

Atrofia óptica y diabetes mellitus

Dres. Raúl Besio*, Estrellita Ugartemendía**, Isaac Kohn***, Amilcar Acuña****, José Grunberg***** y Roberto Quadrelli*****

INTRODUCCION

La asociación de diabetes mellitus (DM) insulino dependiente y atrofia óptica (AO) primaria y progresiva, fue encontrada y descrita por primera vez por Albrecht von Graeffe en 1858 (3,7). En 1938 Wolfram (12) publicó una familia en la cuál DM y AO estaban presentes simultáneamente en cuatro de ocho hermanos. Rose (11) en 1966, Rorsman (10) en 1967 sugirieron que había una relación genética entre los dos. Rose (11) en 1966, Fraser (4) en 1977, expresaron que había una transmisión autosómica recesiva. En la mayoría de los casos, sordera de percepción podía asociarse (6); diabetes insípida puede también estar presente. Hasta 1974 Laffay (7) encontró publicadas 74 observaciones.

Cremers (2) en 1977, revisó 100 casos publicados, presentó tres casos y describió la asociación con dilatación de la vía urinaria. Clínicamente se caracteriza por DM insulino dependiente, AO primaria progresiva y bilateral y sordera de percepción (2,4). La edad de comienzo para la DM es entre 7 y 8 años (límite 2 y 15). El comienzo de la AO es entre 8 y 10 años (límite 4 y 18). La sordera de percepción es posterior. Son hallazgos ocasionales retinitis pigmentaria y alteración a la visión de los colores. Se pueden agregar en etapas tardías, las complicaciones oculares y generales inherentes a la DM. Este síndrome ha sido descrito, relacionado con enfermedades neurológicas tales como ataxia de Friedreichs, síndrome de Refsum, síndrome de Lawrence-Moon-Biedle (1, 4, 5) y asociado a retraso del desarrollo puberal y mental (2). La evolución parece ser hacia la muerte, debido a la gravedad, dificultad en el manejo de la DM y las complicaciones urinarias.

CASOS ESTUDIADOS

Se trata de una familia de padres consanguíneos, en quinta generación (Fig. 1) cuya descendencia viva es de once hijos, habiéndose producido un fallecimiento y dos abortos de embarazos generales. La progenitora tuvo un casamiento previo, con una descendencia de dos hijos sanos. Esta familia fue estudiada con motivo del envío de uno de los niños a nuestro Hospital, con diagnóstico de DM. Las edades varían entre los siete y dieciocho años, nueve del sexo masculino y dos del femenino. (Fig. 2)

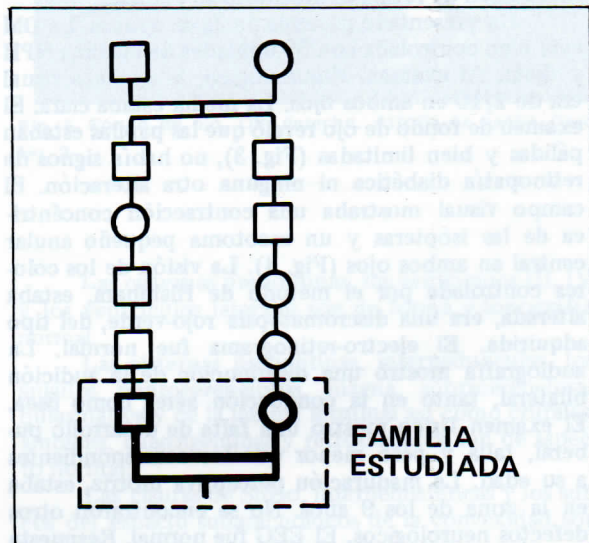


Fig. 1. Genealogía familiar. Consanguinidad en quinta generación.

* Equip. May Méd. Servicio de Oftalmología, H.C.F.F.AA. Prof. Adj. de Oftalmología, Facultad de Medicina.
 ** Tte. 2o Méd. Servicio de Oftalmología, H.C.F.F.AA. Asistente de Oftalmología, Facultad de Medicina.
 *** Tte. Cnel. Méd. Jefe del Servicio de Oftalmología. Prof. Adj. de Oftalmología, Facultad de Medicina.
 **** Equip. Tte. 2o Méd. Dpto. Pediatría, H.C.F.F.AA.

***** Tte. Cnel. Méd. Jefe del Dpto. de Pediatría, H.C.F.F.AA. Prof. Director del Dpto. y Cátedra de Medicina, Facultad de Medicina.

***** Tte. 2o Méd. Dpto. Genética, H.C.F.F.AA. Prof. Agdo. a cargo del Dpto. de Genética, Facultad de Medicina.

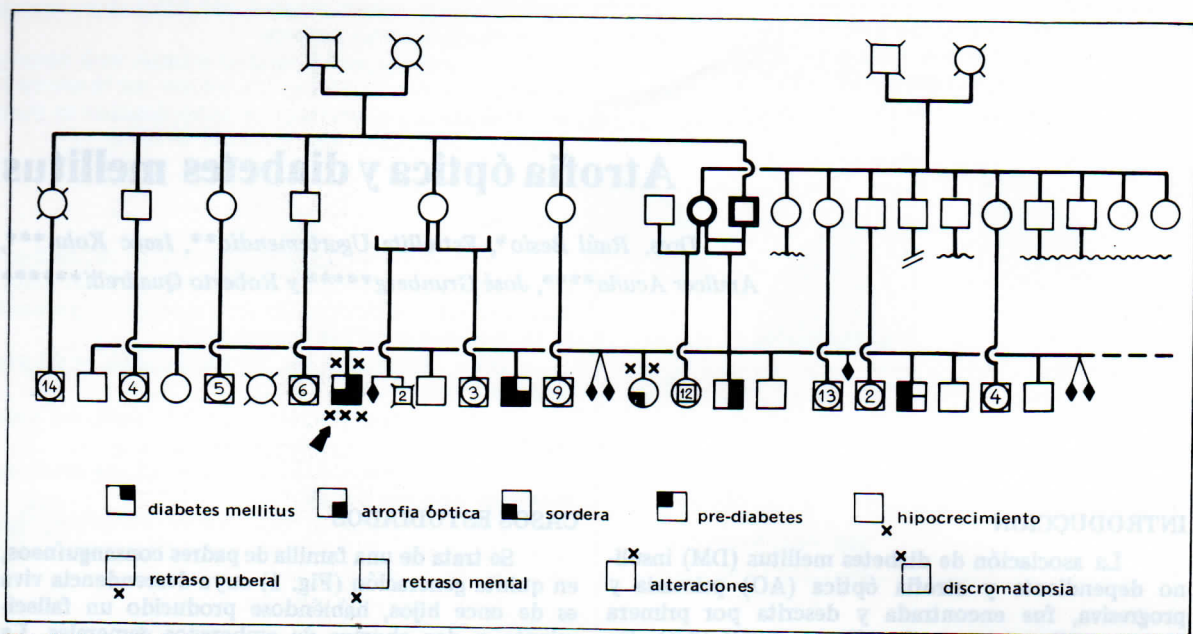


Fig. 2. Genealogía familiar.

CASO No. 1

JCB, paciente masculino de 13 años. Su desarrollo fue normal hasta la edad de 13 años en que, en un examen de rutina se descubrió su diabetes.

Ha presentado glicemia de 3g en ayunas. La DM está bien controlada con 30 unidades de insulina NPH y dieta. Al examen oftalmológico, la agudeza visual era de 2/10 en ambos ojos. La media estaba clara. El examen de fondo de ojo reveló que las papilas estaban pálidas y bien limitadas (Fig. 3), no había signos de retinopatía diabética ni ninguna otra alteración. El campo visual mostraba una contracción concéntrica de las isópteras y un escotoma pequeño anular central en ambos ojos (Fig. 4). La visión de los colores controlada por el método de Hishihara, estaba alterada, era una discromatopsia rojo-verde, del tipo adquirida. El electro-retinograma fue normal. La audiografía mostró una disminución de la audición bilateral, tanto en la conducción aérea como ósea. El examen físico mostró una falta de desarrollo puberal, talla y peso menor que los correspondientes a su edad. La maduración perceptiva motriz, estaba en la zona de los 9 años. No se encontraron otros defectos neurológicos. El EEG fue normal. Respuesta a la pitresina normal. Radiografías de cráneo mostraron un agujero óptico normal. Los estudios de osmolaridad plasmática y urinaria post-tratamiento fueron normales. Urografía de excreción normal.

La tomografía computarizada craneana (Fig. 5) mostró:

Globos oculares, cristalino, vítreo y esclera normales. Los nervios ópticos están afinados, tienen sus bordes irregulares y su densidad está disminuida. La silla turca es de dimensiones normales, las clinoides anterior y posterior, el dorso selar y el tubérculo selar tienen su estructura conservada. La densitome-

tría del contenido selar es la habitual. Los peñascos tienen su estructura conservada, los conductos auditivos internos son normales y simétricos.

El tronco cerebral, los tubérculos cuadrigéminos, el subtálamo, los tálamos ópticos, caudados y lenticulares tienen morfología y densitometría normales.

Los ventrículos III, IV y los ventrículos laterales son de forma y topografía normales.

Las cisternas prepontinas, interpeduncular, de los ángulos pontocerebelosos, magna, supracerebelosa, quiasmática y de la lámina terminal así como crurales, ambiens, cuadrigeminal y retrolámica se ven ensanchadas. Los surcos del espacio subaracnoideo y la cisura interhemisférica están ensanchados en forma bilateral y simétrica. La densitometría del resto del parénquima no muestra alteraciones.

En suma:

- Nervios ópticos de diámetro afinado y densidad disminuida compatible con atrofia.
- Moderada atrofia cerebral cortical bilateral.

CASO No. 2

WHB, 8 años, sexo masculino. Su desarrollo fue normal. En una glicemia de rutina se encontró 2g. La terapia es dieta, no presentando alteraciones diabéticas. El examen oftalmológico mostró una agudeza visual de 6/10 en cada ojo. La media está clara. El examen de fondo de ojo mostró papilas pálidas y bien limitadas (Fig. 6). No habían signos de retinopatía diabética y el fondo de ojo estaba normal. No se pudieron hacer campos visuales ni test de visión de los colores. No tenía alteraciones en la audición. El examen físico mostró talla y físico normales, maduración perceptiva motriz normal. No se encontraron

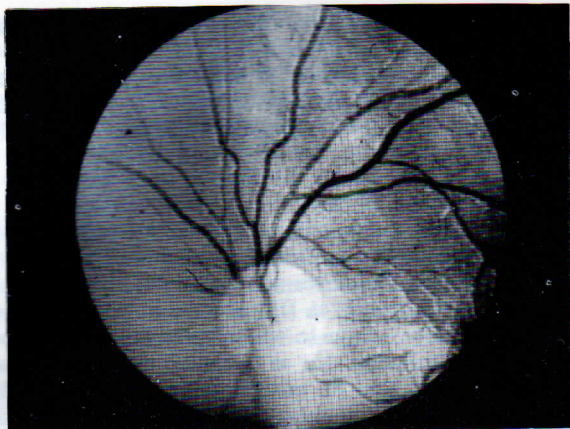


Fig. 3. Fondo de ojo. Ojo izquierdo. Caso No. 1
Atrofia de papila.

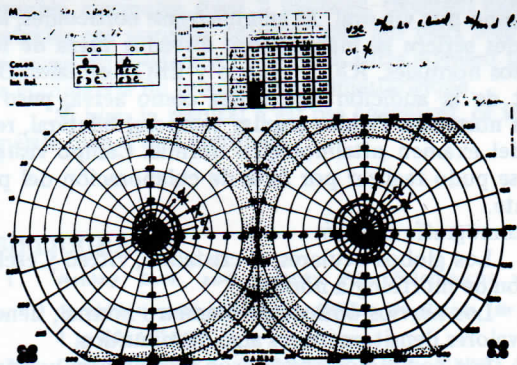


Fig. 4. Campo visual. Caso No. 1



Fig. 5. Tomografía computarizada. Caso No. 1

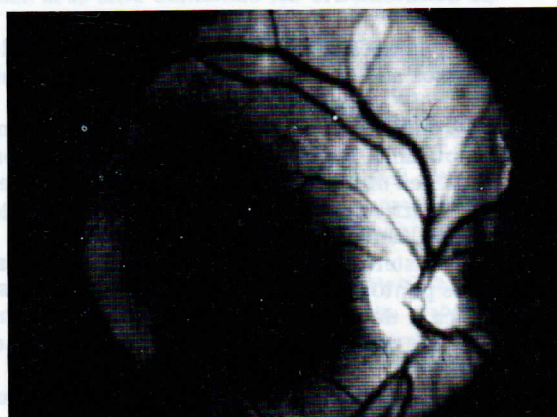


Fig. 6. Fondo de ojo. Ojo derecho. Atrofia de papila. Caso No. 2

otras alteraciones neurológicas. Urografía de excreción S/P.

La tomografía mostró: globos oculares normales, nervios ópticos afinados con bordes irregulares y afinados.

La tomografía computarizada de cráneo mostró: Los globos oculares, cristalino, vítreo y esclera de morfología normal.

Los nervios ópticos de diámetro normal, tienen sus valores densitométricos algo disminuidos.

Los conductos ópticos son de diámetro normal.

La silla turca es de dimensiones normales, las clinoides anterior y posterior, el dorso selar y el tubérculo selar tienen sus estructuras conservadas. La densitometría del contenido selar es la habitual.

Los peñascos tienen su estructura conservada, los conductos auditivos internos son normales y simétricos. El tronco cerebral, los tubérculos cuadrigéminos, el subtálamo, los tálamos ópticos, caudados y lenticular tienen morfología y densitometría normales.

Las cisternas prepontinas, los ventrículos III, IV y los ventrículos laterales son de forma y topografía normal.

Las cisternas prepontinas, interpeduncular, los ángulos pontocerebelosos, magna, supracerebelosa, quiasmática y de la lámina terminal así como crurales, ambiens, cuadrigeminal y retrotalámica son de aspecto normal.

Las cisuras de Silvio, interhemisféricas y los surcos del espacio subaracnoideo de la convexidad son normales.

La densitometría del resto del parénquima cerebral no muestra alteraciones.

En suma:

- Nervios ópticos de diámetro normal y densidad disminuida, compatible con atrofia.
- Tomografía de cráneo normal.

CASO No. 3

JCB, 7 años, sexo masculino. El nivel de azúcar en sangre fue normal, así como el estudio de la curva

sanguínea luego de la administración de hidratos de carbono por vía oral. Al administrarse corticoides, los niveles séricos se mantuvieron elevados fuera de los plazos normales. RX de cráneo y EEG normales. Déficit de la audición tanto ósea como aérea; peso y talla normales. Palidez papilar temporal bilateral, resto del examen oftalmológico normal. Campo visual: no se pudo realizar por falta de colaboración del paciente.

La tomografía mostró:

Los globos oculares, el cristalino, vítreo y esclera son de morfología normal.

Los nervios ópticos de diámetro normal, tienen sus valores densitométricos algo disminuidos.

Los conductos ópticos son de diámetro normal.

La silla turca es de dimensiones normales, las clinoides anterior y posterior, el dorso selar y el tubérculo selar tienen su estructura conservada.

La densitometría del contenido selar es la habitual.

Los peñascos tienen su estructura conservada, los conductos auditivos internos son normales y simétricos.

El tronco cerebral, los tubérculos cuadrigéminos, el subtálamo, los tálamos ópticos, caudado y lenticulares tienen morfología y densitometría normales.

Los ventrículos III, IV y los ventrículos laterales son de forma, tamaño y topografía normales.

Las cisternas prepontinas, interpeduncular, los ángulos pontocerebelosos, magna, supracerebelosa, quiasmática y de la lámina terminal, así como crurales, ambiens, cuadrigeminal y retrotalámica son de aspecto normal.

Las cisuras de Silvio, interhemisféricas y los surcos del espacio subaracnoideo de la convexidad son normales.

La densitometría del resto del parénquima cerebral no muestra alteraciones.

En suma:

- Nervios ópticos de diámetro normal y densidad disminuida, compatible con atrofia.
- Tomografía de cráneo normal.

CASO No. 4

VMB, 11 años, sexo masculino. Su desarrollo fue normal. En un examen de rutina se encontró una glicemia normal, curvas de glicemia normales. El examen oftalmológico mostró una agudeza visual de 10/10. El fondo de ojo normal. No había signos de retinopatía diabética. Campo visual y visión de los colores normal. Déficit de audición tanto para la conducción ósea como la aérea; peso y talla normales. Maduración normal. Estudios de concentración urinaria normal. Urografía de excreción normal. EEG normal. RX de cráneo y agujeros ópticos normales.

CASO No. 5

RMB, 10 años, sexo femenino. Glicemia, curva de glicemia y curva de glicemia sensibilizada normal. Fondo de ojo normal. Campo visual mostró una re-

ducción de las isópteras concéntricas y escotomas. Discromatopsia para rojo y verde. Astigmatismo miópico. Disminución de la audición para los tonos graves, tanto en la conducción ósea como aérea. RX de cráneo y agujeros ópticos normales. EEG S/P.

DISCUSION

Los casos presentados reúnen las condiciones clínicas, como para considerar que estamos en presencia del síndrome anteriormente descrito. En nuestros casos el comienzo de la DM ocurrió entre las edades de 8 y 11 años, como lo encontró la mayoría de los autores consultados. No se encontró en nuestros pacientes ningún tipo de complicación secundaria a la DM (cataratas, retinopatía). La atrofia óptica primaria y progresiva fue encontrada en tres pacientes.

La DM puede dar origen a una variedad de cambios neurológicos y neuropáticos, incluyendo AO, pero no es ese el caso de nuestros pacientes, pues la AO es una rara complicación de la DM que aparece en etapas tardías de su evolución. Las atrofonas ópticas de nuestros pacientes no parecen entrar dentro de las formas hereditarias primarias. La AO no forma parte del síndrome de Leber, porque ésta es una afección que se trasmite en forma recesiva y que comienza en el adulto.

Tampoco parece ser una atrofia óptica infantil del tipo dominante, porque los padres son sanos y está la AO, totalmente desarrollada alrededor de los tres años.

En un solo paciente se practicó un electroretinograma que fue normal, no apareciendo en ningún caso signos oftalmoscópicos de retinitis pigmentaria. En nuestra casuística el déficit auditivo fue encontrado en cinco casos. En uno precedió a la aparición de la DM. No se encontró ningún caso de diabetes insípida. El advenimiento de la tomografía craneana computarizada eficaz para el estudio intracraneano no agresivo, inocuo y anatómicamente exhaustivo, nos hizo aplicarla en busca de una posible etiología degenerativa encefálica para este síndrome.

El caso No. 1 mostró una atrofia encefálica moderada al estudio computarizado, en una clasificación que abarca 4 grados (8) (leve-moderada, marcada, máxima). Los otros no mostraron atrofia encefálica. Tres enfermos mostraron alteraciones del nervio óptico de tipo atrófico como lo describió Cremers (2) en el estudio necróptico de uno de sus pacientes.

Al presentarse solo en un caso (el de mayor edad) la atrofia encefálica, nos planteamos dos posibilidades:

- 1) Que exista previamente con grado mínimo no detectada tomográficamente y se trate de la alteración inicial que de lugar a toda la sintomatología.
- 2) Que sea una manifestación más del síndrome, presente sólo en forma esporádica en algún caso o en los períodos más evolutivos.

La herencia en esta afección es autosómica recesiva. En nuestra serie se confirma, pues de once hermanos, cuatro tienen algunos de los signos del síndrome. El predominio masculino creemos que es debido a que la descendencia es fundamentalmente

de ese sexo. La consanguinidad de los padres parece apoyar lo señalado por autores en cuanto a su importancia, en la aparición del síndrome. La importancia del estudio de estos pacientes radica no sólo en el tratamiento de los miembros afectados sino también en la detección precoz de nuevos casos en los hermanos sanos y la posibilidad de aportar a la familia, un consejo genético que le permita conocer la posibilidad de aparición de la patología en futuros descendientes. Además la aplicación de la tomografía computada, como estudio complementario en la búsqueda etiológica de nuevos signos de este síndrome, abre el camino a nuevas investigaciones.

RESUMEN

Se relató la historia de una familia con varios miembros que desarrollan el síndrome de diabetes mellitus juvenil, atrofia óptica y sordera neurosensorial. Los padres eran consanguíneos, favoreciendo el postulado de un origen genético en la enfermedad, transmitida en forma recesiva autosómica. Nuestro aporte fue realizar tomografía computada en tres pacientes, encontrando en un caso atrofia encefálica que puede ser la causa del síndrome o un signo más dentro del complejo grupo sintomático. Si bien el resultado no es concluyente, esta línea de trabajo merece ser continuada.

SUMMARY

History of a family with several members who develop the syndrome of juvenile diabetes mellitus, optic atrophy and neurosensory deafness.

The parents were consanguineous, which favours the postulate of a genetic origin of the disease, transmitted in a recessive autosomic fashion. Our contribution was the performance of computed tomography in three patients, finding encephalic atrophy in one case which may be the cause of the syndrome or another sign from the complex symptomatic group. Although the result is not conclusive, this work line is worth continuing.

RESUME

Etude à propos d'une famille dont plusieurs de ses membres développent le syndrome du diabète juvénile mellitus, atrophie de la vue et sourdité neurosensorielle. L'intervention de l'hérédité est connue depuis longtemps, étant donné que les parents étaient consanguins, la thèse d'un origine génétique de la maladie, transmise d'une façon récessive autosomique est plus que probable.

Notre contribution fut de pratiquer une tomographie calculée dans 3 malades, trouvant dans un premier cas atrophie encephalique qui peut bien être la cause du syndrome ou bien un autre élément parmi la complexité du groupe symptomatologique.

Si bien le résultat n'est pas concluant, ce travail mérite bien d'être continué.

BIBLIOGRAFIA

1. **Ashley D.W. and Twerdy P.S.** Friedreichs ataxia combined with diabetes mellitus in sisters. *Br Med J* 1: 1418, 1953.
2. **Cremers C.W.R.J., Wijdeveld P.G.A.B., Pinkers A.J.L.** Juvenil diabetes mellitus, optic atrophy, hearing loss, diabetes insipidus, atonia of the urinary tract and bladder and other anomalies (Wolfram Syndrome). *Acta Ped Scan Sun*: 264, 1977.
3. **Duke Elder S.** System of Ophthalmology. Neurophthalmology. Vol. 12 p. 225. Henry Kimpton. London. 1972.
4. **Fraser F., Gunn T.** Diabetes mellitus, diabetes insipidus and optic atrophy. *J Med Genet* 14: 190-193, 1977.
5. **Herman C., Aguilar M.J., Sacks O.W.** Hereditary photomyocionus associated with diabetes mellitus, deafness, nephropathy and cerebral dysfunction. *Neurology* 14: 212, 1964.
6. **Jean R., Bonnet H., Dumas R., Morel G.** Association: diabetes sucré-troubles sensoriels, diabète insipide, chez deux enfants d'une même fratrie. *Rev Pediat* 6 (5): 299, 1970.
7. **Laffay G., Lestradet H.** Diabète juvénile et atrophie optique primitive. *Sem Hosp Paris* 2: 127-140, 1974.
8. La tomografía computada en el diagnóstico de las atrofas cerebrales y cerebelosas. VII Congreso de la Asociación Latinoamericana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear (ALASBIMN). Punta del Este. Uruguay. p. 60. 1979.
9. **Moore J.R.** Juvenil diabetes insipidus and neurological abnormalities. *Proc R Soc Med* 64: 42, 1971.
10. **Rorsman G. and Soderstrom N.** Optic atrophy and juvenil diabetes mellitus with familiar occurrence. *Acta Med Scand* 182: 410-425, 1967.
11. **Rose F., Fraser F., Fridman A., Kohner E.** Association of juvenil diabetes mellitus and optic atrophy. Clinical and genetic aspects. p. 297. Year book of Oph. 1967-68.
12. **Wolfram D.J.** Diabetes mellitus and simple optic atrophy among siblings: report of four cases. *Proc Mayo Clin* 13: 715, 1938.