



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
Curso de Mestrado Integrado em Medicina
Serviço de Oftalmologia do Hospital de Santa Maria

Trabalho Final de Mestrado

Drusen do Disco Óptico

Aluno: Nuno César de Albuquerque Lopes Quintão Barbosa
Número de aluno: 12884
Orientadora: Dr^a Filomena Pinto

2015-2016

Resumo

Este trabalho aborda o tema "Drusen do disco óptico" - DDO. Ocorre em até 2,4% dos indivíduos apesar de muitos não serem identificados clinicamente.

A sua patogênese não se encontra ainda bem esclarecida discutindo-se alguns dos possíveis mecanismos fisiopatológicos. É também abordada a história natural e a clínica dos DDO. Muitas vezes assintomáticos, podem passar despercebidos até que o exame oftalmológico os evidencie, devido ao quadro de instalação lento e progressivo, que pode progredir desprovido de sintomas, mesmo com perda do campo visual - CV. É importante o estabelecimento do diagnóstico diferencial, sobretudo com o papiledema. Vários exames complementares podem ser úteis, nomeadamente a Ecografia, a Angiografia fluoresceínica, a Tomografia computadorizada orbitária, a Ressonância magnética e a Tomografia de coerência óptica - OCT.

Os DDO podem complicar-se com neuropatia óptica isquémica anterior, neovasos subretinianos, oclusões vasculares e corioretinopatia central serosa peripapilar. Por vezes os DDO associam-se a outras patologias como a Retinite Pigmentar, o Pseudoxantoma elástico e estrias angióides ou o síndrome de Alargille. Não existe tratamento para os DDO, devendo no entanto as complicações ser tratadas.

Documenta-se e discute-se o caso clínico de uma doente de 47 anos de idade sob terapêutica com hidroxicloroquina e quadro de pseudopapiledema por DDO.

Abstract

This work addresses the theme Drusen of the optic disc. It occurs in up to 2.4% of the subjects even though many are not recognized clinically.

As its pathogenesis is not yet well understood we discuss some of the possible pathophysiological mechanisms. It is also addressed the natural history and clinics of DDO. Many asymptomatic patients can go unnoticed until eye examination, due to the slow and progressive installation frame, which can pass devoid of symptoms, even with loss of visual field. It is important to establish the differential diagnosis, especially with papilledema. Several complementary exams may be useful, including ultrasound, fluorescein angiography, orbital CT, MRI and OCT.

The DDO can be complicated with anterior ischemic optic neuropathy, subretinal neovascularization, vascular occlusions, central serous peripapillary corioretinopathy. Sometimes DDO are associated with other pathologies such as retinitis pigmentosa, the elastic pseudoxanthoma and angioid streaks or the Alargille syndrome. There is no treatment for DDO, however complications must be approached.

It is documented and discussed the case of a 47 old patient submitted to treatment with hydroxychloroquine and presenting pseudopapilledema due to DDO.

Introdução

A palavra Drusa, de origem germânica, significa uma estrutura cristalina inserida numa rocha¹. A primeira descrição foi feita em 1858, tendo os drusen do disco óptico (DDO) sido descritos como grânulos cristalinos no disco óptico, intra e extracelulares². Têm-se utilizado outros termos para descrever os depósitos no disco óptico, como corpos hialinos ou colóides.

Epidemiologia

Lorentzen verificou uma prevalência de DDO de 3,4 por 1000 indivíduos³. A análise histológica de cadáveres adultos revelou uma incidência superior, de 0,5% a 2,4%, sendo 60% dos DDO de localização profunda^{4,5}. Esta disparidade de prevalências pode ser explicada pelos estudos epidemiológicos terem utilizado a fundoscopia como método diagnóstico, subdiagnosticando os DDO de localização profunda. Os DDO reconhecidos clinicamente têm uma prevalência muito inferior⁶. São bilaterais em 66% a 80% dos casos^{3,7-10}. A prevalência de DDO em indivíduos de raça negra é baixa¹¹. Afectam as mulheres em 61%¹²-71%^{13,14}. Em alguns casos apresentam uma transmissão autossómica dominante.

Fisiopatologia

Foram encontradas¹⁵ alterações displásicas do disco óptico e do seu suprimento sanguíneo que se correlacionam com o surgimento de DDO, pelo que uma possível explicação para o padrão de transmissão dos DDO são estas alterações displásicas que podem levar por sua vez à ocorrência de DDO. Deste modo, uma displasia do disco óptico poderá ser um factor de risco para DDO, não havendo no entanto estudos que o comprovem¹⁶. Outra possível causa tem a ver com as dimensões do disco óptico que constitui por si só um factor de risco para a ocorrência desta patologia. A altura do DDO é correlacionável inversamente com o seu diâmetro¹⁷.

Três factores parecem favorecer a origem axonal dos DDO^{16,18}:

- A localização pré-laminar em que a acumulação intra-axonal de material ocorre sob a forma de “edema” da papila;
- O crescimento gradual durante a acumulação intraplasmática, à qual sucedem a ruptura e a calcificação axonal;
- A semelhança clínica e anatomopatológica com outras patologias cuja patogénese assenta em processos com obstrução do transporte axonal como o papiledema.

Os DDO formam-se caracteristicamente nas papilas de pequenas dimensões, provavelmente devido a:

- Reduzidas dimensões do canal escleral^{19,20} com consequências vasculares ao nível da lâmina crivosa.
 - A papila constitui assim um obstáculo ao fluxo axonal²⁰, originando alterações metabólicas que predispõem à disrupção axonal na região prelaminar^{16,21}. A morte celular permite a passagem dos componentes intracelulares, nomeadamente as mitocôndrias para o espaço extracelular^{6,22}. Como têm elevada afinidade para o cálcio, quando se encontram no meio extracelular—rico em cálcio—acabam por calcificar^{18,22}. O processo de disfunção mitocondrial com deposição proteica associada é comum a várias patologias neurodegenerativas⁶. Os olhos com DDO têm, tal como as doenças neurodegenerativas, agregação proteica e anomalias mitocondriais⁶. A deposição de cálcio é visível ainda dentro das mitocôndrias intracelulares nos axónios intactos. Com a disrupção axonal, o nicho de calcificação expande-se extracelularmente, levando à coalescência de diferentes focos, formando continuamente conglomerados que dão origem aos DDO²³. O próprio crescimento dos DDO limita ainda mais o fluxo axonal, provocando uma compressão directa das fibras prelaminares^{3,24}. Quanto maior a acumulação de material, menor a espessura da camada de fibras nervosas (CFN)⁶.
 - Nem todos os casos de DDO possuem um canal escleral estreito. Nestes, pensa-se que a obstrução ao fluxo resulte de alterações intracelulares^{21,25}.

- A baixa prevalência de DDO em indivíduos de raça negra²⁶ é atribuível ao diâmetro superior da papila^{11,26}.
- Seria espectável que a prevalência em indivíduos hipermetrópicos fosse maior²⁷, no entanto não foi encontrada correlação entre o tamanho da papila e indivíduos com um erro refrativo entre +3 e -3 dioptrias²⁸.
- Alterações vasculares no disco óptico dos indivíduos com DDO, nomeadamente^{18,29}:
 - Ramificações anormais (dilatação venosa, ramificações precoces, cruzamento da linha média de ramos temporais da artéria central da retina, ansas vasculares, shunts entre a circulação superficial e profunda do disco.
 - Artérias cilioretinianas com prevalências até 40%³⁰(versus 15%³¹ na população geral), associadas³² a alterações do desenvolvimento embrionário.
 - Colaterais retino-coroideus venosos. São mais frequentes em doentes com DDO superficiais³³. Tornam-se mais marcados com a idade³⁴. A principal causa de colaterais retino-coroideus venosos é a oclusão da veia central da retina³⁵. Uma possível explicação³⁶ para o surgimento com o crescimento gradual do DDO é este tornar-se gradualmente mais compressivo, levando a pressão venosa a aumentar, à semelhança do que acontece na oclusão venosa, propiciando assim o desenvolvimento de colaterais.
 - Aumento da permeabilidade capilar. Estas alterações poderão permitir a transudação de proteínas plasmáticas que contribuirá para a deposição de materiais extracelulares e consequente desenvolvimento dos DDO.

Histologia

A maioria dos DDO encontram-se localizados anteriormente à lâmina crivosa³⁷ e cerca de 90% encontram-se localizados posteriormente ao plano da abertura da membrana de Bruch³⁸. A maioria são extracelulares. A localização prelaminar pode ser explicada pela estase do fluxo axonal num canal escleral estreito, ainda mais estreitado pelas trabéculas de colagénio da lâmina crivosa³⁹.

Os DDO podem chegar aos 1000 μm de diâmetro^{22,40}. Devido à sua composição cálcica têm uma natureza basofílica, corando positivamente com Von Kossa e com ácido periódico Schiff⁴⁰.

Os cortes axonais transversais dos axónios circundantes têm uma forma irregular (vs oval), com alterações degenerativas e mitocôndrias intra e extracelulares calcificadas. É possível fazer o diagnóstico diferencial com corpos amiláceos, que ao contrário dos DDO, não se encontram calcificados²².

História Natural e Clínica

Apesar de clinicamente se distinguirem DDO superficiais e profundos, a maior parte dos autores^{16,18,21,41} considera que a evolução destes constitui um processo dinâmico. São mais frequentes do lado nasal da papila³⁹. É comum observar-se elevação do disco óptico em crianças, uma vez que prevalecem os DDO profundos, ocultos, conferindo ao DO um aspecto de edema (pseudopapiledema). Com o avanço da idade, a elevação do disco óptico diminui, o mesmo torna-se gradualmente pálido e a CFN vai-se adelgaçando^{1,11}. O tamanho e visibilidade dos DDO aumenta com a idade⁴². No entanto, um estudo de 2013¹⁷ verificou na análise de DDO com recurso ao OCT de domínio espectral (SD-OCT), diferenças entre os DDO superficiais e profundos que podem indicar uma patogénese distinta. Os DDO superficiais apresentam um conteúdo heterogéneo com múltiplos quistos internos, com paredes calcificadas bem definidas enquanto que os DDO profundos apresentaram um conteúdo homogéneo com lobulações e paredes mal definidas. Os diâmetros do disco também revelaram ser maiores nos DDO visíveis que nos profundos. Talvez a própria génese distinta explique a diferença na idade de aparecimento e clínica destas duas entidades, sendo necessários mais estudos para comprovar esta hipótese.

Os DDO podem passar facilmente despercebidos e a maioria dos diagnósticos são feitos quando são realizados exames por outros motivos^{18,20}.

No entanto a alteração dos campos visuais (CVs) acontece em até 75%^{2,41} dos olhos afectados, poupa os 10º centrais⁴³, e é de progressão lenta⁴⁴ o que faz com que estes se degradem sem que o doente se aperceba. Os defeitos dos CVs são geralmente detectáveis na segunda década de vida². São atribuídos geralmente a complicações

vasculares, mas podem ser causados pelo DDO em si. Os DDO superficiais têm maior probabilidade de estarem associados a perda do campo visual⁴⁵.

Os principais defeitos encontrados nos campos visuais são defeitos arqueados, mas também se registam escotomas⁴⁶ no quadrante nasal inferior, assim como alargamento da mancha cega⁴⁷.

Os defeitos dos campos visuais podem aparecer durante a infância⁸, aumentando a prevalência e a extensão com a idade⁴⁴, paralelamente ao aumento do tamanho dos DDO. Desta forma, há uma correlação entre a perda de campos visuais e a idade¹⁶.

A perda de acuidade visual é incomum, estando geralmente preservada^{18,48}. Quando esta é afectada, geralmente não é inferior a 4/10^{3,44}, e quando ocorre, é caracteristicamente precedida por defeitos nos campos visuais^{14,48}, caso contrário deverá ser procurada outra etiologia¹⁸. O diagnóstico diferencial (DD) deverá ser estabelecido com neuropatia óptica isquémica anterior, oclusão vascular retiniana, neovascularização coroideia peripapilar.



Fig. 1 – DDO profundo com elevação do disco e apagamento das margens¹.



Fig. 2 – DDO superficiais, de bordos redondos e irregulares, com reflexo amarelado característico¹.

Diagnóstico

A maioria dos casos de suspeição clínica surge na realização da fundoscopia^{16,42}. O diagnóstico de DDO poderá ser fácil de fazer quando são visíveis corpos hialinos com um brilho amarelado característico na observação do fundo ocular⁹. No entanto nem sempre o diagnóstico é tão evidente (principalmente quando se está na presença de um DDO profundo), e o diagnóstico diferencial com papiledema pode ser muito difícil.

Após suspeição clínica de se estar na presença de um DDO, o diagnóstico é feito com recurso a exames imagiológicos nomeadamente ecografia e tomografia de coerência óptica (OCT)²³.

Fundoscopia

O aspecto dos DDO varia de acordo com o tamanho e a sua localização no tecido papilar.

Drusas profundos

A prevalência relativa é superior em crianças³⁰. A sua presença geralmente não é evidente, estando localizados profundamente na papila, conferindo-lhe uma aparência de edema, com os bordos mal definidos e elevados^{8,30} e ausência de escavação fisiológica^{18,30}.

Drusas superficiais

É rara a ocorrência em idade infantil^{17,30,42}. À medida que aumentam de volume, provocam inicialmente um abaulamento da superfície papilar, e vão gradualmente emergir na mesma, geralmente durante a adolescência. É nestes DDO que se manifestam mais defeitos visuais, especialmente os mais proeminentes¹³. Desta forma, à medida que o volume vai aumentando, a sua identificação na fundoscopia torna-se mais fácil. Apresentam-se como depósitos grumosos, irregulares e brilhantes mais frequentemente localizados na metade nasal do disco óptico³⁹. Sob luz azul, visualizam-se massas hialinas que exibem hiperfluorescência nodular.

Podem ser encontradas alterações vasculares, bem como outros sinais, enumerados na tabela 2. No entanto estes sinais não são patognomónicos e por vezes é, como já referido, difícil o diagnóstico diferencial com papiledema apenas com a utilização da fundoscopia, o que justifica por vezes a necessidade de utilizar exames complementares de diagnóstico para exclusão de patologia intracraniana.

Exames complementares de Diagnóstico

Quando há suspeição clínica de DDO, os exames complementares de diagnóstico (ECD) podem auxiliar na confirmação diagnóstica e no diagnóstico diferencial.

Ecografia

A ecografia permite detectar os DDO como interfaces nodulares muito reflectivas com sombra ecogénica^{16,42}. Devido à presença de cálcio nos DDO, é possível identificá-los mesmo com baixo ganho, mesmo em profundidade^{9,22,49}.

É um exame estrutural não invasivo, pouco dispendioso e muito informativo. É mais sensível que a angiografia fluoresceínica (AF) ou que a tomografia computadorizada (TC), permitindo a detecção no dobro dos casos⁹. A detecção de pequenos DDO é operador dependente, mas é considerado o método mais eficaz e o *gold standard* na detecção dos DDO^{9,18,41,42}. Apresenta também uma boa especificidade, havendo baixo risco de falsos positivos⁹.

Angiografia Fluoresceínica

A angiografia fluoresceínica apresenta uma sensibilidade superior à fundoscopia mas inferior à ecografia⁹. Os DDO apresentam uma hiperfluorescência bem definida e heterogénea, mais marcada na fase tardia^{11,14}.

A indicação mais importante para a realização da Angiografia Fluoresceínica diz respeito à detecção e vigilância das complicações, nomeadamente a ocorrência de membrana neovascular coroideia (MNC)⁴².

Tomografia Computorizada Orbitária

A componente cálcica dos DDO confere-lhes características de hiperdensidade, apresentando-se assim como pontos brilhantes^{42,50}. Tem uma sensibilidade superior à fundoscopia⁴² mas inferior à ecografia⁹ uma vez que os cortes de 1,5 mm poderão não interceptar os DDO de pequenas dimensões. É um exame de maior custo e menor disponibilidade, o que não o torna um bom exame diagnóstico de 1ª linha. Pode ser útil para a detecção dos DDO superficiais e/ou exclusão de um diagnóstico de massa intracraniana⁹.

Ressonância Magnética

Este exame não permite a detecção de DDO, pelo que não deverá ser utilizado, no entanto é mais sensível do que a tomografia na detecção de lesões intracranianas, pelo que poderá ter indicação na dúvida diagnóstica com papiledema.

Tomografia de Coerência Óptica (OCT)

A definição estrutural e anatómica das imagens obtidas por OCT ultrapassa largamente a dos outros exames complementares.

O OCT permite obter imagens de alta resolução (5 µm), com os aparelhos mais recentes de domínio espectral a alcançarem o detalhe histopatológico dos tecidos analisados⁵¹. O recurso ao modo “enhanced depth imaging” (EDI-OCT) permite obter imagens detalhadas de estruturas mais profundas, nomeadamente da coroideia e do DO até à lâmina crivosa. Para a visualização e estudo dos DDO, é um exame com características que superam a ecografia (elevada resolução axial, mesmo em profundidade) ou a microscopia confocal (esta última com baixa penetração tecidual)¹⁵.

Os DDO aparentam no SD-OCT uma imagem hiporreflectiva, com elevada reflectância nas faces anterior e posterior⁵². São visíveis também pequenas bandas hiperreflectivas^{6,23}, que análises de microscopia electrónica indicam poderem tratar-se de agregados de mitocôndrias calcificadas⁶. Em fases precoces da doença apenas estas bandas hiperreflectivas são visíveis³⁷.

É também visível a elevação da superfície do disco óptico. Quanto maior a área do disco óptico ocupada pelo DDO, maiores serão as anomalias da CFN⁶.

O OCT permite uma detecção precoce do adelgaçamento da CFN, tradutora de perda axonal, que está associada aos DDO⁴⁴.

A CFN peripapilar está geralmente mais afectada na porção nasal, o que corresponde à localização de maior incidência dos DDO. A diminuição da espessura desta camada pode-se associar a alterações dos campos visuais⁴¹.

Diagnóstico Diferencial

Papiledema

Vários quadros clínicos podem simular o papiledema (tabela 1), e entre eles destaca-se no âmbito deste trabalho o DDO, e como o distinguir de um verdadeiro papiledema (tabela 2) através da fundoscopia. Uma vez que a apresentação clínica pode ser semelhante a distinção é importante uma vez que os DDO têm geralmente um prognóstico benigno.

O edema papilar crónico também pode conduzir à deposição de material axoplásmico (eventualmente calcificado) morfológicamente semelhante aos DDO. São os chamados Pseudo-drusa, tornando-se difícil nestes casos, o diagnóstico diferencial entre edema da papila, DDO, pseudodrusa e pseudoedema.

Estão descritos vários casos clínicos⁴⁸ onde a deterioração do campo visual e da acuidade visual foram erradamente atribuídos aos DDO. Se o quadro neurológico não for característico e não houver forte suspeita clínica, o diagnóstico correcto de tumor intracraniano poderá ser tardio.

O SD-OCT constitui um exame importante no DD do papiledema/ DDO por estas duas entidades apresentarem características distintas:

- A camada de fibras nervosas (CFN), camada de células ganglionares (CCG), camada plexiforme externa (CPE) e interna (CPI), encontram-se espessadas nos doentes com papiledema^{53,54}.
- Nos DDO, o epitélio pigmentado da retina (EPR) a CFN e a CPI encontram-se adelgaçados, mas a CCG e a CPE encontram-se espessadas⁵³.
- As alterações nos doentes com DDO são mais evidentes no quadrante nasal inferior⁵⁴.

Apesar da maioria dos estudos indicarem a vantagem do OCT no diagnóstico diferencial destas duas entidades, na dúvida deverá ser feita sempre uma avaliação neurooftalmológica com recurso a exames de neuroimagem⁵⁵.

Causas de Pseudo-Edema
Variantes morfológicas do disco óptico (Alta hipermetropia ou <i>crowded disc</i>)
Drusa do disco óptico
Fibras mielinizadas
Hipoplasia do nervo óptico
Neuropatia hereditária de Leber

Tabela 1 – Causas de pseudo-edema da papila¹.

Papiledema	Pseudopapiledema por DDO profundos
Vasos do disco obscurecidos nas suas margens	Vasos visíveis nas margens do disco
Elevação estende-se para a retina peripapilar	Elevação localizada do disco
Fibras nervosas peripapilares acinzentadas	Fibras nervosas preservadas
Congestão venosa presente	Congestão venosa ausente
Exsudados presentes	Exsudados ausentes
Perda de escavação nos estadios moderados a graves	Disco pequeno sem escavação
Configuração dos vasos do disco sem alterações	Ramificação precoce e aumento dos vasos retinianos
Ausência de reflexo luminoso peripapilar	Presença de reflexo luminoso peripapilar
Sem pulsação venosa espontânea	Com ou sem pulsação venosa espontânea

Tabela 2 – Diagnóstico diferencial entre papiledema e pseudo-edema^{1,2}.

Hamartomas na esclerose tuberosa

Granuloma calcificado do disco óptico

Lesão vascular

Complicações

A ocorrência de DDO está associada a alterações vasculares, no entanto a maioria não origina alterações da acuidade visual.

Neuropatia óptica isquêmica anterior

A principal causa de perda visual no DDO é a neuropatia óptica isquêmica anterior³. Pode ocorrer de forma súbita ou como episódios sucessivos de perda visual ao longo dos anos². Os DDO comprometem a circulação peripapilar, causando isquémia⁴¹. Ao contrário do que acontece na neuropatia óptica isquêmica mais comum, os doentes com complicação resultante da compressão dos DDO, são frequentemente de uma faixa etária mais jovem (com menos de 30 anos) e sem factores de risco cardiovascular⁴⁸.

Neovascularização Subretiniana

A isquémia que resulta da compressão e a eventual ruptura da membrana de Bruch, estimulam a neovascularização^{41,56}. A neovascularização surge mais frequentemente perto do disco, podendo estender-se para a mácula¹⁸ (o envolvimento macular primário é incomum). A ocorrência de hemorragias pode originar sintomatologia, mas tem um bom prognóstico⁵⁷.

Oclusão da Veia Central da Retina

À medida que a veia central da retina atravessa a lâmina crivosa, vai-se estreitando. Qualquer condição que propicie um maior estreitamento da mesma vai predispor para a ocorrência de uma oclusão⁵⁸. A própria vascularização anómala do disco óptico anteriormente descrita ou a compressão dos vasos prelaminares pelos DDO pode também propiciar a ocorrência de oclusões vasculares pela turbulência hemodinâmica criada²,

Oclusão da Artéria Central da Retina

A patogénese desta complicação poderá ser semelhante à da oclusão da veia central da retina já descrita. Apesar de estar associada ao DDO, pensa-se que não resulta apenas do DDO, estando geralmente associada a outros factores de risco como enxaquecas⁵⁹, contraceptivos⁵⁹, hipertensão sistémica, defeitos atrioseptais e elevada altitude⁶⁰.

Hemorragia Retiniana

A hemorragia retiniana pode estar limitada aos bordos do disco, estando descritos 3 tipos de hemorragia²:

- Em chama de vela^{14,61} – limitadas á superfície do disco, de pequenas dimensões.
- Hemorragias do disco óptico superficiais. – têm geralmente um tom vermelho escuro. Localizam-se anteriormente ao epitélio pigmentado^{14,61}. Podem ser recorrentes e podem provocar um hemovítreo.
- Hemorragias papilares/peripapilares profundas^{2,14} – a complicação hemorrágica mais frequente.

A maioria destas hemorragias são achados do exame objectivo sem repercussão na acuidade visual. Raramente podem afectar a mácula¹⁴. Quando a visão é afectada, é mais comum ser uma afecção apenas transitória. A recuperação da visão acompanha a reabsorção da hemorragia⁶¹, que pode demorar vários meses, de acordo com a localização e extensão hemorrágicas.

Várias hipóteses pretendem explicar a sua etiologia:

- Erosão vascular por crescimento do DDO, eventualmente por bordos afiados e calcificados^{34,61}
- Congestão e estase venosa ou comunicação venosa retinociliar^{34,61}
- Isquémia^{58,61}
- A neovascularização resultante da isquémia pode por si mesma originar hemorragias peripapilares profundas⁶².

Corioretinopatia Central Serosa Peripapilar

Foi descrita²⁰ uma forma de descolamento seroso do neuroepitélio de características semelhantes às da corioretinopatia central serosa e que também parece ocorrer por uma anomalia da área peripapilar associada a uma hiperpermeabilidade focal sendo uma causa potencial de perda aguda de visão nestes doentes. A retinopatia do DDO pode alternar entre este tipo de retinopatia ou a retinopatia hemorrágica mais clássica⁶¹.

Associação do DDO com outras doenças Oculares/ Sistémicas

Retinite Pigmentar

A incidência de Retinite Pigmentar (RP) em doentes com DDO varia entre os 1,4%³ e os 6,7%⁴. A incidência de DDO em doentes com RP chega aos 10%²⁵.

A fundoscopia do DDO nestes casos mostra frequentemente um disco de dimensões regulares⁶³, não elevado²¹ e com aparência de “amora” semelhante aos hamartomas⁶³.

Pseudoxantoma Elástico e Estrias Angióides

Apesar de ser uma doença rara que afecta 1 em 160.000 indivíduos⁶⁴, quando avaliado em doentes com DDO chega aos 3,6%. As estrias angióides afectam 1 em 80.000 indivíduos⁶⁵ mas encontram-se em 85% dos doentes com Pseudoxantoma Elástico⁶⁶. Os doentes com estrias angióides apresentam comncomitantemente DDO em até 21,6%⁶⁷ dos casos.

Síndrome de Alagille

O DDO associa-se frequentemente com o Síndrome de Alagille (displasia artério-hepática com icterícia neonatal e outras malformações)⁶⁸.

Tratamento

Não existe actualmente nenhum tratamento para os DDO em si, ou para a perda de visão progressiva que estes podem originar⁶⁹, mas estes deverão ser vigiados pois as complicações deverão ser tratadas como seriam se o doente não tivesse DDO.

Após a instalação de defeitos dos campos visuais, a tonometria e perimetria regulares são mandatórias¹⁸, pois as fibras ópticas encontram-se fragilizadas e assim mais sensíveis a uma pressão intraocular aumentada ou mesmo normal.

Doentes com DDO e glaucoma têm dificuldades acrescidas pois o controlo da escavação do disco óptico e a avaliação dos campos visuais pode estar comprometida. Por este motivo, estes doentes necessitam de uma vigilância mais cuidada.

Caso haja comprometimento severo da camada das fibras nervosas¹⁸, a diminuição da pressão intra ocular deverá ser ponderada, uma vez que as vantagens de diminuir a lesão neurológica poderão justificar os efeitos adversos da terapêutica antiglaucomatosa.

A neovascularização pode ser tratada com fotocoagulação (contraindicado na localização subfoveal), terapia fotodinâmica (Verteporfina)⁷⁰, ou terapêutica antiangiogénica (Ranibizumab, Bevacizumab ou Aflibercept), que é actualmente a terapêutica de escolha da DMI^{41,42,70}. A combinação de terapêutica fotodinâmica com terapêutica antiangiogénica é uma opção⁷⁰.

Prognóstico

A neuropatia dos DDO é uma patologia sem cura, na maioria dos casos assintomática. Podem ocorrer episódios transitórios de diminuição da acuidade visual, estando esta geralmente preservada. As alterações dos campos visuais estão presentes em até 75% dos casos, são irreversíveis e, devido à sua progressão lenta, são geralmente assintomáticas. É importante diagnosticar e tratar precocemente eventuais complicações. Os DDO tornam o nervo óptico mais susceptível a lesões por outras doenças como a neuropatia óptica isquémica, o glaucoma e a hipertensão intracraniana⁷¹.

Caso Clínico

Doente do sexo feminino, caucasiana, 47 anos de idade, natural de Lisboa, doméstica.

Em Outubro de 2008 foi referenciada à consulta de Oftalmologia por apresentar antecedentes de Lupus Eritematoso Sistémico (LES), diagnosticado aos 18 anos de idade, estando medicada desde 2005 com Hidroxicloroquina na dose de 400 mg/dia.

No exame oftalmológico então realizado apresentava: Teste de Shirmer aos 3 minutos de 10 mm no OD e 10 mm no OE; Melhor Acuidade Visual Corrigida (MAVC) igual á unidade em ambos os olhos; Pressão Intraocular (PIO) medida por tonometria de aplanção normal em ambos os olhos (12 mmHg); Segmento Anterior (SA) e Segmento Posterior (SP) do Globo Ocular (GO), avaliados por Biomicroscopia, sem alterações em ambos os olhos. Na sequência da consulta foi realizada avaliação dos Campos Visuais (CV) por Perimetria Estática Computorizada (PEC) e aconselhada a descontinuação da terapêutica com Hidroxicloroquina por alterações a nível do CV.

Em Junho de 2015 por agravamento das queixas sistémicas de xerostomia e cutâneas, reiniciou o tratamento com Hidroxicloroquina na dose de 200 mg/dia e foi novamente referenciada à Consulta de Oftalmologia. Subjetivamente, não referia queixas oftalmológicas, nomeadamente baixa da acuidade visual (BAV), miodesopsias ou metamorfopsias, alteração do CV, dor ocular, fotofobia ou cefaleias. Ao exame objectivo apresentava: MAVC igual á unidade em ambos os olhos; PIO medida por tonometria de aplanção, normal em ambos os olhos (14 mmHg); Segmento Anterior do Globo Ocular sem alterações em ambos os olhos; Fundoscopia mostrou em ambos os olhos, meios transparentes, normal vascularização retiniana, reflexo foveolar presente; discos oticos com coloração normal, mas com bordos mal definidos e elevados, pulso venoso presente e sem outros sinais patológicos, nomeadamente engurgitamento ou anomalias vasculares, hemorragias ou exsudados peripapilares. Para estudo da alteração presente a nível dos discos oticos e diagnóstico diferencial entre Papiledema/Pseudopapiledema foram realizados os seguintes exames:

PEC com boa fiabilidade, não mostrou alterações da sensibilidade retiniana nos pontos estudados, nem aumento da mancha cega (figuras 3 e 4).

Ecografia oftálmica identificou interface nodular, hiperrefletiva a nível da papila de ambos os olhos, sem outras alterações a nível da estrutura do SP do GO (figura 5).

OCT da CFN com EDI não mostrou alterações a nível do OE, mas identificou uma diminuição da espessura da CFN nasal superior no OD (figura 6).

Autofluorescência do DO com EDI evidenciou nódulos hiperautofluorescentes predominantemente no OD, ocupando a metade nasal do OD (figura 7). AFF macular não revelou alterações sugestivas de maculopatia dos antipalúdicos de síntese.

OCT com EDI e AFF do DO identificou lesões nodulares hiporrefletivas, mas com limites hiperrefletivos, localizadas anteriormente à lamina crivosa e que no exame com Autofluorescência se mostravam hiperautofluorescentes (figura 8).

Perante o quadro clínico e exames auxiliares de diagnóstico foi colocado o diagnóstico de Pseudopapiledema por Drusen do Disco Óptico e aconselhada observação anual em Consulta de Oftalmologia, uma vez que poderiam surgir complicações retinianas ou neuronais associadas aos DDO, assim como o tratamento prolongado com Hidroxicloroquina poderia condicionar o aparecimento de maculopatia.

Discussão

O caso clínico apresentado refere-se a uma doente do sexo feminino com Lupus Eritematoso Sistémico, sob terapêutica com Hidroxicloroquina e com um quadro de Pseudoedema da Papila, cuja causa mais frequente são os DDO, que por sua vez são mais prevalentes em mulheres^{12,13,14}.

As alterações campimétricas referidas, mas não descritas em 2008 (cujo exame não tivemos acesso) e que conduziram à suspensão do tratamento com Hidroxicloroquina, não estavam presentes nos CV posteriormente realizados, pelo que não foram consideradas importantes no seguimento desta doente, quer do ponto de vista da possível patologia macular quer em relação aos DDO.

As alterações presentes na fundoscopia, nomeadamente os discos óticos com bordos mal definidos e elevados apontam para DDO profundos^{8,30}, cuja prevalência relativa é superior em crianças mas também se pode manifestar na idade adulta. A presença de pulsação venosa espontânea não confirma estarmos na presença de um DDO, mas ajuda a descartar a hipótese de estarmos na presença de um verdadeiro Papiledema, no qual há frequentemente ausência de pulsação venosa espontânea^{1,2}.

Apesar do diagnóstico diferencial do DDO profundo ser mais difícil (quando comparado com o DDO superficial) apenas com recurso à fundoscopia, a utilização de meios complementares de diagnóstico ajuda a clarificar o diagnóstico, em relação à caracterização e localização dos DDO, mas sobretudo na exclusão de um verdadeiro Papiledema.

A ecografia oftálmica identificou uma interface nodular e hiperrefletiva, típica dos DDO^{16,42}. A capacidade de detecção ecográfica deve-se à presença de cálcio nos DDO que permite a detecção dos DDO, inclusive os profundos⁹.

O OCT com EDI permitiu a identificação de lesões nodulares hiporrefletivas, mas com limites hiperrefletivos, de localização pré-papilar. Esta hiporreflectância nodular com hiperreflectância nas faces anterior e posterior é também sugestiva da presença de um DDO⁵². O OCT da CFN identificou diminuição da sua espessura no quadrante temporal superior do OD. A diminuição da espessura desta camada pode-se associar a alterações dos campos visuais⁴¹. O crescimento dos DDO provoca uma compressão directa da CFN, que predispõe a uma menor espessura da CFN. A diminuição da CFN encontrada na doente irá traduzir-se, com a progressão da lesão, num maior comprometimento do CV. Pelo contrário, no Papiledema e

Pseudopapiledema por Hipertensão Intracraniana observa-se numa fase inicial um aumento muito marcado da espessura da CFN.

A Hidroxicloroquina pode originar uma maculopatia bilateral, que consiste na formação de um anel pigmentado na mácula, que poupa a fóvea (maculopatia em olho de boi). São identificáveis escotomas anulares paracentrais na PEC, adelgaçamento parafoveal da retina com manutenção da espessura central da fovea no SD-OCT. Na AFF, são visíveis alterações precoces em anel pericentral hiperautofluorescente, evoluindo depois em fases mais avançadas para hipoautofluorescência por atrofia do epitélio pigmentar. O ERG multifocal mostra uma depressão das respostas paracentrais⁷². No entanto, apenas ao fim de vários anos de tratamento com doses altas (superiores a 6,5 mg/Kg/dia, dose cumulativa superior a 1000 g) é que estas costumam ocorrer, pelo que actualmente não existe contra-indicação oftalmológica para a continuação do tratamento com plaquinol. É aconselhada a realização de exames oftalmológicos prévios ao início do tratamento e de rotina a partir dos 5 anos de medicação, ou antes na presença de factores de risco sistémicos (insuficiência renal ou hepática), ou oftalmológicos (no caso da maculopatia pré-existente). A presença de uma perimetria com alterações não é indicação para a suspensão do tratamento, sendo necessária a realização de exames objectivos estruturais (ERG multifocal/OCT com AFF) para objectivar a maculopatia atribuível à mesma, justificando-se nesse caso a sua suspensão⁷².

Em relação aos DDO, não existe actualmente nenhum tratamento. No caso desta doente, a manutenção da AV, sem alteração dos CVs, a ausência de hemorragias ou alterações vasculares excluem a presença de disfunção visual de momento, mas não excluem a probabilidade de ocorrer no futuro. O facto de o OCT do DO evidenciar uma diminuição da espessura da CFN no OD é já sinal de perda axonal, ainda sem tradução campimétrica. Após a instalação de defeitos dos campos visuais, a tonometria e perimetria regulares são mandatórias¹⁸, devido á maior susceptibilidade da CFN ao aumento da PIO.

Nesta doente é também fundamental vigiar o surgimento de eventual maculopatia devido à hidroxicloroquina prescrita. Os DDO tornam o nervo óptico mais susceptível a lesões por outras doenças como a neuropatia óptica isquémica, o glaucoma e a hipertensão intracraniana⁷¹. Justifica-se por todos estes motivos o seguimento anual desta doente.

Anexo: exames realizados pela doente

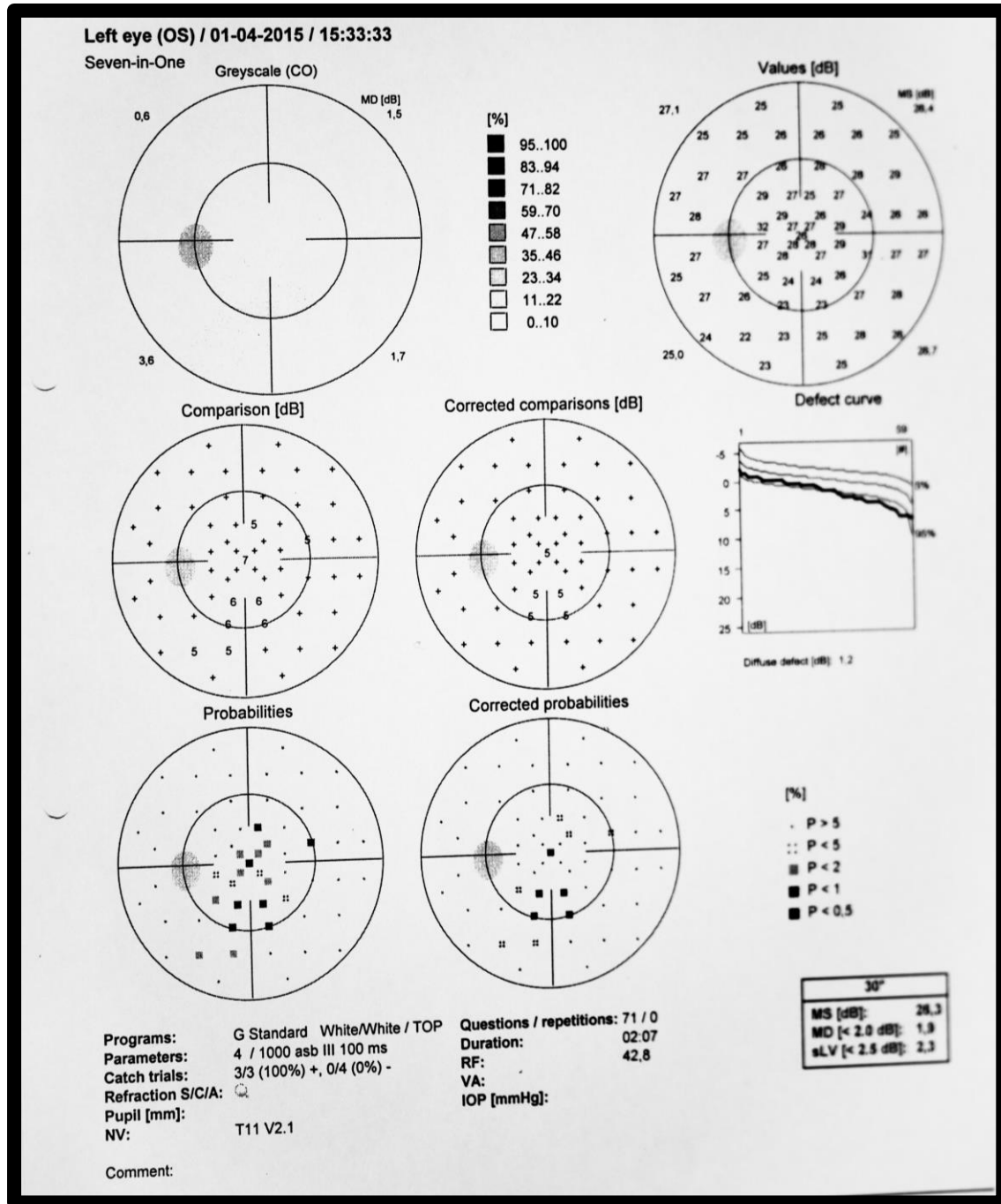


Fig. 3. PEC do OE, não mostrou alterações da sensibilidade retiniana nos pontos estudados, nem aumento da mancha cega.

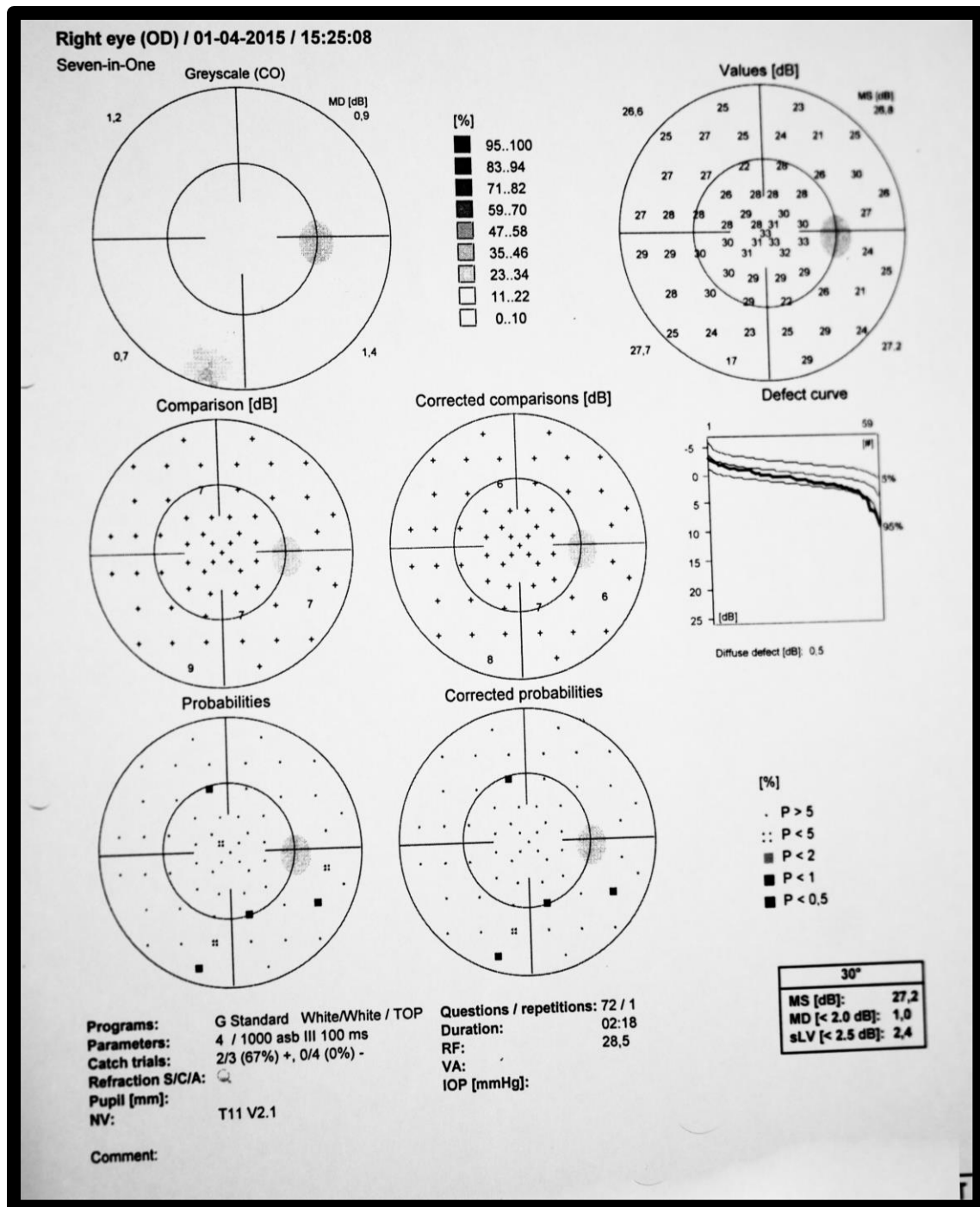


Fig. 4. PEC do OD, não mostrou alterações da sensibilidade retiniana nos pontos estudados, nem aumento da mancha cega.

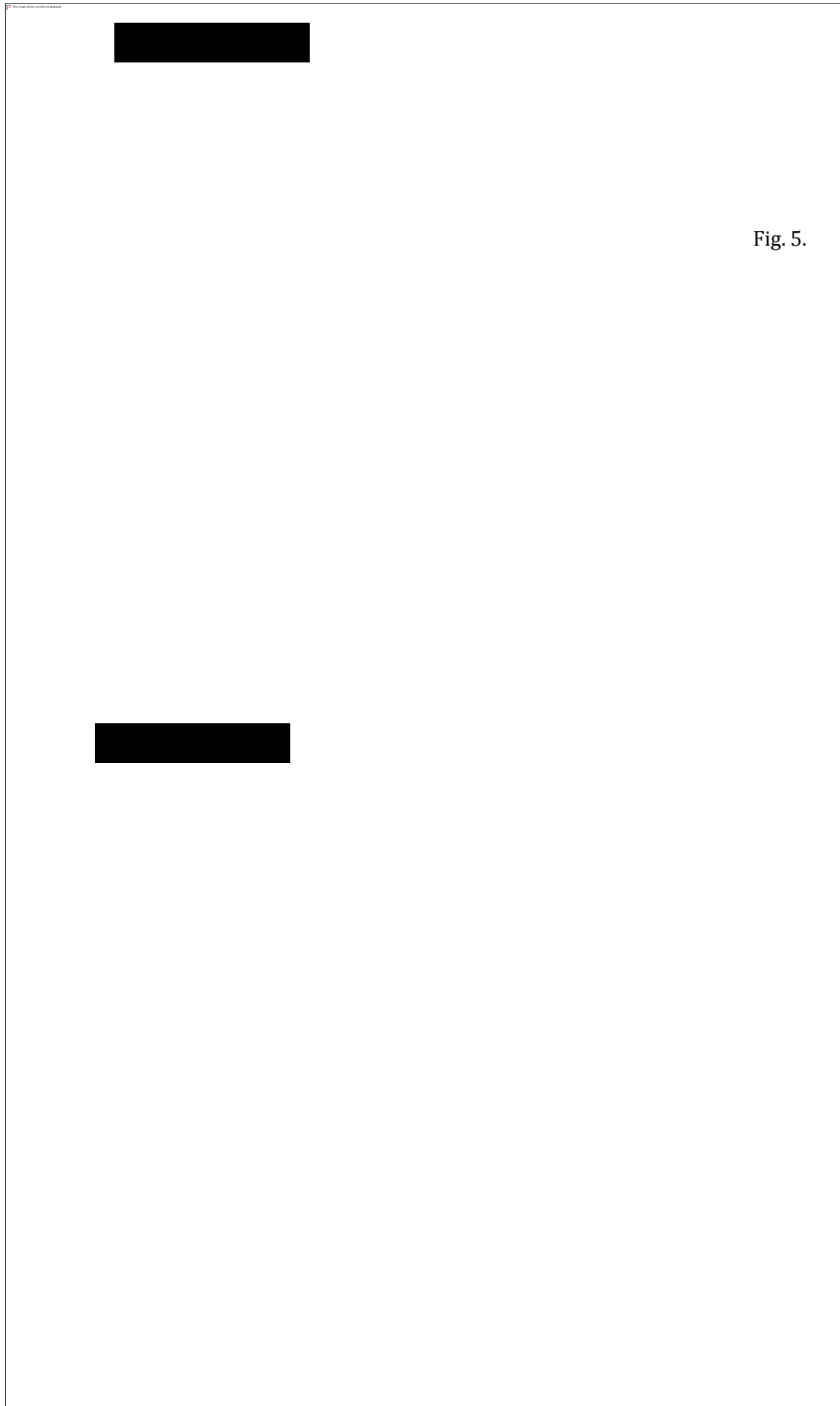


Fig. 5 - Ecografia oftálmica identificou interface nodular, hiperrefletiva a nível da papila de ambos os olhos. Sem outras alterações a nível da estrutura do GO.

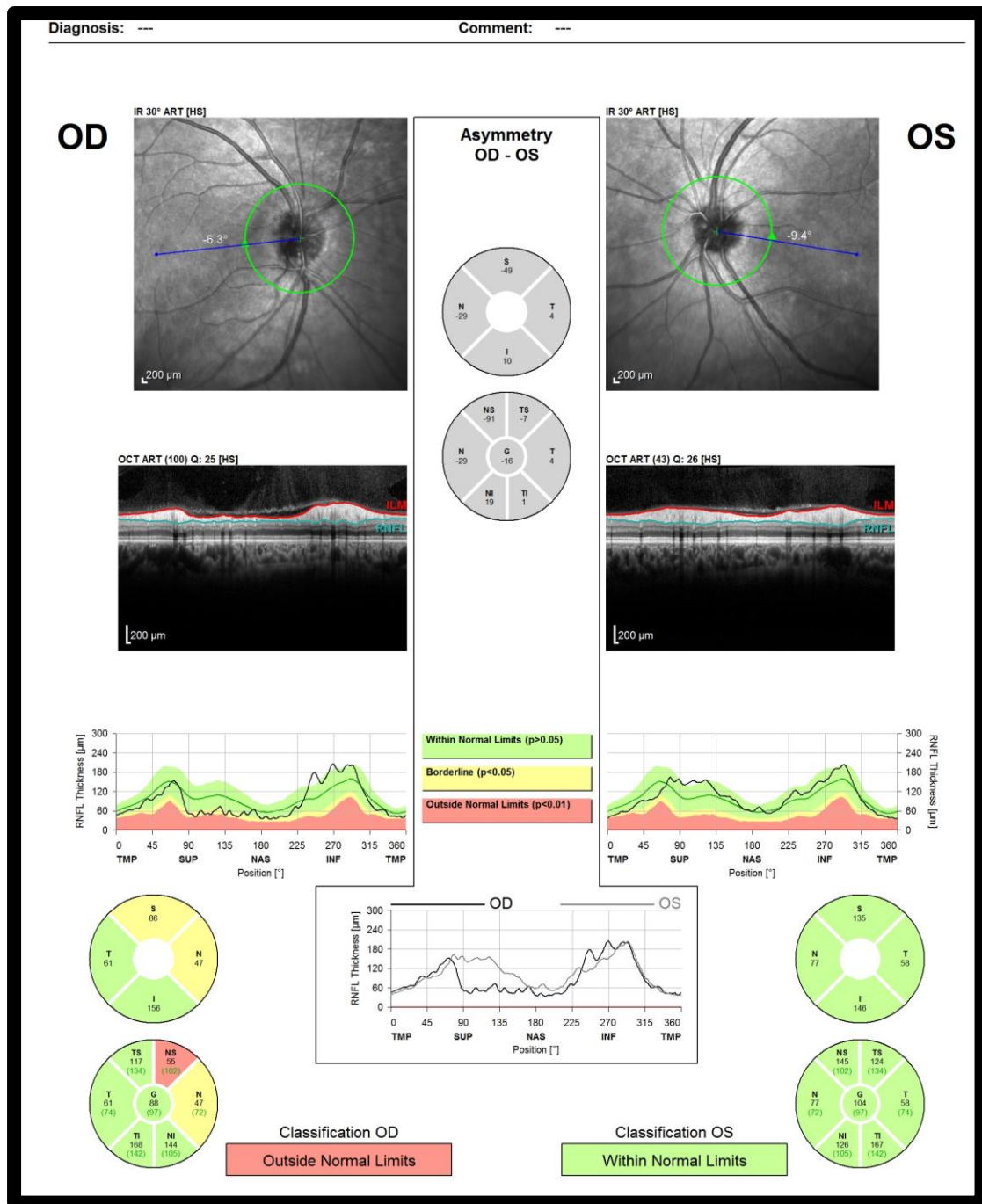


Fig. 6. OCT da CFN com EDI não mostrou alterações a nível do OE, mas identificou uma diminuição da espessura da CFN nasal superior no OD.

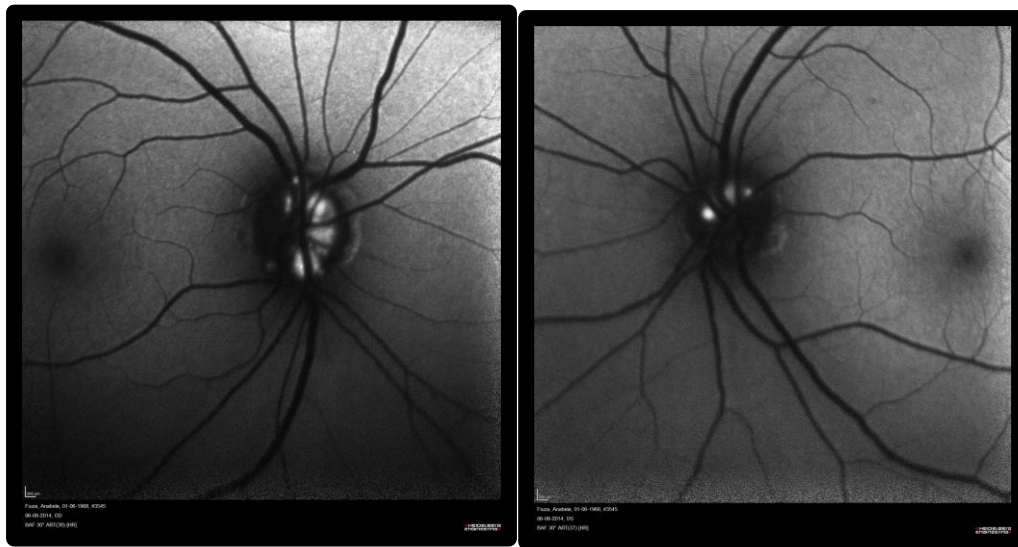


Fig. 7. Autofluorescência do DO evidenciando nodulos hiperautofluorescentes predominantemente no OD ocupando a metade nasal do DO.

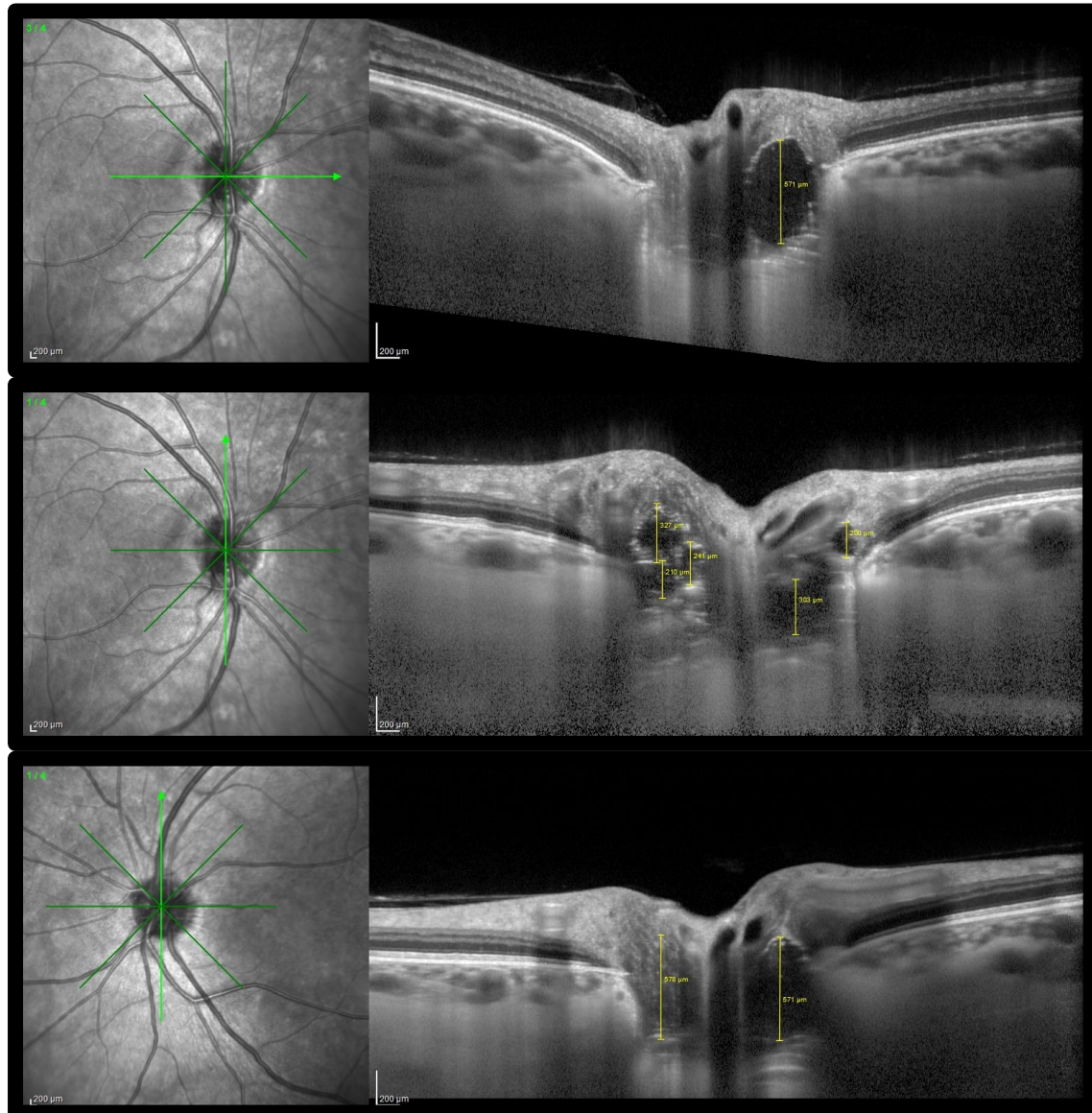


Fig .8. EDI-OCT do NO (6 linhas radiárias) evidenciando a presença de formações prelaminares arredondadas hiporrefletivas com limites hiperrefletivos e com espessura variável e em maior número no OD.

Agradecimentos

Agradeço à Dr^a. Filomena Pinto todo o tempo que me concedeu, e também o material que me forneceu para a minha pesquisa bibliográfica, bem como a sua disponibilidade em ajudar-me sempre que solicitei.

Bibliografia

1. Meira, Dália, et al. Neuroftalmologia Baseada Na Evidência, Lisboa, 2014, Sociedade Portuguesa de Oftalmologia.
2. Miller N.R. , Newman NG. Walsh & Hoyt's Clinical Neuro-ophthalmology, 5th ed, Chapter 18 Williams & Wilkins: Baltimore, (1998) MO pp 775–823.
3. Lorentzen, Svend Erik. "Drusen of the optic disk. A clinical and genetic study." *Acta ophthalmologica* (1966): Suppl-90.
4. Friedman, Alan H., P. Henkind, and S. Gartner. "Drusen of the optic disc. A histopathological study." *Transactions of the ophthalmological societies of the United Kingdom* 95.1 (1975): 4-9.
5. Reese, Algernon B. "Relation of drusen of the optic nerve to tuberous sclerosis." *Archives of Ophthalmology* 24.1 (1940): 187-205.
6. Sato, Taku, Sarah Mrejen, and Richard F. Spaide. "Multimodal imaging of optic disc drusen." *American journal of ophthalmology* 156.2 (2013): 275-282.
7. Boldt, H. Culver, Sandra F. Byrne, and Cathy DiBernardo. "Echographic evaluation of optic disc drusen." *Journal of Neuro-Ophthalmology* 11.2 (1991): 85-91.
8. Hoover, D. L., R. M. Robb, and R. A. Petersen. "Optic disc drusen in children." *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus* 25.4 (1987): 191-195.
9. Kurz-Levin, Malaika M., and Klara Landau. "A comparison of imaging techniques for diagnosing drusen of the optic nerve head." *Archives of ophthalmology* 117.8 (1999): 1045-1049.
10. Rosenberg, Michael A., Peter J. Savino, and Joel S. Glaser. "A clinical analysis of pseudopapilledema: I. Population, laterality, acuity, refractive error, ophthalmoscopic characteristics, and coincident disease." *Archives of ophthalmology* 97.1 (1979): 65-70.
11. Safran AB, Vighetto A, Landis T, Cabanis EA, et al. Neuro-ophtalmologie, Paris, (2004) Société Française D'Ophtalmologie.
12. Giarelli, L., et al. "Optic nerve head drusen: histopathological considerations--clinical features." *Metabolic, pediatric, and systemic ophthalmology* (New York, NY: 1985) 13.2-4 (1989): 88-91.

13. Kieglers, H. R. "Comparison of functional findings with results of standardized echography of the optic nerve in optic disk drusen." *Wiener klinische Wochenschrift* 107.21 (1995): 651.
14. Sanders, T. E., A. J. Gay, and M. Newman. "Drüsen of the optic disk-hemorrhagic complications." *Transactions of the American Ophthalmological Society* 68 (1970): 186.
15. Antcliff, Richard J., and David J. Spalton. "Are optic disc drusen inherited?." *Ophthalmology* 106.7 (1999): 1278-1281.
16. Lee, Andrew G., and M. Bridget Zimmerman. "The rate of visual field loss in optic nerve head drusen." *American journal of ophthalmology* 139.6 (2005): 1062-1066.
17. Lee, Kyoung Min, Se Joon Woo, and Jeong-Min Hwang. "Morphologic characteristics of optic nerve head drusen on spectral-domain optical coherence tomography." *American journal of ophthalmology* 155.6 (2013): 1139-1147.
18. Auw-Haedrich, Claudia, Flemming Staubach, and Heinrich Witschel. "Optic disk drusen." *Survey of ophthalmology* 47.6 (2002): 515-532.
19. Mullie, Marc A., and Michael D. Sanders. "Scleral canal size and optic nerve head drusen." *American journal of ophthalmology* 99.3 (1985): 356-359.
20. Suelves, Ana Marina, et al. "Central serous papillopathy by optic nerve head drusen." *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)* 4 (2010): 1379.
21. Spencer, William H. "Drusen of the optic disk and aberrant axoplasmic transport: The XXXIV Edward Jackson Memorial Lecture." *American journal of ophthalmology* 85.1 (1978): 1-12.
22. Tso, Mark OM. "Pathology and pathogenesis of drusen of the optic nervehead." *Ophthalmology* 88.10 (1981): 1066-1080.
23. Murthy, Ravi K., et al. "In-vivo high resolution imaging of optic nerve head drusen using spectral-domain optical coherence tomography." *BMC medical imaging* 10.1 (2010): 11.
24. Lansche, Richard K., and C. Wilbur Rucker. "Progression of defects in visual fields produced by hyaline bodies in optic disks." *AMA archives of ophthalmology* 58.1 (1957): 115-121.
25. Grover, Sandeep, Gerald A. Fishman, and Jeremiah Brown. "Frequency of optic disc or parapapillary nerve fiber layer drusen in retinitis pigmentosa." *Ophthalmology* 104.2 (1997): 295-298.

26. Mansour, Ahmad M., and Latif M. Hamed. "Racial variation of optic nerve diseases." *Neuro-ophthalmology* 11.6 (1991): 319-323.
27. Strassman, I., et al. "Optic disc drusen and hypermetropia." *Metabolic, pediatric, and systemic ophthalmology (New York, NY: 1985)* 14.3-4 (1990): 59-61.
28. Varma, Rohit, et al. "Race-, age-, gender-, and refractive error—related differences in the normal optic disc." *Archives of ophthalmology* 112.8 (1994): 1068-1076.
29. Sacks, Joel G., et al. "The pathogenesis of optic nerve drusen: A hypothesis." *Archives of Ophthalmology* 95.3 (1977): 425-428.
30. Erkkilä, Heikki. "Optic disc drusen in children." *Acta ophthalmologica. Supplementum* 129 (1976): 3-44.
31. Lorentzen, Svend Erik. "Incidence of cilioretinal arteries." *Acta ophthalmologica* 48.3 (1970): 518-524.
32. Dejean, Charles, and G. Leplat. *L'embryologie de l'oeil et sa tératologie*. Masson, 1958.
33. Borruat, F. X., and M. D. Sanders. "Vascular anomalies and complications of optic nerve drusen." *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 208.5 (1996): 294-296.
34. Karel, I., J. Otradovec, and M. Peleška. "Fluorescence angiography in circulatory disturbances in drusen of the optic disk." *Ophthalmologica* 164.6 (1972): 449-462.
35. Masuyama, Yoshimasa, et al. "Clinical studies on the occurrence and the pathogenesis of optociliary veins." *Journal of Neuro-Ophthalmology* 10.1 (1990): 1-8.
36. Eggers, H. M., and M. D. Sanders. "Acquired optociliary shunt vessels in papilloedema." *British Journal of Ophthalmology* 64.4 (1980): 267-271.
37. Merchant, Kunal Y., et al. "Enhanced depth imaging optical coherence tomography of optic nerve head drusen." *Ophthalmology* 120.7 (2013): 1409-1414.
38. Boyce, S. W., E. V. Platia, and W. R. Green. "Drusen of the optic nerve head." *Annals of ophthalmology* 10.6 (1978): 695-704.
39. Samuels, Bernard. "Drusen of the optic papilla: A clinical and pathologic study." *Archives of Ophthalmology* 25.3 (1941): 412-423.
40. Friedman, Alan H., et al. "Drusen of the optic disc." *Survey of ophthalmology* 21.5 (1977): 375-390.
41. Katz, Bradley J., and Howard D. Pomeranz. "Visual field defects and retinal nerve fiber layer defects in eyes with buried optic nerve drusen." *American journal of*

- ophthalmology 141.2 (2006): 248-253.
42. Delas, Barbara, et al. "Bilateral choroidal neovascularization associated with optic nerve head drusen treated by antivascular endothelial growth factor therapy." *Clinical Ophthalmology* (Auckland, NZ) 6 (2012): 225.
43. Slamovits TL, Burde T. *Textbook of Ophtalmology* 6th volume, Singapore, (1994) Mosby.
44. Mustonen, Eila. "Pseudopapilloedema with and without verified optic disc drusen. A clinical analysis II: visual fields." *Acta ophthalmologica* 61.6 (1983): 1057-1066.
45. Wilkins, Jay M., and Howard D. Pomeranz. "Visual manifestations of visible and buried optic disc drusen." *Journal of neuro-ophthalmology* 24.2 (2004): 125-129.
46. Francois P. "Les verrucosites hyalines de la papile." *Annales d'Oculistique* 182 (1949): 249-78.
47. Savino, Peter J., Joel S. Glaser, and Michael A. Rosenberg. "A clinical analysis of pseudopapilledema: II. Visual field defects." *Archives of ophthalmology* 97.1 (1979): 71-75.
48. Beck, Roy W., et al. "Decreased visual acuity from optic disc drusen." *Archives of ophthalmology* 103.8 (1985): 1155-1159.
49. McNicholas, M. M., W. J. Power, and J. F. Griffin. "Sonography in optic disk drusen: imaging findings and role in diagnosis when fundusoscopic findings are normal. Comment on." *Am J Roentgenol* 164.3 (1995): 769-70.
50. Chercota, V. "[Computed tomographic aspects in drusen of the optic papilla]." *Oftalmologia* (Bucharest, Romania: 1990) 38.3 (1993): 234-238.
51. Ramalho, A. *Tomografia de Coerência Óptica (OCT) do Segmento Posterior*, Lisboa, 2014, Alcon.
52. Wester, Sara Tullis, et al. "Characteristics of optic nerve head drusen on optical coherence tomography images." *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 41.1 (2010): 83-90.
53. Lee, Eun Ji, et al. "Visualization of the lamina cribrosa using enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography." *American journal of ophthalmology* 152.1 (2011): 87-95.
54. Sarac, Ozge, et al. "Differentiation of optic disc edema from optic nerve head drusen with spectral-domain optical coherence tomography." *Journal of Neuro-Ophthalmology* 32.3 (2012): 207-211.
55. Kulkarni, Kaushal M., et al. "Differentiating mild papilledema and buried optic nerve head drusen using spectral domain optical coherence tomography."

Ophthalmology 121.4 (2014): 959-963.

56. Diduszyn, Jorge M., et al. "Optic disk drusen, peripapillary choroidal neovascularization, and POEMS syndrome." *American journal of ophthalmology* 133.2 (2002): 275-276.

57. Harris, Michael J., Stuart L. Fine, and Sarah L. Owens. "Hemorrhagic complications of optic nerve drusen." *American journal of ophthalmology* 92.1 (1981): 70-76.

58. Brodrick, J. D. "Drusen of the disc and retinal haemorrhages." *The British journal of ophthalmology* 57.5 (1973): 299.

59. Brown, Gary C., et al. "Retinal arterial obstruction in children and young adults." *Ophthalmology* 88.1 (1981): 18-25.

60. Newsom, R. S., Trew, and T. J. K. Leonard. "Bilateral buried optic nerve drusen presenting with central retinal artery occlusion at high altitude." *Eye* 9.6 (1995): 806-808.

61. Rubinstein, K. and Ali. M. "Retinal complications of optic disc drusen." *British Journal of Ophthalmology* 66.2 (1982): 83-95.

62. Wilhelm, J. L., and F. A. Gutman. "Macular choroidal neovascular membrane with bilateral optic nerve drusen: case report." *Annals of ophthalmology* 15.1 (1983): 48-51.

63. Bec, Pierre, et al. "Optic nerve head drusen: high-resolution computed tomographic approach." *Archives of ophthalmology* 102.5 (1984): 680-682.

64. Engelman, M. W., and M. T. Fliegelman. "Pseudoxanthoma elasticum." *Cutis* 21.6 (1978): 837-840.

65. Mansour, Ahmad M. "Systemic associations of angioid streaks." *International ophthalmology clinics* 31.3 (1991): 61-68.

66. Goodman, Richard M., et al. "Pseudoxanthoma elasticum: a clinical and histopathological study." *Medicine* 42.5 (1963): 297-334.

67. Pierro, L., et al. "Echographic diagnosis of drusen of the optic nerve head in patients with angioid streaks." *Ophthalmologica* 208.5 (1994): 239-242.

68. Nischal, Ken K., et al. "Ocular ultrasound in Alagille syndrome: a new sign." *Ophthalmology* 104.1 (1997): 79-85.

69. Morris, Robert W., et al. "Advanced visual field loss secondary to optic nerve head drusen: case report and literature review." *Optometry-Journal of the American Optometric Association* 80.2 (2009): 83-100.

70. Serino, Josefina, et al. "Neovascularização da Coróide Peripapilar Associada a Drusas do Nervo Ótico." *Revista Sociedade Portuguesa de Oftalmologia* 38.4 (2014).
71. Floyd, Michael S., Bradley J. Katz, and Kathleen B. Digre. "Measurement of the scleral canal using optical coherence tomography in patients with optic nerve drusen." *American journal of ophthalmology* 139.4 (2005): 664-669.
72. Chen, John J. "Hydroxychloroquine (Plaquenil) Toxicity and Recommendations for Screening." *eye (OD)* 20 (2011): 30.