diffuse xanthelmique. *Annales de dermatologie et de syphiligraphie.* 1881; 2:491-495.
10. Darier J. Pseudoxanthoma elasticum. *Monatshefte für Praktische Dermatologie.* 1896; 23:609-617.
11. Knapp H. On the formation of dark angioid streaks as an unusual metamorphosis of retinal hemorrhage. *Arch Ophthalmol.* 1892; 21:289-292.
12. Groenblad E. Angioid streaks - Pseudoxanthoma elasticum; vorläufig Mitteilung. *Acta Ophthalmol.* 1929;7:329.
13. Carlborg U, Ejrup B, Gronblad E, Lund F. Vascular studies in pseudoxanthoma elasticum and angioid streaks; with a series of color photographs of the eyeground lesions. *Acta Med Scand Suppl.* 1959;350:1-84.
14. Bergen AA, Plomp AS, Schuurman EJ, Terry S, Breuning M, Dauwerse H, et al. Mutations in ABCC6 cause pseudoxanthoma elasticum. *Nat Genet.* 2000;25(2):228-231.
15. Struk B, Neldner KH, Rao VS, St Jean P, Lindpaintner K. Mapping of both autosomal recessive and dominant variants of pseudoxanthoma elasticum to chromosome 16p13.1. *Hum Mol Genet.* 1997;6(11):1823-1828.
16. van Soest S, Swart J, Tijmes N, Sandkuijl LA, Rommers J, Bergen AA. A locus for autosomal recessive pseudoxanthoma elasticum, with penetrance of vascular symptoms in carriers, maps to chromosome 16p13.1. *Genome Res.* 1997;7(8):830-834.
17. Pfendner EG, Vanakker OM, Terry SF, Vourthis S, McAndrew PE, McClain MR, et al. Mutation detection in the ABCC6 gene and genotype-phenotype analysis in a large international case series affected by pseudoxanthoma elasticum. *J Med Genet.* 2007; 44(10):621-628.

18. Li Q, Jiang Q, Pfindner E, Váradi A, Uitto J. Pseudoxanthoma elasticum: Clinical phenotypes, molecular genetics and putative pathomechanisms. *Exp Dermatol*. 2009; 18(1):1-11.
19. Borst P, Elferink RO. Mammalian ABC transporters in health and disease. *Annu Rev Biochem*. 2002; 71:537-592.
20. Kool M, van der Linden M, de Haas M, Baas F, Borst P. Expression of human MRP6, a homologue of the multidrug resistance protein gene MRP1, in tissues and cancer cells. *Cancer Res*. 1999;59(1):175-182.
21. Belinsky MG, Kruh GD. MOAT-E (ARA) is a full-length MRP/cMOAT subfamily transporter expressed in kidney and liver. *Br J Cancer*. 1999;80(9):1342-1349.
22. Miksch S, Lunsden A, Guenther UP, Foernzler D, Christen-Zäch S, Daugherty C, et al. Molecular genetics of pseudoxanthoma elasticum: Type and frequency of mutations in ABCC6. *Hum Mutat*. 2005; 26(3):235-248.
23. Iliás A, Urbán Z, Seidl TL, Le Saux O, Sinkó E, Boyd CD, et al. Loss of ATP-dependent transport activity in pseudoxanthoma elasticum-associated mutants of human ABCC6 (MRP6). *J Biol Chem*. 2002; 277(19):16860-16867.
24. O'Neill WC. Vascular calcification: not so cristal clear. *Kidney Int*. 2007; 71(4):282-3.
25. Giachelli CM. The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney Int*. 2009; 75(9): 890-897.
26. Uitto J, Bercovitch L, Terry SF, Terry P. Pseudoxanthoma elaticum: Progress in diagnostics and research towards treatment. Summary of the 2010 PXE International Research Metting. *Am J Med Genet A*. 2011; 155(7):1517-1526.
27. Uitto J, Pulkkinen L, Ringpfeil F. Molecular genetics of pseudoxanthoma elasticum: a metabolic disorder at the environment-genome interface. *Trends Mol Med*. 2001; 7(1):13-17.
28. Jiang Q, Li Q, Uitto J. Aberrant mineralization of connective tissues in a mouse model of pseudoxanthoma elasticum: systemic and local regulatory factors. *J Invest Dermatol*. 2007; 127(6):1392-4102.
29. Jahnen-Dechent W, Schinke T, Trindl A, Müller-Esterl W, Sablitzky F, Kaiser S, et al. Cloning and targeted deletion of the mouse fetuin gene. *J Biol Chem*. 1997; 272(50):31496-31503.
30. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature*. 1997; 386(6620):78-81.
31. Hendig D, Schulz V, Arndt M, Szliska C, Kleesiek K, Gotting C. Role of serum fetuin-A, a major inhibitor of systemic calcification, in pseudoxanthoma elasticum. *Clin Chem*. 2006; 52(2):227-234.
32. Gheduzzi D, Boraldi F, Annovi G, DeVincenzi CP, Schurgers LJ, Vermeer C, et al. Matrix Gla protein is involved in elastic fiber calcification in the dermis of pseudoxanthoma elasticum patients. *Lab Invest*. 2007; 87(10):998-1008.
33. Li Q, Jiang Q, Schurgers LJ, Uitto J. Pseudoxanthoma elasticum: reduced gamma-glutamyl carboxylation of matrix gla protein in amouse model (Abcc6^{-/-}). *Biochem Biophys Res Commun*. 2007; 364(2):208-213.
34. Jiang Q, Dibra F, Lee MD, Oldenburg R, Uitto J. Overexpression of fetuin-A counteracts ectopic mineralization in a mouse model of pseudoxanthoma elasticum (Abcc6^{-/-}). *J Invest Dermatol*. 2010; 130(5): 1288-1296.
35. Quaglino D, Boraldi F, Barbieri D, Croce A, Tiozzo R, Pasquali Ronchetti I. Abnormal phenotype of in vitro dermal fibroblasts from patients with pseudoxanthoma elasticum (PXE). *Biochim Biophys Acta*. 2000; 1501(1): 51-62.
36. Quaglino D, Sartor L, Garbisa S, Boraldi F, Croce A, Passi A, et al. Dermal fibroblasts from pseudoxanthoma elasticum patients have raised MMP-2 degradative potential. *Biochim Biophys Acta*. 2005; 1741(1-2):42-47.

37. Garcia-Fernandez MI, Gheduzzi D, Boraldi F, Paolinelli CD, Sanchez P, Valdivielso P, et al. 2008. Parameters of oxidative stress are present in the circulation of PXE patients. *Biochim Biophys Acta*. 2008; 1782(7-8):474-481.
38. Schneider T, Apel HP, Kuhlwein A, Mensing H, Schaeg G. Groenblad-Strandberg syndrome. *Z Hautkr*. 1984; 59(19):1290-1292.
39. Uenishi T, Uchiyama M, Sugiura H, Danno K. Pseudoxanthoma elasticum with generalized cutaneous laxity. *Arch Dermatol*. 1997;133(5):664-666.
40. Jacobi H, Schreiber G. Pseudoxanthoma elasticum. Skin changes as a marker of systemic illness. *Hautarzt*. 1997; 48(3):191-194.
41. Lebwohl M, Lebwohl E, Bercovitch L. Prominent mental (chin) crease: a new sign of pseudoxanthoma elasticum. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(4):620-622.
42. Loche F, Raynal H, Bazex J. Acne-like eruption induced by pseudoxanthoma elasticum: effectiveness of liquid nitrogen cryotherapy. *Eur J Dermatol*. 1998;8(1):63-65.
43. Li TH, Tseng CR, Hsiao GH, Chiu HC. An unusual cutaneous manifestation of pseudoxanthoma elasticum mimicking reticulate pigmentary disorders. *Br J Dermatol*. 1996;134(6):1157-1159.
44. Walker ER, Frederickson RG, Mayes MD. The mineralization of elastic fibers and alterations of extracellular matrix in pseudoxanthoma elasticum. Ultrastructure, immunocytochemistry, and X-ray analysis. *Arch Dermatol*. 1989;125(1):70-76.
45. Gheduzzi D, Sammarco R, Quaglino D, Bercovitch L, Terry S, Taylor W, et al. Extracutaneous ultrastructural alterations in pseudoxanthoma elasticum. *Ultrastruct Pathol*. 2003; 27(6):375-84.
46. Hosen MJ, Lamoen A, De Paepe A, Vanakker OM. Histopathology of pseudoxanthoma elasticum and related disorders: histological hallmarks and diagnostic clues. *Scientifica (Cairo)*. 2012; 2012:598262.
47. Maccari F, Gheduzzi D, Volpi N. Anomalous structure of urinary glycosaminoglycans in patients with pseudoxanthoma elasticum. *Clin Chem*. 2003; 49(3):380-388.
48. Utani A, Tanioka M, Yamamoto Y, Taki R, Araki E, Tamura H, et al. Relationship between the distribution of pseudoxanthoma elasticum skin and mucous membrane lesions and cardiovascular involvement. *J Dermatol*. 2010; 37(2): 130-136
49. Vanakker OM, Leroy BP, Coucke P, Bercovitch LG, Uitto J, Viljoen D, et al. Novel clinico-molecular insights in pseudoxanthoma elasticum provide an efficient molecular screening method and a comprehensive diagnostic flowchart. *Hum Mutat*. 2008;29(1):205.
50. Miwa K, Higashikata T, Mabuchi H. Intravascular ultrasound findings of coronary wall morphology in a patient with pseudoxanthoma elasticum. *Heart*. 2004;90(10):e61.
51. Wegman JJ, Hu X, Tan H, Bergen AA, Trip MD, Kastelein JJ, et al. Patients with premature coronary artery disease who carry the ABCC6 R1141X mutation have no pseudoxanthoma elasticum phenotype. *Int J Cardiol*. 2005;100(3):389-393.
52. Bacchelli B, Quaglino D, Gheduzzi D, Taparelli F, Boraldi F, Trolli B, et al. Identification of heterozygote carriers in families with a recessive form of pseudoxanthoma elasticum (PXE). *Mod. Pathol*. 1999;12(12):1112-1123.
53. Köblös G, Andrikovics H, Prohászka Z, Tordai A, Váradi A, Arányi T. The R1141X loss-of-function mutation of the ABCC6 gene is a strong genetic risk factor for coronary artery disease. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2010;14(1):75-78.
54. Kornet L, Bergen AA, Hoeks AP, Cleutjens JP, Oostra RJ, Daemen MJ, et al. In patients with pseudoxanthoma elasticum a thicker and more elastic carotid artery is associated with elastin fragmentation and proteoglycans accumulation. *Ultrasound Med Biol*. 2004;30(8):1041-1048.
55. van den Berg JS, Hennekam RC, Cruysberg JR, Steijlen PM, Swart J, Tijmes N, et al. Prevalence of symptomatic intracranial aneurysm and ischaemic stroke in pseudoxanthoma elasticum. *Cerebrovasc Dis*. 2000;10(4):315-319.

56. Bock A, Schwegler G. Intracerebral haemorrhage as first manifestation of pseudoxanthoma elasticum. *Clin Neurol Neurosurg.* 2008;110(3):262-264.
57. Trip MD, Smulders YM, Wegman JJ, Hu X, Boer JM, ten Brink JB, et al. Frequent mutation in the ABCC6 gene (R1141X) is associated with a strong increase in the prevalence of coronary artery disease. *Circulation.* 2002;106(7):773-775.
58. Martin L, Maître F, Bonicel P, Daudon P, Verny C, Bonneau D, et al. Heterozygosity for a single mutation in the ABCC6 gene may closely mimic PXE: consequences of this phenotype overlap for the definition of PXE. *Arch Dermatol.* 2008;144(3):301-306.
59. Mendelsohn G, Bulkley BH, Hutchins GM. Cardiovascular manifestations of Pseudoxanthoma elasticum. *Arch Pathol Lab Med.* 1978;102(6):298-302.
60. Miki K, Yuri T, Takeda N, Takehana K, Iwasaka T, Tsubura A. An autopsy case of pseudoxanthoma elasticum: histochemical characteristics. *Med Mol Morphol.* 2007;40(3):172-177.
61. Nolte KB. Sudden cardiac death owing to pseudoxanthoma elasticum: a case report. *Hum Pathol.* 2000;31(8):1002-1004.
62. Lefthérotis G, Omarjee L, Le Saux O, Herion D, Abraham P, Prunier F, et al. The vascular phenotype in pseudoxanthoma elasticum and related disorders: contribution of a genetic disease to the understanding of vascular calcification. *Front Genet.* 2013;4:4.
63. Goral V, Demir D, Tuzun Y, Keklikci U, Buyukbayram H, Bayan K, et al. Pseudoxanthoma elasticum, as a repetitive upper gastrointestinal hemorrhage cause in a pregnant woman. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(28):3897-3899.
64. Nguyen LD, Terbah M, Daudon P, Martin L. Left ventricular systolic and diastolic function by echocardiogram in pseudoxanthoma elasticum. *Am J Cardiol.* 2006;97(10):1535-1537.
65. Campens L, Vanakker OM, Trachet B, Segers P, Leroy BP, De Zaeyjld J, et al. Characterization of cardiovascular involvement in Pseudoxanthoma Elasticum Families. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013; 33(11):2646-2652.
66. Gotting, C, Hendig, D, Adam, A, Schon, S, Schulz,V, Szliska, C, et al. Elevated xylosyltransferase I activities in pseudoxanthoma elasticum (PXE) patients as a marker of stimulated proteoglycan biosynthesis. *J Mol Med (Berl).* 2005;83(12):984-992.
67. Goodman RM, Smith EW, Paton D, Bergman RA, Siegel, CL, Ottesen OE, et al. Pseudoxanthoma elasticum: a clinical and histopathological study. *Medicine.* 1963; 42, 297-334.
68. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, Mahn M, Tepohl G, Haberl RL, et al. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation.* 2009; 120(21) 2053-2061.
69. Hogan MJ. Electron microscopy of Bruch's membrane. *Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1965; 69: 683-690.
70. Goldbaum MH, Madden K. A new perspective on Bruch's membrane and the retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol.* 1982; 66(1):17-25.
71. Takei Y, Ozanics V. Origin and development of Bruch's membrane in monkey fetuses: an electron microscopic study. *Invest Ophthalmol.*1975; 14(12):903-916.
72. Campochiaro PA, Jerdon JA, Glaser BM. The extracellular matrix of human retinal pigment epithelial cells in vivo and its synthesis in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1986; 27 (11):1615-1621.
73. Olson MD. Development of Bruch's membrane in the chick: an electron microscopic study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1979; 18:329-338.
74. Hu X, Plomp AS, van Soest S, Wijnholds J, de Jong PT, Bergen AA. Pseudoxanthoma elasticum: a clinical, histopathological, and molecular update. *Surv Ophthalmol.* 2003;48(4):424-438.
75. Mansour AM, Ansari NH, Shields JA, Annesley WH, Cronin CM, Stock EL. Evolution of angioid streaks. *Ophthalmologica.* 1993;207(2):57-61.

76. Chong NH, Keonin J, Luthert PJ, Frennesson CI, Weingeist DM, Wolf RL, et al. Decreased thickness and integrity of the macular elastic layer of Bruch's membrane correspond to the distribution of lesions associated with age-related macular degeneration. *Am J Pathol.* 2005;166 (1):241-251.
77. Spaide RF. Peau d'orange and angioid streaks: manifestations of Bruch membrane pathology. *Retina.* 2015; 35(3): 392-397.
78. Gliem M, Zaeytijd JD, Finger RP, Holz FG, Leroy BP, Charbel Issa P. An update on the ocular phenotype in patients with pseudoxanthoma elasticum. *Front Genet.* 2013;4:14.
79. Charbel Issa P, Finger RP, Götting C, Hendig D, Holz FG, Scholl HPN. Centrifugal fundus abnormalities in pseudoxanthoma elasticum. *Ophthalmology.* 2010;117(7):1406-1414.
80. Charbel Issa P, Finger RP, Holz FG, Scholl, HP. Multimodal imaging including spectral domain OCT and confocal near infrared reflectance for characterisation of outer retinal pathology in pseudoxanthoma elasticum. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50(12): 5913-5918.
81. Finger R, Charbel Issa P, Ladewing M, Götting C, Holz F, Scholl HP. Fundus autofluorescence in pseudoxanthoma elasticum. *Retina.* 2009; 29(10):1496-1505.
82. Pece A, Avanza P, Introini U, Brancato R. Indocyanine green angiography in angioid streaks. *Acta Ophthalmol Scand.* 1997;75(3):261-265.
83. Adelung JC. Genesis of angioid streaks (Knapp). *Klin Monbl Augenheilkd Augenarztl Fortbild.* 1951;119(3): 241-250.
84. Gass JD. *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases.* 3rd ed. St Louis: CV Mosby Co. 1987;102-109.
85. Jampol LM, Acheson R, Eagle RC Jr, Serjeant G, O'Grady R. Calcification of Bruch's membrane in angioid streaks with homozygous sickle cell disease. *Arch Ophthalmol.* 1987;105(1):93-98.
86. Guyer D, Gragoudas E, D'Amico DJ. *Angioid streaks.* Philadelphia, PA: W. B. Saunders and Co.; 1994; 852-860.
87. Guyer D, Yannuzzi L, Chang S, Shields JA, Green R. *Retina-Vitreous-Macula.* Philadelphia, PA: W. B. Saunders and Co.1999.
88. Shilling JS, Blach RK. Prognosis and therapy of angioid streaks. *Trans Ophthalmol Soc U K.* 1975;95(2):301-306.
89. Ellabban AA, Hangai M, Yamashiro K, Nakagawa S, Tsujikawa A, Yoshimura N. Tomographic fundus features in pseudoxanthoma elasticum: comparison with neovascular age-related macular degeneration in Japanese patients. *Eye.* 2012; 26(8):1086-1094.
90. Dreyer R, Green WR. The pathology of angioid streaks: a study of twenty-one cases. *Trans Pa Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1978; 31(2):158-167.
91. Sawa M, Ober MD, Freund KB, Spaide RF. Fundus autofluorescence in patients with pseudoxanthoma elasticum. *Ophthalmology.* 2006;113(5):814-820.
92. Morillo MJ, Mora J, Soler A, García-Campos JM, García-Fernández, Sacher P et al. Imágenes fundoscópicas con autofluorescencia en pacientes con pseudoxantoma elástico. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2011;86(1):8-15.
93. Lam BL, Morais CG Jr, Pasol J. Drusen of the optic disc. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2008; 8(5):404-408.
94. Choi SS, Zawadzki RJ, Greiner MA, Werner JS, Keltner JL. Fourier-domain optical coherence tomography and adaptive optics reveal nerve fiber layer loss and photoreceptor changes in a patient with optic nerve drusen. *J Neuroophthalmol.* 2008; 28(2):120-125.
95. Grippo TA. Optic disc drusen. *Glaucoma Today.* 2012; 10:19-23.

96. Auw-Haedrich C, Staubach F, Witschel H. Optic disk drusen. *Surv Ophthalmol.* 2002; 47(6):515-532.
97. Sato T, Mrejen S, Spaide RF. Multimodal imaging of optic disc drusen. *Am J Ophthalmol.* 2013; 156(2):275–282.
98. Roh S, Noecker RJ, Schuman JS, Hedges TR 3rd, Weiter JJ, Mattox C. Effect of optic nerve head drusen on nerve fiber layer thickness. *Ophthalmology.* 1998; 105(5):878-885.
99. Friedman AH, Gartner S, Modi SS. Drusen of the optic disc. A retrospective study in cadaver eyes. *Br J Ophthalmol.* 1975; 59(8):413-421.
100. Dinc AU, Tatlipinar S, Gorgun E, Yenerel M. Fundus autofluorescence in optic disc drusen: comparison of confocal scanning laser ophthalmoscope and standard fundus camera. *J Neuroophthalmol.* 2009; 33:318–321.
101. Meislik J, Neldner K, Reeve EB, Ellis PP. Atypical drusen in pseudoxanthoma elasticum. *Ann Ophthalmol.* 1979; 11(4): 653-656.
102. Pierro L, Brancato R, Minicucci M, and Pece A. Echographic diagnosis of drusen of the optic nerve head in patients with angioid streaks. *Ophthalmologica.* 1994; 208(5): 239-242.
103. Silverman A. Assessment of Optic Nerve Head Drusen Using Enhanced Depth Imaging and Swept Source Optical Coherence Tomography. *J Neuroophthalmol.* 2014;34(2):198-205.
104. Katz BJ, Pomeranz HD. Visual field defects and retinal nerve fiber layer defects in eyes with buried optic nerve drusen. *Am J Ophthalmol.* 2006; 141(2):248-253.
105. Gass JD. *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases: Diagnosis and Treatment.* St Louis, MO, Mosby-Year Book Inc. 1997;120-122.
106. Gass J. "Comet lesión: an ocular sing of pseudoxanthoma elasticum. *Retina* 2003; 23(5):729-730.
107. Barteselli G, Viola F. Comet lesions in pseudoxanthoma elasticum: a spectral domain optical coherence tomography analysis. *Retina.* 2015; 35(5):1051-1053.
108. Agarwal A, Patel P, Adkins T and Gass JD. Spectrum of pattern dystrophy in pseudoxanthoma elasticum. *Arch Ophthalmol.* 2005; 123(7): 923-928.
109. Kanski, Jack. *Oftalmología Clínica.* Editorial Harcourt. 4° edición. 1999.
110. Pope FM. Historical evidence for the genetic heterogeneity of pseudoxantoma elasticum. *Br J Dermatol.* 1975; 92(5):493-509.
111. Lebowl M, Neldner K, Pope FM, De Paepe A, Christiano AM, Boyd CD, et al. Classification of pseudoxanthoma elasticum: report of a consensus conference. *J Am Acad Dermatol.* 1994; 30(1):103-107.
112. Plomp AS, Toonstra J, Bergen AA, van Dijk MR, de Jong PT. Proposal for updating the pseudoxanthoma elasticum classification system and a review of the clinical findings. *Am J Med Genet A.* 2010; 152^a(4):1049-1058.
113. Nitschke Y, Baujat G, Botschen U, Wittkamp T, du Moulin M, Stella J, et al. Generalized arterial calcification of infancy and pseudoxanthoma elasticum can be caused by mutations in either ENPP1 or ABCC6. *Am J Hum Genet.* 2012; 90(1):25-39.
114. Li Q, Brodsky JL, Conlin L, Pawel B, Glatz AC, Gafni RI, et al. Mutations in the ABCC6 gene as a cause of generalized arterial calcification of infancy: genotypic overlap with pseudoxanthoma elasticum. *J Invest Dermatol.* 2014; 134(3): 658-665.
115. Li Q, Uitto J. Mineralization/anti-mineralization network in the skin and vascular connective tissues. *Am J Pathol.* 2013; 183(1):10-18.
116. Uitto J, Jiang Q, Váradi A, Bercovitch, Tery SF. Pseudoxanthoma elasticum: Diagnostic features, classification, and treatment options. *Expert Opin Orphan Drugs.* 2014; 2(6): 567-577.

117. Klement JF, Matsuzaki Y, Jiang QJ, Terlizzi J, Choi HY, Fujimoto N, et al. Targeted ablation of the mineralization of connective tissues. *Mol Cell Biol.* 2005; 25(8):8299-8310.
118. Gorgels TG, Hu X, Scheffer GL, 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. *Hum Mol Genet.* 2005; 14(13):1763-1773.
119. LaRusso J, Li Q, Jiang Q, Uitto J. Elevated dietary magnesium prevents connective tissue mineralization in a mouse model of pseudoxanthoma elasticum (*Abcc6(-/-)*). *J Invest Dermatol.* 2009; 129(6):1388-1394.
120. Gorgels TG, Waarsing JH, de Wolf A, ten Brink JB, Loves WJ, Bergen AA. Dietary magnesium, not calcium, prevents vascular calcification in a mouse model for pseudoxanthoma elasticum. *J Mol Med (Berl).* 2010; 88(5):467-475.
121. Sherer DW, Singer G, Uribarri J, Phelps RG, Sapadin AN, Freund KB, et al. Oral phosphate binders in the treatment of pseudoxanthoma elasticum. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53(4):610-615.
122. Yoo JY, Blum RR, Singer GK, Stem DK, Emanuel PO, Fuchs W, et al. A randomized controlled trial of oral phosphate binders in the treatment of pseudoxanthoma elasticum. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65(2):341-348.
123. Jansen RS, Kucukosmanoglu A, de Haas M, Sapth S, Otero JA, Hegman IE, et al. *ABCC6* prevents ectopic mineralization seen in pseudoxanthoma elasticum by inducing cellular nucleotide release. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013; 110(50):20206-20211.
124. Boraldi F, Annovi G, Bartolomeo A, Quagliano D. Fibroblasts from patients affected by Pseudoxanthoma elasticum exhibit an altered PPI metabolism and are more responsive to procalcifying stimuli. *J Dermatol Sci.* 2014; 74(1):72-80.
125. Zhou Y, Jiang Q, Takahagi S, Shao C, Uitto J. Premature termination codon read-through in the *ABCC6* gene: potential treatment for pseudoxanthoma elasticum. *J Invest Dermatol.* 2013; 133(12):2672-2677.
126. Jiang Q, Takahagi S, Uitto J. Administration of bone marrow derived mesenchymal stem cells into the liver: Potential to rescue pseudoxanthoma elasticum in a mouse model (*Abcc6(-/-)*). *J Biomed Biotech.* 2012; 2012:818937.
127. Finger RP, Charbel Issa P, Ladewig MS, Götting C, Szliska C, Scholl HP, et al. Pseudoxanthoma Elasticum: Genetics, Clinical Manifestations and Therapeutic Approaches. *Surv Ophthalmol.* 2009; 54(2):272-285.
128. Meislik J, Neldner K, Reeve EB, Ellis PP. Laser treatment in maculopathy of pseudoxanthoma elasticum. *Can J Ophthalmol* 1978;13(3):210-212.
129. Clarkson JG, Altman RD. Angioid streaks. *Surv Ophthalmol.* 1982;26(5):235-246.
130. Deutman AF, Kovács B. Argon laser treatment in complications of angioid streaks. *Am J Ophthalmol.* 1979;88(1):12-17.
131. van Eijk AW, Oosterhuis JA. Krypton laser treatment of neovascularizations in angioid streaks. *Klin Monbi Augenheilkd.* 1987;191(6):443-448.
132. Brancato R, Menchini U, Pece A, Davi G, Capoferri C. Laser treatment of macular subretinal neovascularizations in angioid streaks. *Ophthalmologica.* 1987;195(2):84-87.
133. Gelissen O, Hendrikse F, Deutman AF. A long-term follow-up study of laser coagulation of neovascular membranes in angioid streaks. *Am J Ophthalmol.* 1988;105(3):299-303.
134. Lim JI, Bressler NM, Marsh MJ, Bressler SB. Laser treatment of choroidal neovascularization in patients with angioid streaks. *Am J Ophthalmol.* 1993;116(4):414-423.
135. Pece A, Avanza P, Galli L, Brancato R. Laser photocoagulation of choroidal neovascularization in angioid streaks. *Retina.* 1997;17(1):12-16.
136. Mennel S, Schmidt JC, Meyer CH. Therapeutic strategies in choroidal neovascularizations secondary to angioid streaks. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(3):580-582.

137. Adelberg DA, Del Priore LV, Kaplan HJ. Surgery for subfoveal membranes in myopia, angioid streaks, and other disorders. *Retina*. 1995;15(3):198-205.
138. Eckstein M, Wells JA, Aylward B, Gregor Z. Surgical removal of non-age-related subfoveal choroidal neovascular membranes. *Eye (Lond)*. 1998;12:775-780.
139. Thomas MA, Dickinson JD, Melberg NS, Ibanez HE, Dhaliwal RS. Visual results after surgical removal of subfoveal choroidal neovascular membranes. *Ophthalmology*. 1994;101(8):1384-1396.
140. Ehlers JP, Maldonado R, Sarin N, Toth CA. Treatment of non-age-related macular degeneration submacular diseases with macular translocation surgery. *Retina*. 2011;31(7):1337-1346.
141. Fujii GY, Humayun MS, Pieramici DJ, Schachat AP, Au Eong KG, de Juan E Jr. Initial experience of inferior limited macular translocation for subfoveal choroidal neovascularization resulting from causes other than age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2001; 131(1):90-100.
142. Roth DB, Estafanous M, Lewis H. Macular translocation for subfoveal choroidal neovascularization in angioid streaks. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(3):390-392.
143. Aras C, Baçer T, Yolar M, Yetik H, Artunay O, Guzel H, Ozkan S. Two cases of choroidal neovascularization treated with transpupillary thermotherapy in angioid streaks. *Retina*. 2004;24(5):801-803.
144. Ozdek S, Bozan E, Gurelik G, Hasanreisoglu B. Transpupillary thermotherapy for the treatment of choroidal neovascularization secondary to angioid streaks. *Can J Ophthalmol*. 2007;42(1): 95-100.
145. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1999; 117(10):1329-1345.
146. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization-verteporfin photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(5): 541-560.
147. Bressler NM, Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials- tap report 2. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(2):198-207.
148. Soubrane G, Bressler NM. Treatment of subfoveal choroidal neovascularization in age related macular degeneration: focus on clinical application of verteporfin photodynamic therapy. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(4):483-495.
149. Karacorlu M, Karacorlu S, Ozdemir H, Mat C. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization in patients with angioid streaks. *Am J Ophthalmol*. 2002;134(3):360-366.
150. Shaikh S, Ruby AJ, Williams GA. Photodynamic therapy using verteporfin for choroidal neovascularization in angioid streaks. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(1):1-6.
151. Ladas ID, Georgalas I, Rouvas AA, et al. Photodynamic therapy with verteporfin of choroidal neovascularization in angioid streaks: conventional versus early retreatment. *Eur J Ophthalmol*. 2005;15(1):69-73.
152. Arias L, Pujol O, Rubio M, Caminal J. Long-term results of photodynamic therapy for the treatment of choroidal neovascularization secondary to angioid streaks. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244:753-757.
153. Müller-Velten R, Michels S, Schmidt-Erfurth U, Laqua H. Photodynamische Therapie: erweiterte Indikationen. *Ophthalmologie*. 2003;100:384-390.

154. Menchini U, Virgili G, Introini U, Bandello F, Ambesi-impombato M, Pece A, et al. Outcome of choroidal neovascularization in angioid streaks after photodynamic therapy. *Retina*. 2004;24(5):763-771.
155. Browning AC, Chung AK, Ghanchi F, Harding SP, Musadig M, Talks SJ, et al. Verteporfin photodynamic therapy of choroidal neovascularization in angioid streaks: one-year results of a prospective case series. *Ophthalmology*. 2005;112(7):1227-1231.
156. Heimann H, Gelissen F, Wachtlin J, Wehner A, Vöiker M, Foester MH, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization associated with angioid streaks. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243(11):1115-1123.
157. Schargus M, Guthoff R, Keilhauer C, Schrader WF. Photodynamische Therapie mit Verteporfin bei klassischer chorioidaler Neovaskularisation bei Patienten mit Angioid Streaks. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2006;223(12):987-992.
158. Lee JM, Nam WH, Kim HK. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization in patients with angioid streaks. *Korean J Ophthalmol*. 2007;21(3):142-145.
159. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1897-1908.
160. Tufail A, Patel PJ, Egan C, Hykin P, da Cruz L, Gregor Z, et al. Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study. *BMJ* 2010;340:c2459.
161. Eyetech Study Group. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: phase II study results. *Ophthalmology*. 2003; 110(5):979-986.
162. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006; 113(3):363-372.
163. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006; 335(14):1419-1431.
164. Teixeira A, Moraes N, Farah ME, Bonomo PP. Choroidal neovascularization treated with intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) in angioid streaks. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006;84(6):835-836.
165. Bhatnagar P, Freund KB, Spaide RF, Klancnik JM Jr, Cooney MJ, Ho I, et al. Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in pseudoxanthoma elasticum. *Retina*. 2007;27(7):897-902.
166. Rinaldi M, Dell'Omo R, Romano MR, Chiosi F, Cipollone U, Costagliola C. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization secondary to angioid streaks. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(10):1422-1423.
167. Donati MC, Virgili G, Bini A, Giansanti F, Rapizzi E, Giacomelli G, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for choroidal neovascularization in angioid streaks: a case series. *Ophthalmologica*. 2009;223(1):24-27.
168. Wiegand TW, Rogers AH, McCabe F, Reichel E, Duker JS. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of choroidal neovascularization in patients with angioid streaks. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(1):47-51.
169. Neri P, Salvolini S, Mariotti C, Mercanti L, Celani S, Giovannini A. Long-term control of choroidal neovascularisation secondary to angioid streaks treated with intravitreal bevacizumab (Avastin). *Br J Ophthalmol* 2009;93(2):155-158.
170. Sawa M, Gomi F, Tsujikawa M, Sakaguchi H, Tano Y. Long-term results of intravitreal bevacizumab injection for choroidal neovascularization secondary to angioid streaks. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(4):584-590.

171. Finger RP, Charbel Issa P, Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, Scholl HN. Long-term effectiveness of intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization secondary to angioid streaks in pseudoxanthoma elasticum. *Retina*. 2011;31(7):1268-1278.
172. Sen PR, Rishi P, Sen P, Rishi E, Shroff D. Rapid progression of angioid streaks following intravitreal bevacizumab. *Can J Ophthalmol*. 2009;44(5):e39-e40.
173. Ganssauge M, Wilhelm H, Bartz-Schmidt KU, Aisenbrey S. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NA- AION) after intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for treatment of angioid streaks in pseudoxanthoma elasticum. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009; 247(12):1707-1710.
174. Chang LK, Spaide RF, Brue C, Freund KB, Klancnik JM Jr, Slakter JS. Bevacizumab treatment for subfoveal choroidal neovascularization from causes other than age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2008 Jul; 126(7):941-945.
175. Tilleul J, Mimoun G, Querques G, Puche N, Zerbib J, Lalloum, et al. Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization in angioid streaks: four-year follow-up. *Retina*. 2016;36(3):483-491.
176. Finger RP, Charbel Issa P, Hending D, Scholl HP, Holz FG. Monthly ranibizumab for choroidal neovascularizations secondary to angioid streaks in pseudoxanthoma elasticum: a one-year prospective study. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(4): 695-703.
177. Mimoun G, Tilleul J, Leys A, Coscas G, Soubrane G, Souied EH. Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization in angioid streaks. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(5):692-700.
178. Shah M, Amoaku WM. Intravitreal ranibizumab for the treatment of choroidal neovascularization secondary to angioid streaks. *Eye*. 2012; 26 (9): 1194-1198.
179. González-Gómez A, Morillo MJ, González-Escobar AB, García-Campos JM. Choroidal neovascularization secondary to pseudoxanthoma elasticum treated with ranibizumab: a report of 2 cases. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2012;87(5):153-156.
180. Ladas ID, Kotsolis AI, Ladas DS, Niskopoulou M, Georgalas I, Papakonstantinou D, et al. Intravitreal ranibizumab treatment of macular choroidal neovascularization secondary to angioid streaks: one year results of a prospective study. *Retina*. 2010;30(8):1185-1189.
181. Vaz-Pereira S, Collaço L, De Salvo G, van Zeller P. Intravitreal aflibercept for choroidal neovascularisation in angioid streaks. *Eye (Lond)*. 2015;29(9):1236-1238.
182. Esen E, Sizmaz S, Demircan N. Intravitreal aflibercept for management of subfoveal choroidal neovascularization secondary to angioid streaks. *Indian J ophthalmol*. 2015; 63(7): 616-618.
183. Gliem M, Fimmers R, Müller PL, Brinkmann CK, Finger RP, Hendig D, et al. Choroidal changes associated with Bruch membrane pathology in pseudoxanthoma elasticum. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(1):198-207.
184. Trélohan A, Martin L, Milea D, Bonicel P, Ebran JM. Retinal lesions in pseudoxanthoma elasticum: 51 patients. *J Fr Ophtalmol*. 2011;34(7):456-467.
185. De Zaeytijd J, Vanakker OM, Coucke PJ, De Paepe A, De Laey J-J, Leroy BP. Added value of infrared, red-free and autofluorescence fundus imaging in pseudoxanthoma elasticum. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(4):479-486.
186. Lefthérotis G, Abraham P, Le Corre Y, Le Saux O, Henrion D, Ducluzeau PH, et al. Relationship between ankle brachial index and arterial remodeling in pseudoxanthoma elasticum. *J Vasc Surg*. 2011;54(5):1390-1394.
187. Lefthérotis G, Kauffenstein G, Hamel JF, Abraham P, Le Saux O, Willoteaux S, et al. The contribution of arterial calcification to peripheral arterial disease in pseudoxanthoma elasticum. *PLoS One*. 2014;9(5): e96003.
188. Dabisch-Ruthe M, Brock A, Kuzaj P, Charbel Issa P, Szliska C, Knabbe C, et al. Variants in genes encoding pyrophosphate metabolizing enzymes are associated with Pseudoxanthoma elasticum. *Clin Biochem*. 2014;47(15):60-67.

189. Schoenberger SD, Agarwal A. Geographic chorioretinal atrophy in pseudoxanthoma elasticum. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(4):715-723.
190. Gliem M, Müller PL, Birtel J, Hendig D, Holz FG, Issa PC. Frequency, phenotypic characteristics and progression of atrophy associated with a diseased Bruch's membrane in pseudoxanthoma elasticum. *IOVS.* 2016;57:7-11.
191. Merchant KY, Su D, Park SC, Qayum S, Banik R, Liebmann JM, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of optic nerve head drusen. *Ophthalmology* 2013;120:1409-1414.
192. Casado A, Rebolleda G, Guerrero L, Leal-Fonseca M, Contreras I, Oblanca N, et al. A comparison of false positives in retinal nerve fiber layer, optic nerve head and macular ganglion cell-inner plexiform layer from two spectral-domain optical coherence tomography devices. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014;252(2):321-330.
193. Ellabban AA, Tsujikawa A, Matsumoto A, Ogino K, Hangai M, Ooto S, et al. Macular choroidal thickness and volume in eyes with angioid streaks measured by swept source optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2012; 153:1133-1143.
194. Branchini L, Regatieri C V, Flores-Moreno I, Baumann B, Fujimoto JG, Duker JS. Reproducibility of choroidal thickness measurements across three spectral domain optical coherence tomography systems. *Ophthalmology.* 2012; 119:119-123.
195. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol* 2009;147:811-815.
196. Manjunath V, Taha M, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in normal eyes measured using Cirrus HD optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2010;150(3):325-329.
197. Hirata M, Tsujikawa A, Matsumoto A, Hangai M, Ooto S, Yamashiro K, et al. Macular Choroidal thickness and volumen in normal subjects measured by swept-source optical coherence tomography. *Invest Ophthal and Vis Scien.* 2011;52(8):4971-4978.
198. Ding X, Li J, Zeng J, Ma W, Liu R, Li T, et al. Choroidal thickness in healthy Chinese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(13):9555-9560.
199. Ho J, Branchini L, Regatieri C, Krishnan C, Fujimoto JG, Duker JS. Analysis of normal peripapillary choroidal thickness via spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2011;118(10):2001-2007.
200. Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, Yasuno Y. Choroidal thickness in healthy Japanese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(4):2173-2176.
201. Ouyang Y, Heussen FM, Mokwa N, Walsh AC, Durbin MK, Keane PA et al. Spatial distribution of posterior pole choroidal thickness by spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(9):7019-7026.
202. Agawa T, Miura M, Ikuno Y, Makita S, Fabritius T, Iwasaki T, et al. Choroidal thickness measurement in healthy Japanese subjects by three-dimensional high-penetration optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011; 249(19):1485-1492.
203. Li XQ, Larsen M, Munch IC. Subfoveal choroidal thickness in relation to sex and axial length in 93 Danish university students. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(11):8438-8441.
204. Wolf-Schnurrbusch UE, Ceklic L, Brinkmann CK; Iliev ME, Frey M, Rothenbuehler SP, et al. Macular thickness measurements in healthy eyes using six different optical coherence tomography instruments. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(7):3432-3437.
205. Tan CS, Ouyang Y, Ruiz H, Sadda SR. Diurnal variation of choroidal thickness in normal, healthy subjects measured by spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 5381:261-266.
206. Park J, Lee S, Son Y. Effects of two different doses of intravitreal bevacizumab on subfoveal choroidal thickness and retinal vessel diameter in branch retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol.* 2016;9(7): 999-1005.

207. Tsuiki E, Suzuma K, Ueki R, Maekawa Y, Kitaoka T. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(3):543-547.
208. Yamazaki T, Koizumi H, Yamagishi T, Kinoshita S. Subfoveal choroidal thickness after ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration: 12-month results. *Ophthalmology.* 2012;119(8):1621-1627.
209. Koizumi H, Kano M, Yamamoto A, Saito M, Maruko I, Kawasaki R, et al. Short-term changes in choroidal thickness after aflibercept therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(4):627-633.
210. Ünlü C, Erdogan G, Gunay BO, Kardes E, Akcay BI, Ergin A. Subfoveal choroidal thickness changes after intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-related macular degeneration and diabetic macular edema. *Int Ophthalmol.* 2016; 1-12.
211. Tolentino MJ, McLeod DS, Taomoto M, Otsuji T, Adamis AP, Litty GA. Pathologic features of vascular endothelial growth factor-induced retinopathy in the nonhuman primate. *Am J Ophthalmol.* 2002;133(3):373-385.