

# Espectro clínico de la Enfermedad de Stargardt

## *Clinical spectrum in Stargardt disease*

BERNAL MONTESDEOCA L<sup>1</sup>, MANRIQUE DE LARA A<sup>2</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** El objetivo es reportar dos casos de enfermedad de Stargardt y exponer algunas consideraciones acerca del diagnóstico y pronóstico de esta distrofia hereditaria.

**Método:** Presentamos dos casos de la enfermedad de Stargardt como manifestación de los distintos fenotipos que puede adquirir y exponemos los resultados de las distintas pruebas complementarias realizadas a los pacientes.

**Resultados:** La angiografía fluoresceínica ha servido tradicionalmente para diagnosticar y clasificar la enfermedad de Stargardt. La tomografía óptica de coherencia nos proporciona nueva información acerca de la localización de los flecos retinianos, así como del estado del epitelio pigmentario retiniano y de la capa de fotorreceptores, lo cual puede ser útil para determinar el pronóstico visual de estos pacientes. Alteraciones en la línea elipsoide, en el grosor foveal o la localización de los flecos pueden ayudarnos a ofrecer un pronóstico visual para el paciente.

**Palabras claves:** fundus flavimaculatus, enfermedad de Stargardt.

### ABSTRACT

**Objective:** Two cases of Stargardt disease are reported, and some considerations about the diagnosis and evolution of this retinal dystrophy are exposed.

**Methods:** Two cases of Stargardt's disease are described as manifestations of the different phenotypes that can be acquired. The results of various complementary tests performed are presented.

**Results:** Fluorescein angiography has traditionally proven to be useful to diagnose and classify Stargardt disease. Optical coherence tomography provides new information about the location of retinal flecks as well as on the status of the retinal pigment epithelium and photoreceptor layer, which may be useful to determine visual prognosis. Alterations in the ellipsoid line, foveal thickness or the localization of the flecks can offer us support to perform an accurate visual prognosis for the patient.

**Keywords:** Stargardt disease; Fundus flavimaculatus.

---

Clínica Oftalmológica Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria.

<sup>1</sup> Licenciada en Medicina. Médico Oftalmóloga en Clínica Oftalmológica Gran Canaria.

<sup>2</sup> Licenciado en Medicina. Oftalmólogo en Clínica Oftalmológica Gran Canaria. Responsable de la sección de retina y glaucoma.

Correspondencia:

Laura Bernal Montesdeoca

Clínica Oftalmológica Gran Canaria

Calle León y Castillo, 269. 35005 Las Palmas de Gran Canaria

laura\_bernal15@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Stargardt es la segunda enfermedad hereditaria de la retina en frecuencia tras la retinitis pigmentosa. Su modo de herencia es autosómico recesivo y se sabe que hasta un 2% de la población tiene mutaciones en este gen (1).

Se caracteriza por una pérdida progresiva de agudeza visual (AV) en las primeras décadas de la vida. La AV suele bajar hasta 20/200, aunque la cantidad de pérdida visual depende de la edad de presentación. En 1997 se identificó por vez primera el gen responsable de esta enfermedad (ABCR). La edad de comienzo de la pérdida visual y la gravedad de pérdida visual son generalmente mayores en pacientes con lesiones amarillentas muy extendidas en el fondo ocular (como se puede observar en el fundus flavimaculatus-FF) (2),

estando el pronóstico visual determinado por su extensión macular. Actualmente se considera que el FF y el Stargardt son la misma enfermedad, representando el FF un estado más avanzado y extendido de almacenamiento de lipofucsina y de daño a nivel del EPR.

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

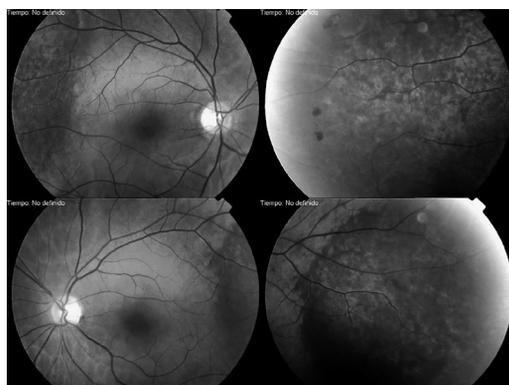
Paciente de 57 años remitido por déficit progresivo de AV desde la infancia. La mejor AV corregida es de 0,3 en ambos ojos (AO) medida en escala decimal.

En la oftalmoscopia presenta un color retiniano anaranjado con depósitos drusenoides de lipofucsina en la región extramacular en retina media y periférica (fig. 1) sin lograr identificar claramente la imagen clásica de Flecks retinianos. En la OCT macular (figs. 2A y 2B) se aprecia una coroides adelgazada, con una capa de Sattler casi inexistente y un grosor macular disminuido (178 y 168  $\mu$ ). La AV ha permanecido estable tras 5 años de seguimiento.

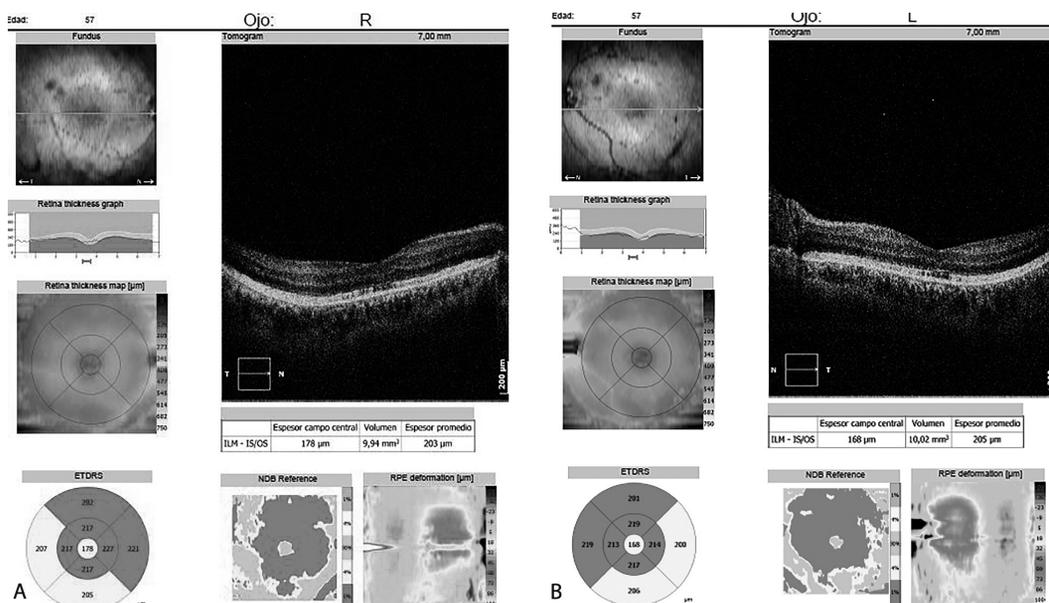
### Caso 2

Paciente de 34 años asintomático acude para segunda opinión por presentar alteraciones en el fondo de ojo como hallazgo casual.

Fig. 1: (Caso 1) Retinografía de ambos ojos. Depósitos drusenoides de lipofucsina en retina media y periférica con atrofia del epitelio pigmentario retiniano incipiente bilateral.



Figs. 2A y 2B: (OD y OI) (Caso 1). Tomografía óptica de coherencia. En la OCT se aprecia una coroides adelgazada, con una capa de Sattler casi inexistente y un grosor macular disminuido (178 y 168  $\mu$ ).



Presenta una AV de 1,0 AO (escala decimal) y una funduscopia con flecos perimaculares y en media periferia (fig. 3). En la OCT macular (figs. 4A y 4B), aparece en esta última como acúmulos de material hiperreflectivo a nivel del epitelio pigmentario de la retina (EPR) y los fotorreceptores, protruyendo hacia la capa nuclear externa, produciendo a ese nivel una leve disrupción de la capa elipsoide, sin existir un claro adelgazamiento en el grosor retiniano. En la AGF (figs. 5A y 5B) los hallazgos se traducen en un bloqueo de la

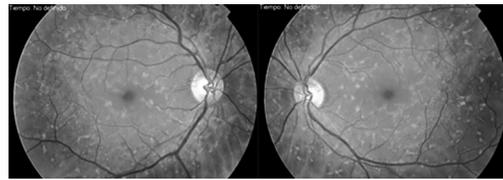
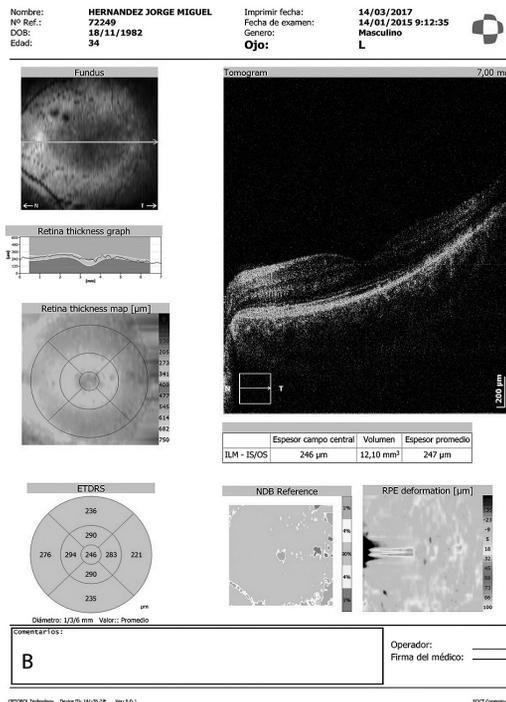
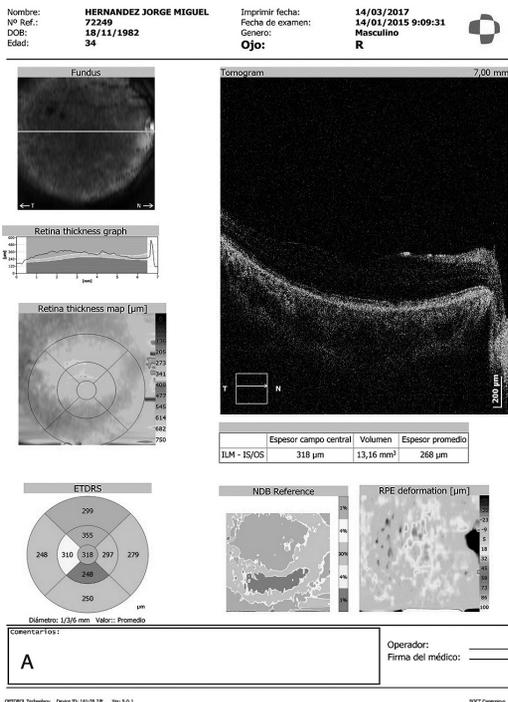
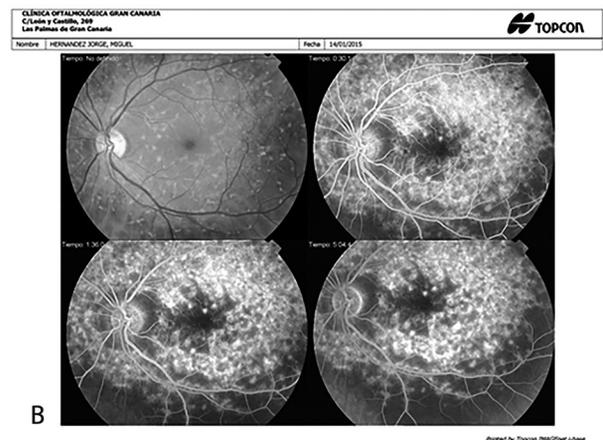
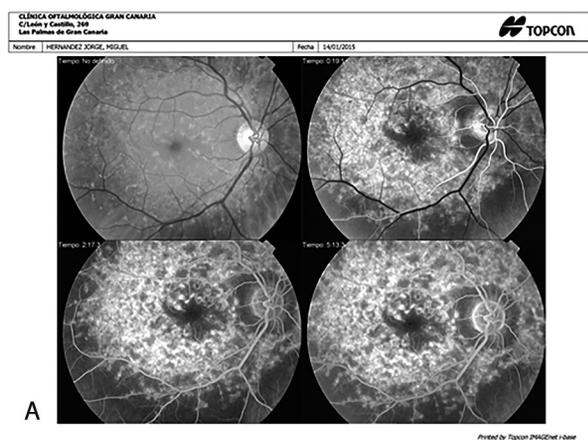


Fig. 3: (Caso 2) Retinografía de ambos ojos (AO). Flecos perimaculares con atrofia del epitelio pigmentario retiniano incipiente.

fluorescencia coroidea, hiperfluorescencia de los flecks y resalte del árbol vascular. El campo visual realizado es normal, sin embargo el electroretinograma es patológico con afectación leve/moderada de los fotorreceptores.



Figs. 4A y 4B: (Caso 2) Tomografía óptica de coherencia OD y OI: acúmulos hiperreflectivos a nivel del epitelio pigmentario retiniano y de la capa de fotorreceptores. Engrosamiento hiperreflectivo a nivel de la capa de fotorreceptores.



Figs. 5A y 5B: (Caso 2) Composición Retinografía y Angiografía fluoresceínica de ojo derecho y ojo izquierdo. Bloqueo de la fluorescencia coroidea. Resalta el árbol vascular y Flecks hiperfluorescentes.

## DISCUSIÓN

Actualmente muchos autores utilizan también estos términos unidos (Stargardt-FF) para describir diferentes estadios de la misma enfermedad.

Distintas mutaciones del gen ABCR (cromosoma 1) causan los distintos fenotipos clínicos. La severidad del fenotipo dependerá de la actividad residual de la proteína que codifica el gen ABCR. La severidad de la enfermedad está relacionada inversamente con la actividad de ABCR, por lo que el diagnóstico genético podría predecir la secuencia potencial que seguirá la enfermedad retiniana arrojando un pronóstico visual concreto para cada paciente (2).

Atendiendo a estos fenotipos y a la angiografía fluoresceínica en el momento de presentación J.D.M. Gass estableció cuatro grupos (3).

El primer grupo presenta con un **fondo bronce y fluorescencia coroidea oculta**. Ante un déficit visual y funduscopia aparentemente normal sólo el bloqueo de la fluorescencia coroidea por la lipofucsina nos hace plantear el diagnóstico. El clásico signo angiográfico del silencio coroideo es patognomónico de la enfermedad. Es el estadio más precoz.

El segundo grupo encuadra pacientes con **maculopatía atrófica con o sin flecos**, variando desde un aspecto de «metal batido» a la atrofia geográfica, pasando por la típica imagen en «ojo de buey». Es lo que clásicamente se ha llamado *Enfermedad de Stargardt* y aquí encuadramos el *primer caso* presentado *probable Enfermedad de Stargardt: maculopatía atrófica sin Flecks*). En el caso presentado se identifican fácilmente los depósitos drusenoides de lipofucsina sin lograr identificar claramente los Flecks. Inicialmente la pérdida de EPR en el Stargardt puede ser tan mínima que nos muestre una funduscopia e incluso angiografía normales. Sin embargo, evolutivamente con el tiempo se desarrollan las clásicas lesiones amarillentas (Flecks) y el almacenamiento de lipofucsina. En este caso no disponemos de AGF pero la clínica y exploración funduscópica son altamente sugestivas de Stargardt. El grado y el patrón de la zona de atrofia en el área macular varían y no siempre se correlaciona con el grado de pérdida visual. Es muy común que evolucione hacia un patrón en ojo de buey, que en algunos casos les permite conservar agudezas visuales de unidad hasta la edad de 40 años.

El test de visión de colores normalmente muestra una alteración leve en el eje rojo-verde. Los hallazgos electroretinográficos generalmente son normales o discretamente alterados<sup>1</sup>.

Al tercer grupo pertenecen los pacientes con **maculopatía atrófica con síntomas y signos tardíos de retinitis pigmentosa**.

En el cuarto grupo están los pacientes con **flecos retinianos no asociados a atrofia macular** y que suelen cursar con buena AV si la fovea no está afectada. Es el cuadro clínico descrito como *fundus flavimaculatus*. Aquí encuadramos el *segundo caso* clínico expuesto (*CASO 2*).

Los flecos son máculas blanco-amarillentas heterogéneas en forma y distribución. La localización intrarretiniana de los flecos es incierta, aunque la acumulación de los mismos sigue un patrón de expansión centrífugo. En el caso 2, los flecos retinianos están situados en **media periferia**.

La OCT puede ser útil además para evidenciar alteraciones en la morfología de la línea elipsoide, que se relaciona directamente con la disminución de la AV (4); existen también alteraciones en el grosor foveal y los flecos son visibles como depósitos a nivel del epitelio pigmentario de la retina altamente hiperreflexivos. En el CASO 1 existe también pérdida de la integridad de la línea elipsoide así como disminución de los grosores foveales, lo que nos hace pensar que es el motivo de la disminución de AV que presenta este paciente.

Otra prueba diagnóstica de interés en esta enfermedad, no invasiva, es la autofluorescencia retiniana, que junto con la OCT nos ayuda a evaluar a los pacientes y monitorizar el seguimiento (1).

## PRONÓSTICO

En cuanto al tratamiento, actualmente no existe ninguna alternativa terapéutica en estos pacientes. Se ha ensayado el uso de **isotretinoína**, con muy buenos resultados visuales pero con una gran toxicidad debido al uso crónico (3). Se han publicado casos aislados tratados con buena respuesta inicial a inyecciones intravítreas de un inhibidor del Factor de Crecimiento Fibroblástico (FGF): **dobesilato**, lo que apoya la relación descrita entre Stargardt y agentes proinflamatorios retinianos (5).

Los hallazgos fundoscópicos y la pérdida visual generalmente son simétricos en ambos ojos, aunque ocasionalmente uno de los dos ojos puede estar más afectado. También se sabe que generalmente los miembros de una misma familia suelen evolucionar igual en cuanto al comienzo, desarrollo y gravedad de la pérdida visual. Una vez que la AV ha alcanzado el nivel de 20/40, tiende a disminuir rápidamente y se estabilizará en 20/200.

La realización de técnicas de rehabilitación visual y el uso de ayudas visuales en este grupo de pacientes suelen ser un éxito, por lo que hay que recomendarlo siempre. Es especialmente importante recomendar la utilización de **filtros Corning** (6), ya que además de mejorar la adaptación a la oscuridad de estos pacientes, podrían disminuir la acumulación de material anómalo a nivel del EPR, retrasando el daño que éste ocasiona y por lo tanto enlenteciendo la progresión de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fujinami K, Lois N, Davidson AE, Mackay DS, Hogg CR, Stone EM, Tsunoda K, Tsubota K, Bunce C, Robson AG, Moore AT, Webster AR, Holder GE, Michaelides M. A longitudinal study of stargardt disease: clinical and electrophysiological assessment, progression, and genotype correlations. *Am J Ophthalmol.* 2013. Jun; 155(6): 1075-1088.e13.
2. Battu R, Verma A, Hariharan R, Krishna S, Kiran R, Jacob J, Ganapathy A, Ramprasad VL, Kumaramanickavel G, Jeyabalan N, Ghosh A. Identification of Novel Mutations in ABCA4 Gene: Clinical and Genetic Analysis of Indian Patients with Stargardt Disease. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 940864.
3. Sambricio J, Suárez-Baraza J, Campos-Pavón J, De Lucas-Viejo B, Fresno-Valencia E, Redondo-García I. Caso clínico Manifestaciones clínicas en 4 casos con enfermedad de Stargardt. *Rev Mex Oftalmol.* 2016; 90(2): 84-88.
4. Voigt M, Querques G, Atmani K, Leveziel N, Massamba N, Puche N, Bouzitou-Mfoumou R, Souied EH. Analysis of retinal flecks in fundus flavimaculatus using high-definition spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2010 Sep; 150(3): 330-7. doi:10.1016/j.ajo.2010.04.001.
5. Cuevas P, Outeiriño LA, Angulo J, Giménez-Gallego G. Treatment of Stargardt disease with dobesilate. *BMJ Case Rep.* 2012 Oct 12; 2012.
6. Coco Martín, R. Fundus flavimaculatus y enfermedad de stargardt. [formato electrónico] <http://retinosis.org/pdf/medicina/stargardt04.pdf>. Instituto de Oftalmobiología Aplicada (IOBA), 2004.