

De la enfermedad de Stardgart a la enfermedad de Best: comparativa mediante serie de casos y revisión bibliográfica

From Stardgart disease to Best disease: Clinical comparison through various cases and bibliographic review

PEÑATE-SANTANA H¹, COMBARRO TÚNEZ M², ESPINOSA-BARBERI G³,
RODRÍGUEZ PÉREZ P⁴, GALVÁN GONZÁLEZ FCO⁴

RESUMEN

Objetivo: Plantear el diagnóstico diferencial de los cuadros de pacientes con distrofia retiniana, clínica y angiográficamente, realizando una revisión bibliográfica.

Método: Presentamos el caso de una mujer diagnosticada de enfermedad de Stardgart cuya hija presenta exploración macular compatible con maculopatía viteliforme de Best. Describimos otro caso de enfermedad de Best en dos pacientes: madre e hija.

Resultados: En ambos casos se aprecia reducción paulatina de la agudeza visual. En la fundoscopia se aprecian depósitos retinianos, que en el caso de la enfermedad de Stardgart se presentan de manera más tardía y adquieren una coloración bronce, en comparación con el aspecto amarillento y la aparición precoz de la enfermedad de Best. La Angio-OCT y la OCT muestran afectaciones de capas profundas, siendo las más afectadas el epitelio pigmentario de la retina y los fotorreceptores.

Conclusiones: Las distrofias maculares pueden debutar con cuadros clínicos de difícil diagnóstico según la fase en la que se exploren por primera vez. Un primer diagnóstico de presunción no comprobado genéticamente puede llevar a la clasificación errónea de los pacientes. Una generación afectada con diagnóstico temprano puede hacernos replantear el diagnóstico

Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, España.

¹ Doctora en medicina. Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, La Palmas de Gran Canarias, Las Palmas, España.

² MIR de 2.º año. Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España.

³ MIR de 3.º año. Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Escuela de Doctorado. Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, España.

⁴ MIR de 1.º año. Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, La Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, España.

Correspondencia

Haridían Peñate Santana. Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Barranco La Ballena s/n, 35010, La Palmas de Gran Canarias, España.
haridian69@gmail.com.

inicial de nuestros pacientes. Las nuevas herramientas diagnósticas como la Angio-OCT nos facilitan el entendimiento de la fisiopatología y la evolución de estas distrofias maculares.

Palabras clave: Best, Stardgart, Angio-OCT, maculopatía.

SUMMARY

Objective: To propose differential diagnosis of patients with retinal, clinical and angiographic dystrophy, performing a literature review

Introduction: Method: We present the case of a woman diagnosed with Stardgart disease whose daughter presents macular exploration compatible with Best vitelliform maculopathy. We describe another case of Best's disease in two patients: mother and daughter.

Results: In both cases there is a gradual reduction in visual acuity. In the funduscopy, deposits are seen in the pathologies, which in the case of Stardgart's disease appear later and acquire a bronze coloration, in comparison with the yellowish appearance and the early onset of Best's disease. OCT-A and OCT show affectations of deep layers, the most affected being the pigmentary epithelium of the retina and the photoreceptors.

Conclusions: Macular dystrophies can debut with clinical pictures difficult to diagnose according to the phase in which they are first explored. A first diagnosis of presumption not genetically checked can lead to misclassification of patients. An affected generation with early diagnosis can make us rethink the initial diagnosis of our patients. The new diagnostic tools such as OCT-A facilitate the understanding of the pathophysiology and evolution of these macular dystrophies.

Keywords: Best, Stardgart, OCT-A, maculopathy.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Best o distrofia macular viteliforme de Best (BVMD) tiene una prevalencia estimada de entre 1-9/100.000 habitantes. Se hereda generalmente de manera autosómica dominante y afecta más a hombres que a mujeres (3:1). Se produce por mutaciones en el gen Best y afecta al 50% de los descendientes de los que padecen la enfermedad. Las manifestaciones de la BVMD se producen desde la infancia y, en ocasiones, en la adolescencia (5-13 años). Los individuos afectados presentan una visión normal al nacer. Más adelante la BVMD pasa por distintas etapas que son la fase asintomática previteliforme (etapa 1) seguida de la formación de una lesión amarilla en forma de huevo (viteliforme) en la mácula (etapa 2). La lesión con el tiempo desarrolla una sustancia vitelina líquida y amarillenta que por efecto de la gravedad se encuentra en un nivel inferior (pseudohipopión o etapa 3). Los contenidos se hacen menos homogéneos y desarrollan un aspecto de «huevo revuelto» (etapa 4) y, por último, se rompe y deja una

cicatriz que causa el deterioro de la agudeza visual central (20/200) (atrofia o etapa 5), que se puede complicar a causa de una membrana neovascular subfoveal coroidea (CNV) (rara en niños). Se puede observar discriminación anómala del color (principalmente el eje protan) y metamorfopsia, pero los pacientes retienen una visión periférica y una adaptación a la oscuridad normales, pero siempre el electrooculograma será patológico, aunque los individuos estén asintomáticos (1).

La enfermedad de Stardgart es la segunda enfermedad hereditaria de la retina en frecuencia tras la retinosis pigmentaria. Su modo de herencia es autosómico recesivo y se sabe que hasta un 2% de la población tiene mutaciones en este gen. Afecta tanto al sexo masculino como al femenino y tiene una prevalencia estimada de 1-5 pacientes/10.000 habitantes. La agudeza visual (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 (ABCA4). (1,2) Esta enfermedad clínica y genéticamente heterogénea se caracteriza por una atrofia progresiva en el

área macular central, acompañada de síntomas de pérdida progresiva de la función visual central durante las dos primeras décadas de la vida. (3) En el examen del fondo de ojo (FO), la atrofia en la mácula central a menudo va acompañada de una distribución de depósitos de color blanco amarillento o «manchas» visibles en el polo posterior y, a veces en la periferia media. Inicialmente, las manchas parecen estar bien definidas, pero con la progresión de la enfermedad su confluencia aumenta a través del polo posterior y se reabsorben dejando una atrofia residual. Además, su distribución espacial cambia con el tiempo; típicamente se diseminan en dirección centrífuga desde la fovea, pero se han encontrado otros patrones en pacientes individuales (4). La edad de comienzo de la pérdida visual y su gravedad son generalmente mayores en pacientes con lesiones amarillentas muy extendidas en el FO (como se puede observar en el fundus flavimaculatus (FF)) (2), estando el pronóstico visual determinado por su extensión macular. La enfermedad de Stargardt se caracteriza por pérdida de fotorreceptores y coriocapilar, con una acumulación anormal de lipofuscina (LF) en una amplia variedad de patrones. (5) 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 lipofuscina y de daño a nivel del EPR (6).

La Angio-OCT se ha desarrollado recientemente para estudiar microvasculatura retiniana y coroidea sin inyección de colorante y ya se está utilizando para estudiar los plexos vasculares retinianos superficiales y profundos y la coriocapilar en este tipo de distrofias retinianas (5).

SERIE DE CASOS

Caso 1

Paciente de 41 años que acude a nuestra consulta con diagnóstico de Enfermedad de Stargardt de 28 años de evolución. El motivo de su consulta es para solicitar que tanto a ella como a su hija (de 10 años) se le realicen pruebas de detección genética dado que la niña presenta hallazgos funduscópicos compatibles con maculopatía viteliforme (enfermedad de Best).

La paciente fue diagnosticada en 1990 momento en el que presentaba la siguiente exploración: mejor agudeza visual corregida (MAVC) de 0,6 en ojo derecho (OD) y 0,4 en ojo izquierdo (OI). En la biomicroscopía de segmento anterior (BSA) era fájica en ambos ojos y a la exploración del fondo de ojo (FO) se observó imagen macular con apariencia central de depósitos con aspecto de bronce batido compatibles con enfermedad de Stargardt bilateral. Las pruebas complementarias mostraron unos tests de Ishihara normales, angiografía con fluoresceína (AGF) con silencio coroideo central rodeado de hiperfluorescencia macular en OI (lo más característico de la enfermedad de Stargardt es la «coroides oscura» difusa con los depósitos hiperfluorescentes) y electroretinograma (ERG) normal. En 1991 presentaba MAVC de 0,4 en OD y 0,05 en OI. En varias ocasiones se solicita estudio EOG, que no llegó a realizarse.

La evolución del aspecto funduscópico fue la siguiente: En 1999 se observó hialinización subretiniana en ambos ojos (peor en OI); En 2001 aparecieron hemorragias parafoveales en ambos ojos en relación con neovascularización coroidea (OD>OI). En 2004 se observó cicatriz foveal en bronce batido en ambos ojos apareciendo en ojo izquierdo depósitos serosos submaculares. Se le practicó una AGF donde se observó hiperfluorescencia macular por atrofia del EPR en OI y efecto pantalla por hemorragia macular en OD sugestiva de neovascularización coroidea. En 2005 apareció una imagen de quiste foveal en OI sugestiva de edema macular quístico (EMQ). El campo visual (CV) 10.2 mostró en el OD los siguientes valores: DM: -9,69 dB (P>1%) y DSM: 11,97 dB (P>1%) con claro escotoma nasal superior y en OI: DM: -12,33 dB. DSM: 14,26 dB con claro escotoma nasal superior; En 2007 presenta una MAVC de 0,15 en ambos ojos. En 2008 no se apreciaron cambios funduscópicos. Su MAVC era de 0,125 AO. El FO mostraba alteración del epitelio macular con aspecto en bronce batido. El CV se describió como disminución acusada de la sensibilidad foveal en ambos ojos. Durante la evolución de la agudeza visual de nuestra paciente apreciamos como el OD presenta unas AV mejores que el OI hasta 2006, momento en que se equipararon quedando en 0,125 en ambos ojos. Hasta este momento la

paciente no fue sometida a ningún test genético siendo diagnosticada de enfermedad de Stargart por los datos clínicos y las pruebas oftalmológicas complementarias.

La exploración actual (2017) de la paciente es la siguiente: MAVC 0,125 AO, BSA: fájica AO y FO fibrosis macular bilateral y atrofia con aspecto grisáceo bilateral y algún depósito amarillento (figs. 1 y 2). En la AGF se observa hipercaptación periférica con silencio central en ambas máculas (figs. 3 y 4). Se realiza Angio-OCT donde se observa como las capas superficiales de la retina parecen conservadas mientras que el plexo profundo presenta una gran atrofia central en ambos ojos (figs. 5 y 6).

Se observan lesiones blanquecinas en esta zona que sugieren neovascularización central en OI. En la imagen de la OCT se aprecia una atrofia a nivel de los segmentos internos y externos de los fotorreceptores y un espacio vacío sobre la membrana de Bruch. Mientras que en el OD no hay signos de neovascularización macular apreciándose mácula en ojo de buey, el OI denota neovascularización tanto en la capa avascular como en la imagen MNVI. Se observa adelgazamiento de las capas retinianas y también de la coroides subyacente bilateral. La paciente está pendiente de la realización de test genéticos para confirmación final de su patología macular y la de su hija.

Caso 2

Paciente mujer de 58 años que fue remitida a consulta de retina en 2014 con diagnóstico previo de maculopatía de Best 30 años antes y sospecha de edema macular asociado actual. La MAVC inicial es de 0,05 OD y 0,15 OI. La BSA muestra que es fájica y la PIO es de 12 y 14 mm Hg (OD/OI). En el FO de ambos ojos presenta una lesión macular estadio 3 (pseudohipopión) con zonas amarillentas inferiores acompañadas de otras con aspecto de bolsa de LSR (figs. 7 y 8). En la OCT presenta quistes intraretinianos bilaterales y líquido subretiniano con «shaggy cells» (elongación de los segmentos externos de los fotorreceptores y pequeñas excrecencias en la cara del EPR que da al desprendimiento neurosensorial) por lo que se le administran 3 dosis de ranibizumab intravítreo, fuera de

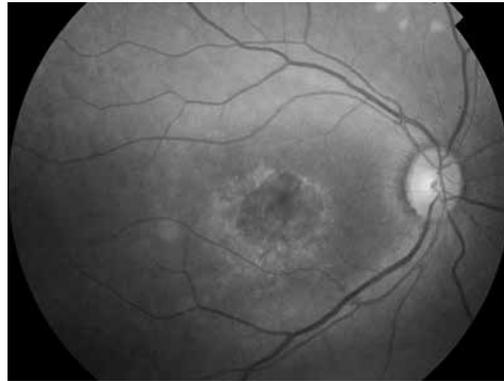


Fig. 1:
Retinografía OD
caso 1.

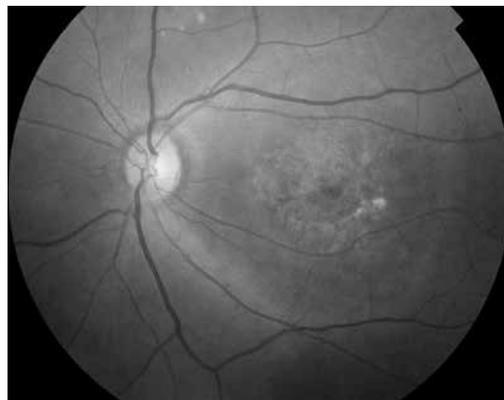


Fig. 2:
Retinografía OI
caso 1.

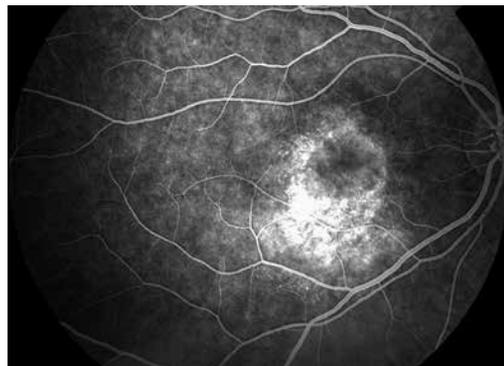


Fig. 3: AGF OD
caso 1.

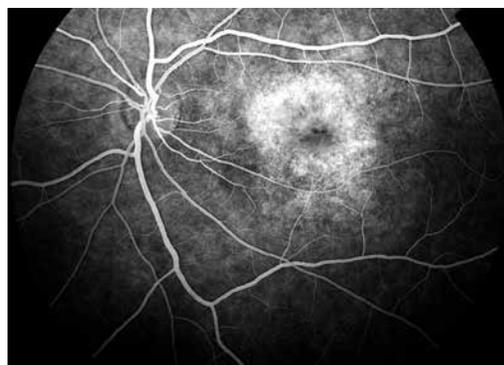


Fig. 4 AGF OI
caso 1.

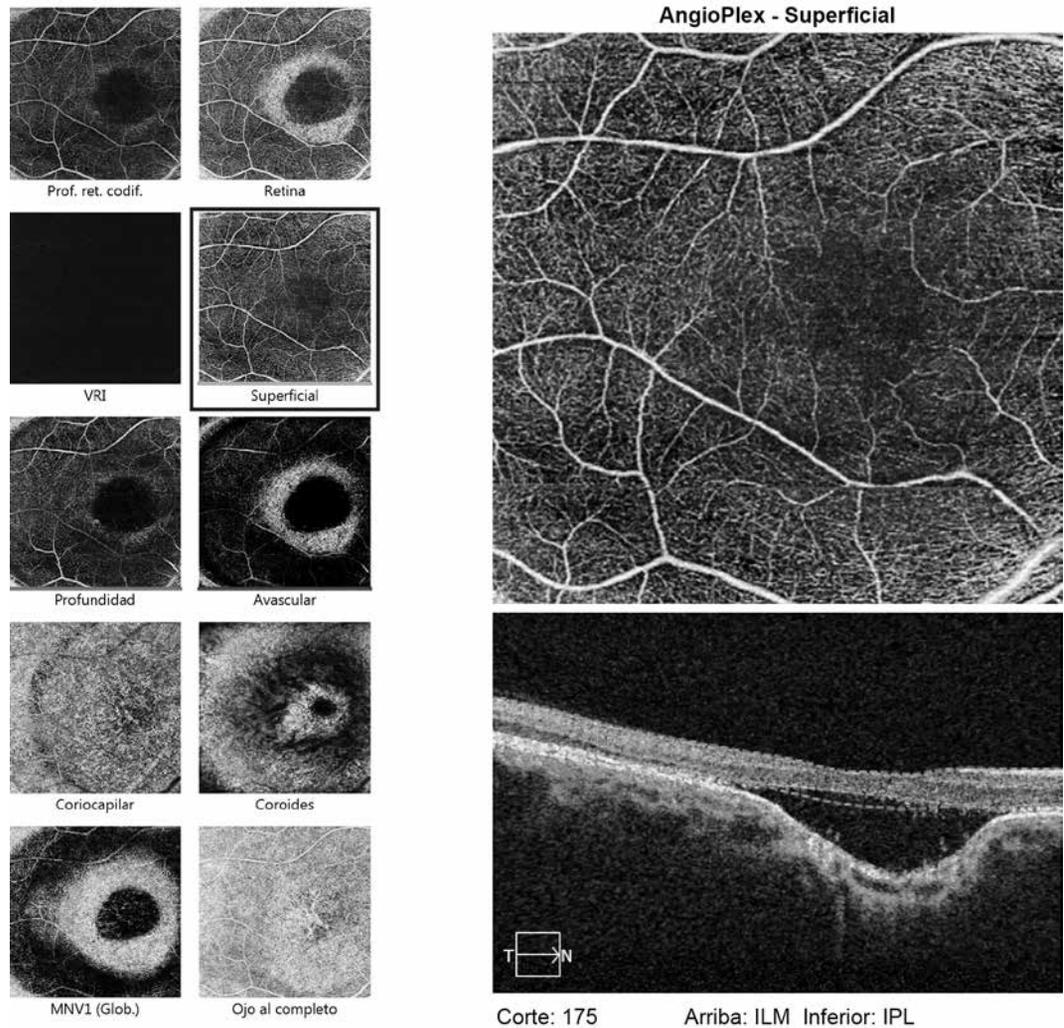


Fig. 5: Angio-OCT de OD caso 1.

indicación, en cada ojo con periodicidad de 1 mes. No se realizaron test genéticos para confirmación de su patología puesto que ya venía diagnosticada previamente. Las inyecciones intravítreas fueron administradas con una semana de diferencia entre un ojo y otro. En las consultas sucesivas presenta mejoría en la MAVC del OD permaneciendo estable el OI con discreta disminución de los quistes intraretinianos por lo que se decide únicamente seguimiento cada 3 - 6 meses. En la última exploración realizada en 2018, la paciente presenta MAVC de 0,2 en AO. En la Angio-OCT de OI se observa atrofia corioidea con sutiles puntos hiperintensos que pueden corresponder a ovillos neovasculares incipientes presentando similar resultado en OD (figs. 9 y 10).

Caso 3

Presentamos el caso de la hija de la paciente anterior mujer de 32 años que es citada en 2015 en consulta de retina por pérdida visual y diagnóstico de previo de maculopatía de Best. La paciente reconoce estar pasando por un periodo muy estresante a nivel laboral. La MAVC es de 0,4 en AO, en la BSA es fáquica, la PIO es de 16 mm Hg en ambos ojos y en el FO se aprecia mácula con depósitos denso amarillentos centrales y bolsa de LSR bilateral en AO (figs. 11 y 12) La AGF muestra puntos hiperfluorescentes rodeados de silencio corioideo de modo bilateral (figs. 13 y 14). La OCT demuestra quistes intraretinianos con líquido subretiniano dónde se aprecian

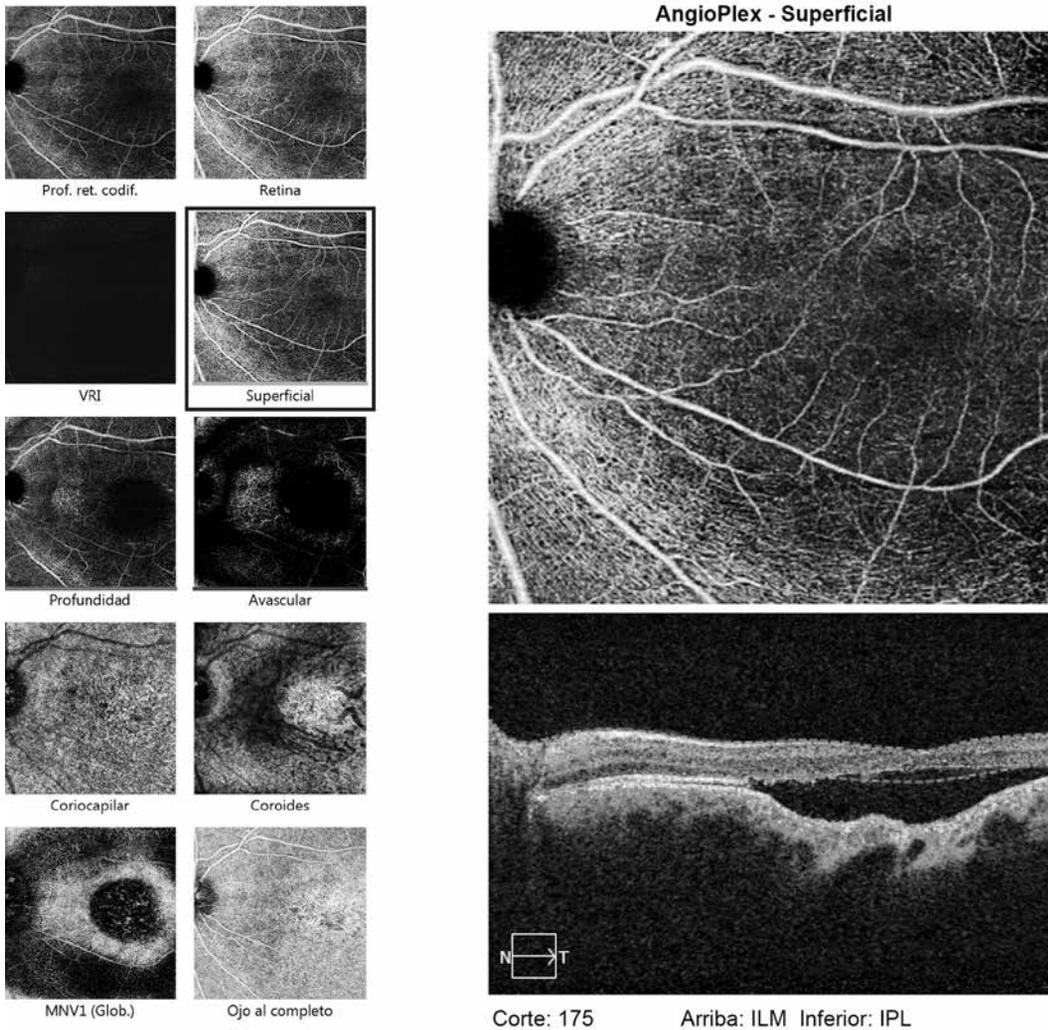


Fig. 6: Angio-OCT de OI caso 1.

numerosas shaggy cells de manera bilateral (figs. 15 y 16). No se pudieron realizar estudios genéticos, pero tenía esta exploración fundoscópica característica y su antecedente materno.

Aunque no existía una membrana neovascular aparente, y fuera de indicación, se decidió administrar 5 inyecciones intravítreas de ranibizumab en AO (periodicidad mensual entre las 3 primeras dosis y bimestral en las siguientes) con parcial respuesta. Posteriormente, también fuera de indicación, se pauta un implante de dexametasona (Ozurdex) en ambos ojos, tras lo que se mejora la MAVC con disminución de algunos quistes intraretinianos permaneciendo estable el líquido subretiniano (figs. 17 y 18) Se realiza seguimiento semestral durante 3 años sin necesi-

dad de más tratamiento. La MAVC actual es de 0,7 en AO.

La Angio-OCT en la última visita (2018) demuestra atrofia coroidea y líquido subreti-

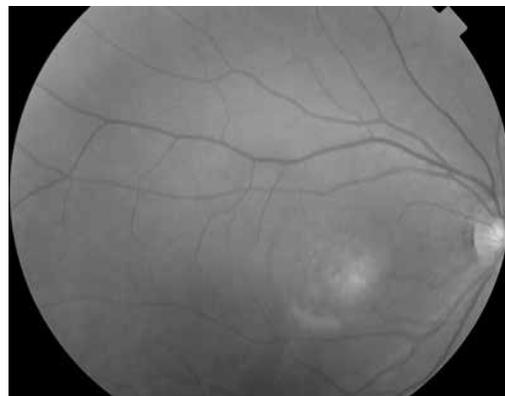


Fig. 7: Retinografía OD caso 2.

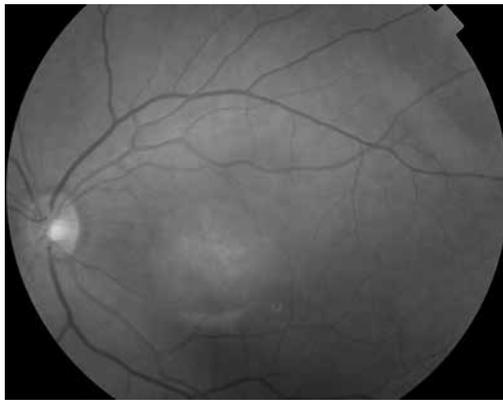


Fig. 8:
Retinografía OI
caso 2

niano. En este caso no se aprecian estructuras neovasculares (fig. 19).

DISCUSIÓN

Nuestros casos nos plantean un obligado diagnóstico diferencial entre ambas distrofias maculares. Como puntos comunes encontramos que tanto la enfermedad de Best como la enfermedad de Stardgart tienen su aparición en la infancia y/o en la adolescencia, aunque

la primera es más características en edades tempranas. Ambas patologías presentan cuatro etapas y pueden presentar depósitos amarillentos de lipofucsina que en la maculopatía de Best son característicos.

Ambas patologías pueden desarrollar membrana neovascular coroidea (MNV) en fases tardías pero muy raramente en la infancia. Además, ambas patologías pueden desarrollar discriminación errónea de colores (el Best en el eje protán, el Stardgart en el verde-rojo) (1). En el caso 1 la paciente desarrolló MNV en ambos ojos.

Genéticamente, en la enfermedad de Best se aprecian mutaciones en el gen BEST1 que se encuentra en el cromosoma 11q13 que codifica una proteína llamada bestrofina-1. Ésta se encuentra en el epitelio pigmentario de la retina y regula el traspaso de iones cloruro (Cl-) a este nivel. Se trata de una de las distrofias más frecuentes. Sin embargo, en el caso de la enfermedad de Stardgart el gen mutado es el ABCA4 que se encuentra en el cromosoma 1p22 y codifica una proteína del mismo nombre que elimina sustancias tóxicas de los fotorreceptores. Tiene herencia autosómico

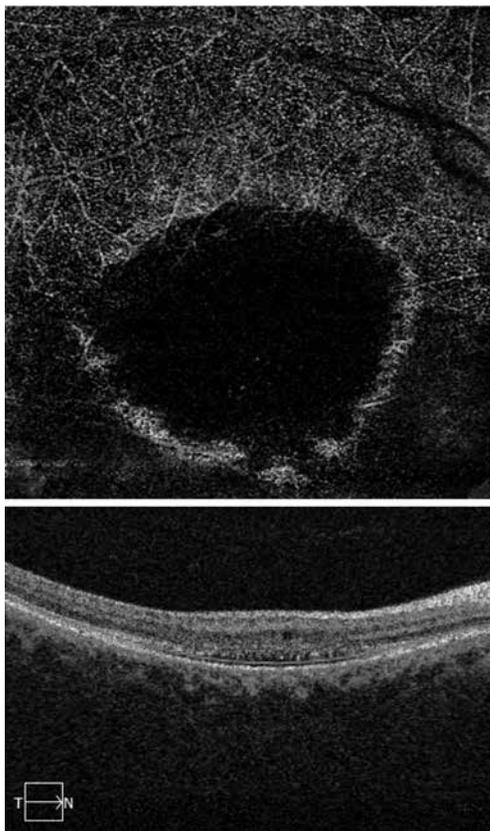
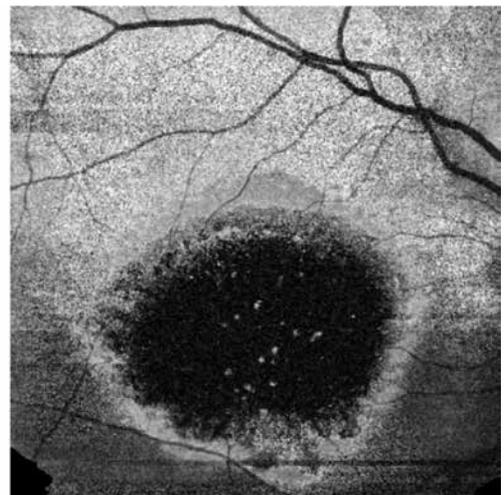


Fig. 9: Angio-OCT OD caso 2.



Superposiciones
Estructura - Ninguno
AngioPlex - Ninguno

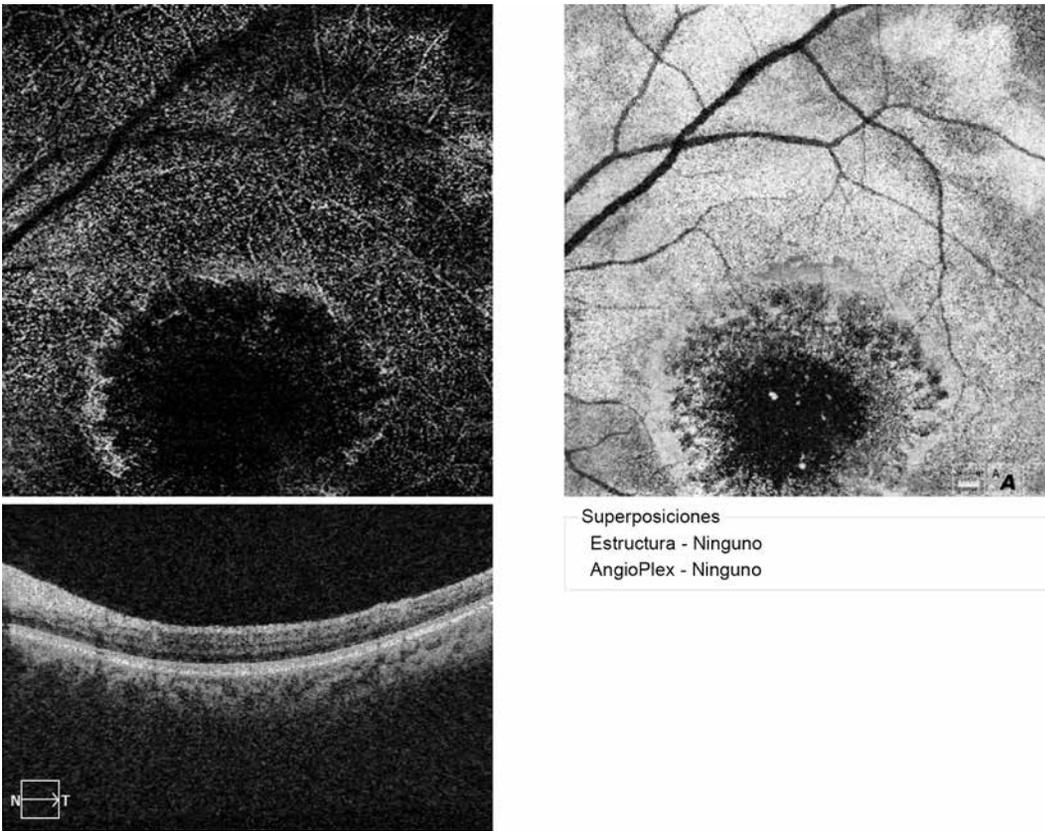


Fig. 10: Angio-OCT OI caso 2.

recesiva aunque en menor medida puede deberse a la mutación del ELOVL4 y PROM1 y heredarse de forma autosómico dominante. El mecanismo patogénico es diferente en cada maculopatía ya que en el primer caso se trata del transporte erróneo de iones por parte del epitelio pigmentario mientras que en el segundo caso lo que ocurre es el acúmulo de sustancias tóxicas a nivel de los fotorreceptores (3,4). En nuestros casos no disponemos de información genética, lo que haría más interesante el análisis de los mismos, sobre todo en el caso de la madre afectada de Stargardt y la hija afectada de Best.

La alteración del flujo iónico en el caso de la enfermedad de Best justificaría tanto los hallazgos electrofisiológicos, como el acúmulo de lipofuscina. Así, es típica la disminución del pico luminoso del EOG (7). Las características y combinaciones de las diferentes mutaciones BEST1 así como los efectos epistáticos pueden influir en la expresión del fenotipo (9).

En las fases finales de la enfermedad, cuando ya aparece un estadio disciforme, es complicado el diagnóstico diferencial. Mien-

tras que en las primeras etapas parece que el acúmulo de pigmento amarillo sería más característico de la enfermedad de Best, el depósito en el caso de la enfermedad de Stargardt sería color bronce tendiendo al depósito lipofuscínico (amarillento) en estadios más avanzados (1). Nuestra paciente presentó depósitos con aspecto de bronce batido en su

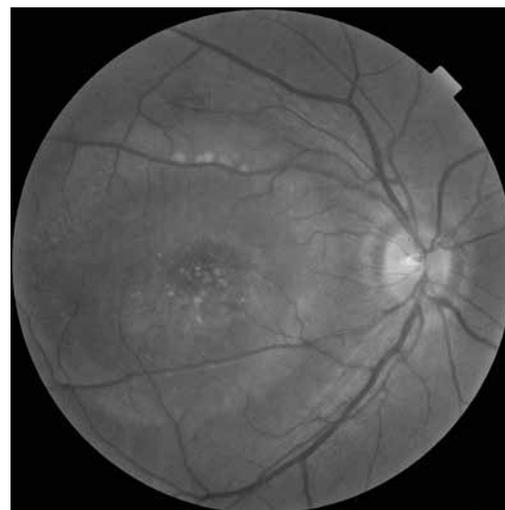


Fig. 11: Retinografía OD caso 3.

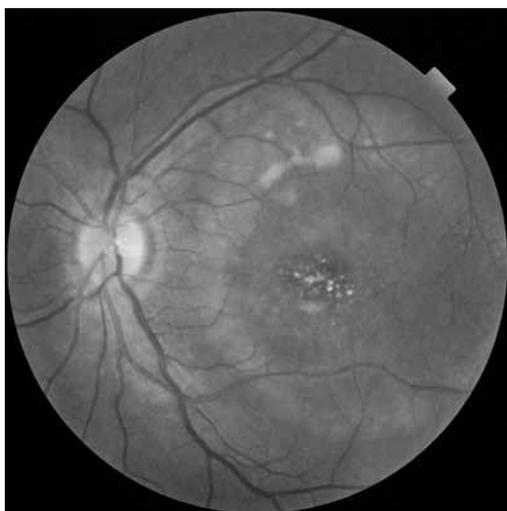


Fig. 12:
Retinografía OI
caso 3.

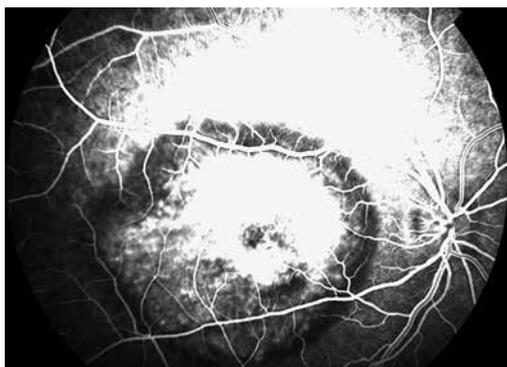


Fig. 13: AGF OD
caso 3.

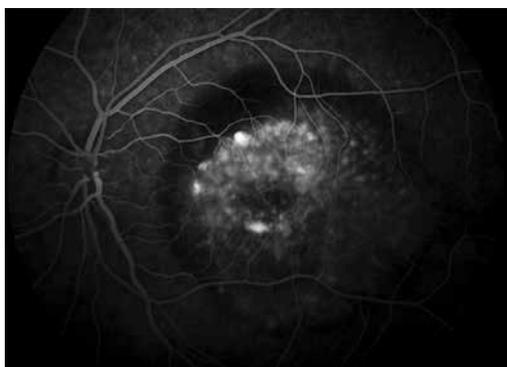


Fig. 14: AGF OI
caso 3.

primera evaluación. Cabe la posibilidad, tras el diagnóstico de su hija, que pudiera tratarse de el estado vitelodisruptivo que acontece en la enfermedad de Best.

La AV parece afectarse más tempranamente en el caso del Best pudiendo mantenerse en los pacientes con Stargardt incluso a los 40 años. Las AV según el estudio de Greenstein y colaboradores en pacientes con enfermedad de Stargardt fluctúan entre 20/25

(0,8) y 20/400 (0,05) en escala de Snellen (4). No es el caso de nuestra paciente del caso 1 que en el momento del diagnóstico inicial presenta MAVC de 0,6 y 0,4 (OD/OI) pero que empeora tempranamente, cosa que iría más a favor de la enfermedad de Best, que además es típicamente bilateral (2).

La AGF nos da información adicional. Puede aparecer bloqueo de la fluorescencia coroidea, hiperfluorescencia de los flecks y resalte del árbol vascular en las maculopatías de Best (6, 10). Nuestra paciente presentó una primera angiografía con silencio coroideo central rodeado de hiperfluorescencia que también es típico de la maculopatía viteliforme de Best. En la enfermedad de Stargardt la AGF se describe desde la normalidad en estadios iniciales hasta silencio coroideo central en lesiones más avanzadas (6).

Las imágenes en la OCT (Spectralis) de las lesiones viteliformes se describen como elevación del epitelio pigmentario de la retina macular como una banda reflectiva protuberante focal sobre un espacio no homogéneo más claro. (10) También se han evaluado las lesiones mediante OCT sensible a la polarización (PS-OCT) en un estudio realizado por Déak y colaboradores sobre 35 ojos de 18 pacientes donde se observó un engrosamiento del EPR focal en 26 ojos debajo o en el borde de las lesiones maculares viteliformes. El grosor del epitelio pigmentario de la retina fuera de la lesión viteliforme (LV) fue normal o ligeramente adelgazado en pacientes con distrofia macular de Best y degeneración macular viteliforme del adulto, pero se difuminó difusamente o fue atrófico en pacientes con bestrofinopatía autosómica recesiva. Los pacientes con bestrofinopatía autosómica recesiva mostraron fibrosis sub-EPR junto con la LV subretiniana. Por tanto la PS-OCT permite confirmar in vivo la ubicación subretiniana de la LV y es útil en la evaluación de la integridad del RPE (11). En el caso de la OCT en pacientes con Stargardt inicial parece no diferir en comparación con pacientes normales, sin embargo, se puede identificar un adelgazamiento de la coroides en las etapas más avanzadas de la enfermedad (5).

Con respecto al EOG existe evidencia clínica significativa de que tanto en la enfermedad de Best como en la bestrofinopatía autosómica recesiva, los resultados del mismo son más variables de lo que se aprecia

actualmente tal y como describen Khan y colaboradores tras un estudio sobre 113 pacientes en Londres. Esta prueba puede ser normal o estar alterada por lo que concluyen que las consecuencias de la mutación BEST1 pueden expresarse independientemente, posiblemente mediadas por efectos diferenciales en la homeostasis del calcio intracelular (12). Según Kanski, el EOG es netamente inferior a la normal durante todos los estadios de la enfermedad, así como en los portadores con fondo de ojo normal. En la enfermedad de Stargart el EOG es inferior a la normal solo en los casos avanzados y el electroretinograma (ERG) fotópico es normal o inferior a lo normal mientras que el escotópico permanece normal (1).

En los resultados de la Angio-OCT observamos un espacio a nivel de las capas externas de la retina de nuestra paciente que más bien pareciera un conus propio del ojo miope. La apariencia que presenta a modo de ojo de buey iría a favor del Stargart (STGD) aunque se ha descrito también en algunos casos de Best en la literatura. Está descrito en la última fase de la enfermedad de Best que desaparezca todo pigmento, dejando un área atrófica de EPR (2) lo cual podría justificar este hallazgo observado. La Angio-OCT que se describen en la literatura en el caso de las distrofias retinianas viteliformes se describen en el trabajo de Kunal y colaboradores los cuales estudiaron 33 ojos de los cuales 17 presentaban maculopatía viteliforme y describieron tanto el flujo vascular como los posibles artefactos. No se detectó flujo dentro de los focos de exudación, hemorragia o lesiones viteliformes. La proyección retiniana fue más débil en la superficie de las lesiones viteliformes. La proyección de Retina-EPR fue enmascarada por una hemorragia densa y material viteliforme (13).

En el estudio realizado por Guduru y colaboradores se estudiaron 22 pacientes que sufrían de diferentes estadios de STGD mediante Angio-OCT. Ésta reveló una rarefacción vascular con prominencia vascular en 15 (35%) ojos, mientras que los casos restantes tenían rarefacción vascular pura. En las imágenes de auto fluorescencia (FAF), 25 (58%) ojos tenían un halo peripapilar, una lesión hipofluorescente en el área foveal y la presencia de cambios tanto hipofluorescentes como hiperfluorescentes tal y como también ocurre en

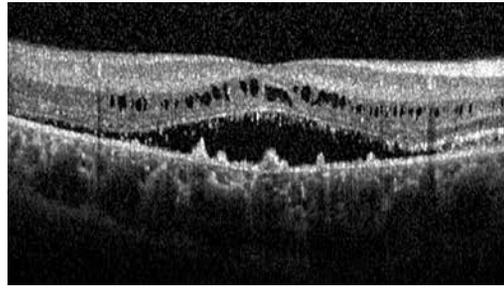


Fig. 15: OCT OD al diagnóstico.

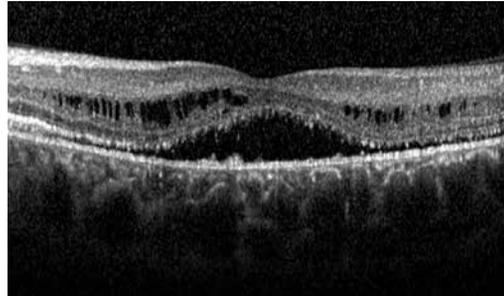


Fig. 16: OCT OI al diagnóstico.

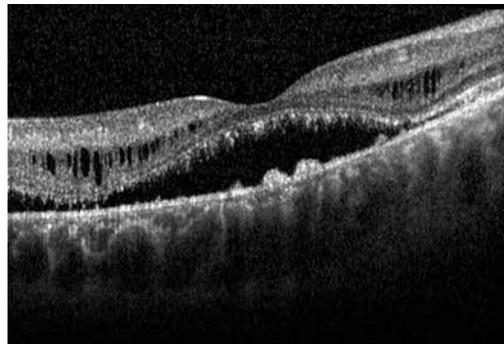


Fig. 17: OCT OD tras el tratamiento.

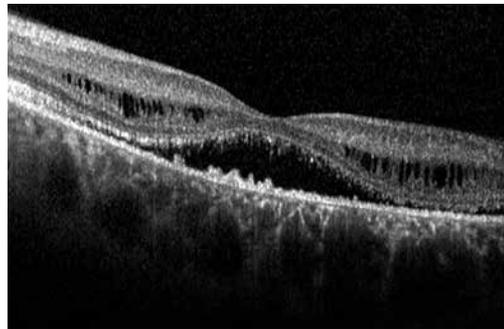


Fig. 18: OCT OI tras el tratamiento.

el caso de nuestra paciente número 1. En las imágenes de FAF, el área promedio de deterioro del EPR fue de $6,7 \pm 4,4 \text{ mm}^2$, mientras que en Angio-OCT se mostró un área hipointensa de $4,2 \pm 3,6 \text{ mm}^2$ a nivel de la capa de CC. El daño de RPE en FAF pareció ser significativamente mayor que la pérdida de vasos de capa CC en OCTA, lo que sugirió que el daño de RPE podría preceder al de CC (16).

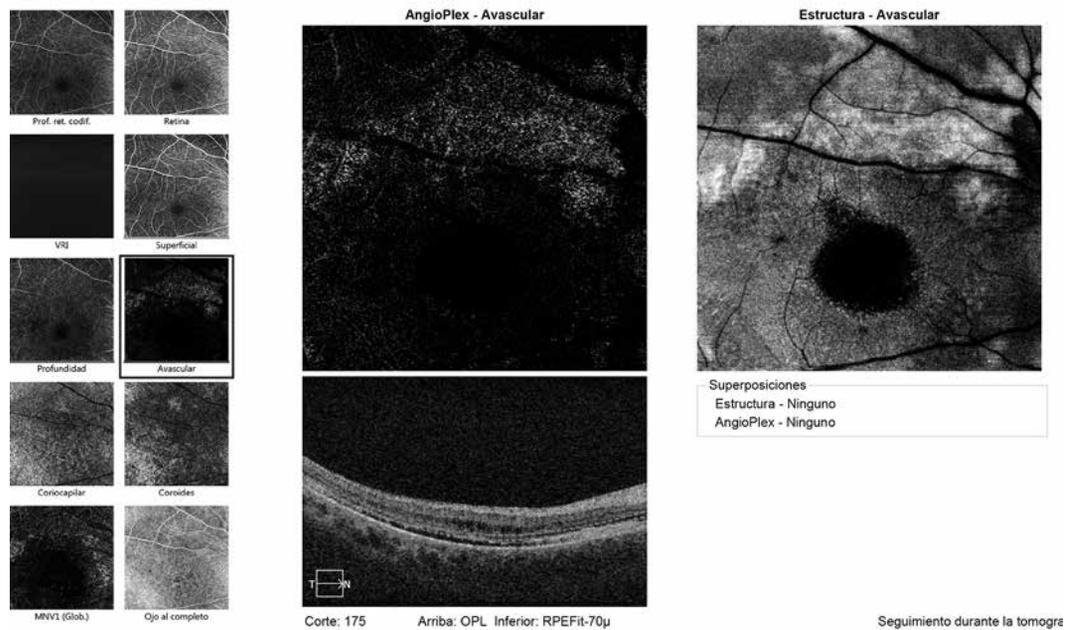


Fig. 19: Angio-OCT OD caso 3.

Nuestra paciente del caso 1 presenta menor daño en el ojo derecho que en el izquierdo con un área hipointensa en la capa coroidea. Los pacientes con Stargardt avanzado tienen reducido el plexo capilar superficial, plexo capilar profundo y coriocapilar comparados con ojos saludables provocando una reducción total del grosor macular del complejo membrana limitante interna y plexiforme interna observable en ANGIO-OCT. Esto supone una reducción coroidea junto a las capas internas y externas de la retina del grosor interno y externo retiniano (15).

La enfermedad de Best progresa a través de 5 estadios, con un pronóstico visual favorable, a menos que se genere hemorragia o neovascularización coroidea, como es el caso de nuestra paciente número 1, en cuyo caso se ha demostrado una respuesta favorable al tratamiento con terapia fotodinámica, foto-coagulación con láser argón y a la aplicación intravítrea de triamcinolona y/o fármacos antifactor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF). Usualmente, el pronóstico visual en la enfermedad de Best es bueno, aun en presencia de lesiones viteliformes grandes; sin embargo, el desarrollo de neovascularización coroidea puede generar disminución de la agudeza visual (2), esto podría también inclinarnos por el diagnóstico de Best en vez de Stargardt en el caso de nuestra paciente número 1. Los pacientes con enfermedad de

Best pueden presentar quistes intraretinianos que disminuyan la agudeza visual y pueden tratarse con intravítreas de antiangiogénicos en casos seleccionados. En nuestros casos 2 y 3, madre e hija presentan la misma morfología de LSR con shaggy cells centrales, pero, mientras que la madre no presenta líquido en las capas intermedias, la hija sí y ha recibido diferentes inyecciones intravítreas (ranibizumab y dexametasona) siendo el ozurdex la que más tiempo ha mantenido las capas máculares en estado normal. Sin embargo hay literatura que describe la tendencia a la auto-limitación de la MNV coroidea en pacientes jóvenes (Ho y Glaser), probablemente debida a la hiperfunción del epitelio pigmentario de la retina (EPR) en la zona circunscrita a la lesión y a la producción de inhibidores de la neovascularización (7). En el artículo de Bernal y colaboradores (6) se reportan dos casos de maculopatía de Stargardt donde uno de ellos de 54 años presenta déficit progresivo de agudeza visual con 0,3 en escala Snellen en ambos ojos y depósitos drusenoides extramaculares mientras que el otro caso es un paciente de 34 años con FF y AV de la unidad. En nuestro caso 1 la paciente tiene 40 años y su agudeza visual ha descendido desde la infancia hasta 0,125 en ambos ojos. Presenta a diferencia de los pacientes descritos, máculas con fibrosis y aspecto blanco grisáceo fruto de membranas neovasculares asociadas

a su distrofia macular. Esto dificulta enormemente su diagnóstico visual definitivo.

El CV en el caso de la enfermedad de Stargart puede ser normal y los hallazgos electroretinográficos generalmente son normales o discretamente alterados (6). En nuestro caso 1 la paciente presenta mácula con aspecto en ojo de buey, campo visual disminuido y electroretinograma normal.

Dentro de los diagnósticos diferenciales se pueden mencionar a la retinitis pigmentaria, como un grupo de distrofias retinales difusas que afectan a los bastones, con degeneración posterior de los conos (distrofia de bastones-conos); la nictalopía y su edad de inicio es muy similar a el Stargart, sin embargo se diferencia porque presenta un aspecto teselado del fondo de ojo debido a la atrofia del EPR y a los cambios pigmentarios perivasculares en forma de espícula ósea. La distrofia macular anular concéntrica benigna es otro diagnóstico diferencial que muestra una maculopatía en ojo de buey con ligera atenuación vascular. La AGF presenta un defecto en ventana anular del EPR. El pronóstico es bueno en la mayoría de los casos, aunque un pequeño grupo desarrollará pérdida progresiva de la agudeza visual y nictalopía. Su diferencia con la enfermedad de Stargart radica en que es autosómica dominante y presenta una importante variabilidad en su expresión clínica (16).

En cuanto al tratamiento de la enfermedad de Stargart, 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. 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 Stargart y agentes proinflamatorios retinianos. 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 (6). La cirugía mediante

vitrectomía con pelado de membrana limitante interna y extracción de membrana subretiniana en los casos de neovascularización coroidea era la única técnica en el periodo pre-antiangiogénico. Tras la aparición de los mismos, estas sustancias han demostrado buenos resultados (17) aunque autores como Madhusudhan S puntualizan que los protocolos tipo DMAE puedan no ser los adecuados en casos de distrofias retinianas (18). Los nuevos tratamientos en investigación, los estudios genéticos están demostrando que la combinación de dos drogas aprobadas clínicamente como son el bortezomib y el 4-fenibutirato (4PBA) restauran satisfactoriamente la expresión y localización de las cuatro proteínas de bestrofina-1 mutante en la bestrofinopatía autosómica recesiva (ARB). De manera importante, la función de conductancia de Cl⁻ de cada una de las proteínas bestrofina-1 mutantes se restauró completamente a la de bestrofina-1 de tipo salvaje por tratamiento de células con 4PBA. El rescate funcional logrado con 4PBA es significativo porque sugiere que este medicamento, que ya está aprobado para uso a largo plazo en bebés y adultos, podría representar una terapia prometedora para el tratamiento de BRA y otras bestrofinopatías resultantes de mutaciones en BEST1. (19, 20) En estos casos es importante el estudio genético y oftalmológico de los padres para detectar afectación o portación del gen anómalo (21).

En el caso de la enfermedad de Stargart, el pronóstico visual parece ser peor cuanto más temprana es la enfermedad, aunque es raro el paciente con agudezas de no percepción de luz o percepción de luz. El promedio de agudeza visual suele ser mayor de 0,05 en pacientes con comienzo tardío (mayores de 40 años) (22) En un estudio multicéntrico de cohortes retrospectivo en un centro terciario de los EEUU y Europa se recogieron 251 pacientes de edades a partir de los 6 años. Se estudió la evolución mediante autofluorescencia de las zonas de atrofia macular concluyendo que su agrandamiento depende principalmente del tamaño inicial de la lesión (23).

Los test genéticos son las herramientas diagnósticas más fiables en estos casos tanto para diagnosticar a los pacientes como para ejercer consejo genético en futuras generaciones. Ninguna de nuestras pacientes fue sometida a test genéticos, es la controversia

acontecida tras el diagnóstico de presunción de la hija de nuestro paciente número 10 que nos hace darnos cuenta de la importancia de la confirmación genética.

CONCLUSIÓN

Las distrofias maculares pueden debutar con cuadros clínicos de difícil diagnóstico según la fase en la que se exploren por primera vez. Un primer diagnóstico de presunción no comprobado genéticamente puede llevar a la clasificación errónea de los pacientes. Una generación afectada con diagnóstico temprano puede hacernos acertar con el verdadero diagnóstico de nuestros pacientes varios años después. Las nuevas herramientas diagnósticas como la Angio-OCT nos facilitan el entendimiento de la fisiopatología y la evolución de estas distrofias maculares.

BIBLIOGRAFÍA

- Jack Kanski. Oftalmología clínica. Sexta edición. Cap. 18: 658-661.
- López Mendoza S, Díaz Zapien A I, Nuño Suárez M A. Enfermedad de Best o distrofia macular viteliforme. A propósito de un caso. *Rev Mex Oftalmol.* 2016; 90: 89 - 93.
- Anderson DMG, Ablonczy Z, Koutalos Y, Hanneken AM, Spraggins JM, Calcutt MW, et al. Bis (monoacylglycerol) phosphate lipids in the retinal pigment epithelium implicate lysosomal/endosomal dysfunction in a model of Stargardt disease and human retinas. *Sci Rep.* 2017 11; 7 (1): 17352.
- Greenstein VC, Nunez J, Lee E, Schuerch K, Fortune B, Tsang S H, et al. A Comparison of En Face Optical Coherence Tomography and Fundus Autofluorescence in Stargardt Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017; 58 (12): 5227-5236.
- Sodi A, Bacherini D, Lenzetti C, et al. EDI OCT evaluation of choroidal thickness in Stargardt disease. Vavvas DG, ed. *PLoS ONE.* 2018;13(1):e0190780. doi:10.1371/journal.pone.0190780.
- Bernal Montesdeoca L, Manrique de Lara. Espectro clínico de la Enfermedad de Stargardt. Clinical spectrum in Stargardt disease. *Arch. Soc. Canar. Oftal.* 2017; 28: 67-71.
- Céspedes A., Pérez-De-Arcelus M., García-Arumí J. Distrofia macular viteliforme de Best asociada a neovascularización coroidea. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2012; 87(10): 333-336.
- Tian L, Sun T, Xu K, Zhang X, Peng X, Li Y. Screening of BEST1 Gene in a Chinese Cohort With Best Vitelliform Macular Dystrophy or Autosomal Recessive Bestrophinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017; 58 (9): 3366-3375.
- Tian R, Yang G, Wang J, Chen Y. Screening for BEST1 gene mutations in Chinese patients with bestrophinopathy. *Mol Vis.* 2014; 20: 1594-604.
- Peñate Santana H, Marrero D, Tándón Cárdenas L. Métodos diagnósticos en la distrofia foveo-macular viteliforme del adulto: caso clínico y revisión bibliográfica. *Arch Soc Can Oftalmol.* 2017; 18: 75-81.
- Deák GG, Schmidt WM, Bittner RE, Mylonas G, Roberts PK, Zotter S, et al. Imaging of vitelliform macular lesions using polarization-sensitive optical coherence tomography. *Retina.* 2017 Dec 5. doi: 10.1097/IAE.0000000000001987.
- Khan KN, Islam F, Holder GE, Robson A, Webster AR, Moore AT, et al. Normal electrooculography in Best disease and autosomal recessive bestrophinopathy. *Retina.* 2018; 38(2): 379-386.
- Dansingani KK, Tan A, Gilani F, Phasukkijwatana N, Novais E, Querques L, et al. Subretinal Hyperreflective Material Imaged with Optical Coherence Tomography Angiography. *Am J Ophthalmol.* 2016; 169: 235-48.
- Guduru A, Lupidi M, Gupta A, et al Comparative analysis of autofluorescence and OCT angiography in Stargardt disease *British Journal of Ophthalmology* Published Online First: 26 October 2017. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311000.
- Mastropasqua R, Toto L, Borrelli E, et al. Optical Coherence Tomography Angiography Findings in Stargardt Disease. Ablonczy Z, ed. *PLoS ONE.* 2017;12(2):e0170343. doi:10.1371/journal.pone.0170343.
- Medina López JP, Parada Vásquez RH, Rodríguez Gómez JA, Castillo Velásquez J. Enfermedad de Stargardt: presentación clínica de cuatro casos familiares. *Oftalmol Clin Exp* 2016; 9 (3): 108-115.
- Moreira Jr. C A, Moreira-Neto C A, Junqueira Nobrega M, Cunha de Souza E. Ten-Year Follow-Up after Bilateral Submacular Neovascular Membrane Removal in a Case of Autosomal Recessive Bestrophinopathy. *Rep Ophthalmol.* 2017; 8(1): 265-270.
- Madhusudhan S, Hussain A, Sahni JN. Value of anti-VEGF treatment in choroidal neovascularization associated with autosomal recessive bestrophinopathy. *Digit J Ophthalmol.* 2013; 19(4): 59-63.
- Uggetti C, Briant K, Streit AK, Thomson S, Koay YH, Baines RA, et al. Restoration of mutant bestrophin-1 expression, localisation and function in a polarised epithelial cell model. *Dis Model Mech.* 2016 Nov 1;9(11):1317-1328.

20. Boon CJ, Van den Born LI, Visser L, Keunen JE, Bergen AA, Booij JC, et al. Autosomal recessive bestrophinopathy: differential diagnosis and treatment options. *Ophthalmology*. 2013; 120(4): 809-20.
21. Kubota D, Gocho K, Akeo K, et al. Detailed analysis of family with autosomal recessive bestrophinopathy associated with new BEST1 mutation. *Documenta Ophthalmologica Advances in Ophthalmology*. 2016;132:233-243. doi:10.1007/s10633-016-9540-3.
22. Kubota D, Gocho K, Akeo K, Kikuchi S, Sugahara M, Matsumoto CS, Shinoda K, Mizota A, Yamaki K, Takahashi H, Kameya S. Agudeza visual en pacientes con Stardgart tras los 40 años. *Retina*. 2017.
23. Strauss RW, Muñoz B, Ho A, Jha A and col. Progression of Stardgart Disease as Determined by Fundus Autofluorescence in the Retrospective Progression of Stardgart Disease Study (ProgStar Report No. 9). *JAMA Ophthalmol*. 2017 1; 135(11): 1232-1241.