

# Estudio multimodal y diagnóstico diferencial de la distrofia macular viteliforme

## *Multimodal study and differential diagnosis of vitelliform macular dystrophy*

ESPINOSA-BARBERI G<sup>1</sup>, GALVÁN GONZÁLEZ FJ<sup>1</sup>, RODRÍGUEZ PÉREZ P<sup>1</sup>,  
VIERA PELÁEZ D<sup>1</sup>, MEDINA RIVERO F<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Casos clínicos:** Se presentan dos casos de distrofia macular. El primero un varón de 46 años remitido con cicatriz macular en su ojo derecho y acúmulo disperso de lipofuscina, acompañado de líquido subretiniano en el izquierdo. El electrooculograma mostró un índice de Arden inferior a 1,5 en ambos ojos. Mediante las pruebas genéticas se realizó el diagnóstico de enfermedad de Best. El segundo, un varón de 65 años cuya exploración reveló un acúmulo subfoveal de material viteliforme, cuyas pruebas neurofisiológicas fueron normales, por lo que se llegó al diagnóstico de distrofia macular viteliforme del adulto.

**Discusión:** Las distrofias maculares se caracterizan por el depósito de pigmento amarillento subfoveal. Las pruebas de imagen, así como las características clínicas y la neurofisiología resultan elementales para el correcto diagnóstico de estas patologías.

**Palabras clave:** distrofia macular viteliforme, enfermedad de best, lipofuscina, tomografía de coherencia óptica, angiografía con fluoresceína.

### ABSTRACT

**Case report:** Two cases of macular dystrophy are presented. The first was a 46-year-old man referred with a macular scar in his right eye and a dispersed accumulation of lipofuscin, accompanied by subretinal fluid in the left eye. The electrooculogram showed an Arden index of less than 1.5 in both eyes. Genetic tests are used to diagnose Best's disease. The second, a 65-year-old man whose exploration revealed a subfoveal accumulation of vitelliform material, whose neurophysiological tests were normal, so that the diagnosis of adult vitelliform macular dystrophy was reached.

**Discussion:** Macular dystrophies are characterized by the deposition of subfoveal yellowish pigment. Imaging tests, as well as clinical characteristics and neurophysiology, are essential for the correct diagnosis of these pathologies.

**Keywords:** vitelliform macular dystrophy, best disease, lipofuscin, optical coherence tomography, fluorescein angiography.

<sup>1</sup> Licenciado en Medicina.

Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Barranco. La Ballena s/n, 35010, Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, España.

Correspondencia:

Glenda Espinosa Barberi

Barranco La Ballena s/n, 35010, Las Palmas de Gran Canaria, España

glenda\_eb@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

La distrofia macular viteliforme de Best es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por el acúmulo de depósitos de lipofuscina en el epitelio pigmentario como consecuencia de la alteración de una proteína transmembrana de calcio debido a mutaciones en el gen BEST1 localizado en el cromosoma 11 (1,2). Gass describió una clasificación clínica en diferentes estadios: previteliforme, viteliforme o lesión en yema de huevo, pseudohipopión, vitelorrúptiva, atrófica y cicatricial o neovascular (3).

La distrofia foveomacular viteliforme del adulto (DFMVA) es una maculopatía cada vez más reconocida, originalmente descrita por Gass en 1974 como «distrofia foveomacular peculiar». Se caracteriza por depósitos amarillos subfoveales bilaterales con pigmentación asociada con presentación en la edad adulta (4). Actualmente se considera que su apariencia fenotípica representa un grupo heterogéneo de patologías, entre ellas la distrofia en patrón (asociada con mutaciones del gen PRPH2), la distrofia macular autosómica dominante, lesiones viteliformes adquiridas asociadas a trastornos de la interfase vitreoretiniana o a enfermedades sistémicas (pseudoxanthoma elasticum, sín-

drome de Kearns-Sayre), y la degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) (5). Las múltiples descripciones disponibles en la literatura no facilitan el abordaje diagnóstico, y a menudo se confunde con otras alteraciones del epitelio pigmentario retiniano (EPR) (6,7). En muchos casos, la DFMVA se diagnostica de manera errónea como DMAE, aunque también simular la distrofia macular viteliforme enfermedad de Best.

El objetivo de este trabajo es describir dos casos clínicos sobre la enfermedad de Best y la distrofia foveomacular viteliforme del adulto, así como establecer una comparación entre ambas patologías que permita comprender mejor el manejo diagnóstico de las mismas.

## CASO CLÍNICO 1

Varón de 46 años que acudió por pérdida de agudeza visual (AV) progresiva en ambos ojos (AO) de meses de evolución, diagnosticado previamente de coriorretinopatía serosa central (CRSC). Como antecedentes personales (AP) refirió controles oftalmológicos en la infancia por una cicatriz macular presente en ojo derecho (OD) de la que no recuerda su etiología. En el examen presentó una mejor agudeza visual corregida (MAVC) de 20/30 en OD y de 20/50 en ojo izquierdo (OI). La biomicroscopia de segmento anterior (BSA) y la presión intraocular (PIO) eran normales. En el fondo de ojo (FO) se observó atrofia macular en OD, así como lesiones de aspecto viteliforme con aspecto de huevo revuelto y líquido subretiniano (LSR) en OI. En la angiografía con fluoresceína (AGF) de OD se observó fenómeno ventana a nivel macular debido a la atrofia de capas externas y la cicatrización, mientras que en OI se vio puntos hiperfluorescentes en estadios precoces y tardíos (figs. 1 y 2). La tomografía de cohe-

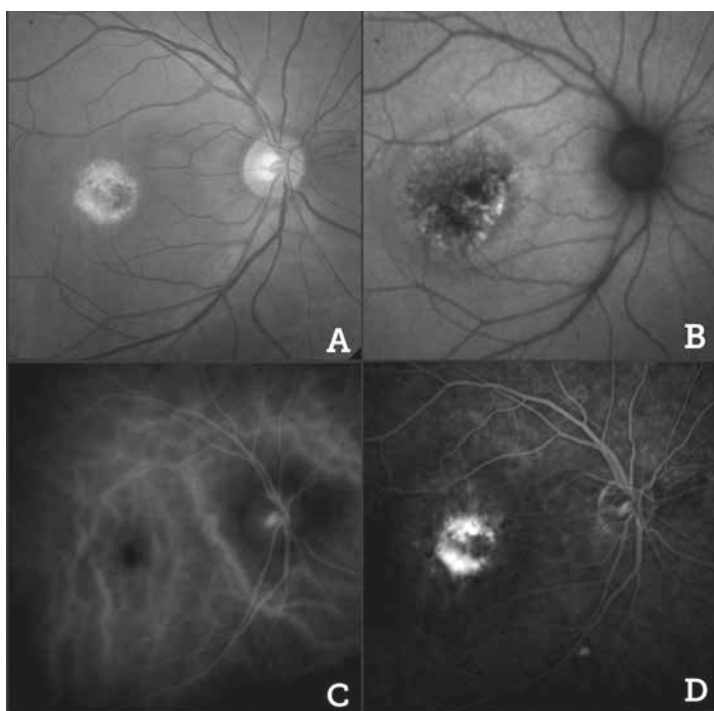
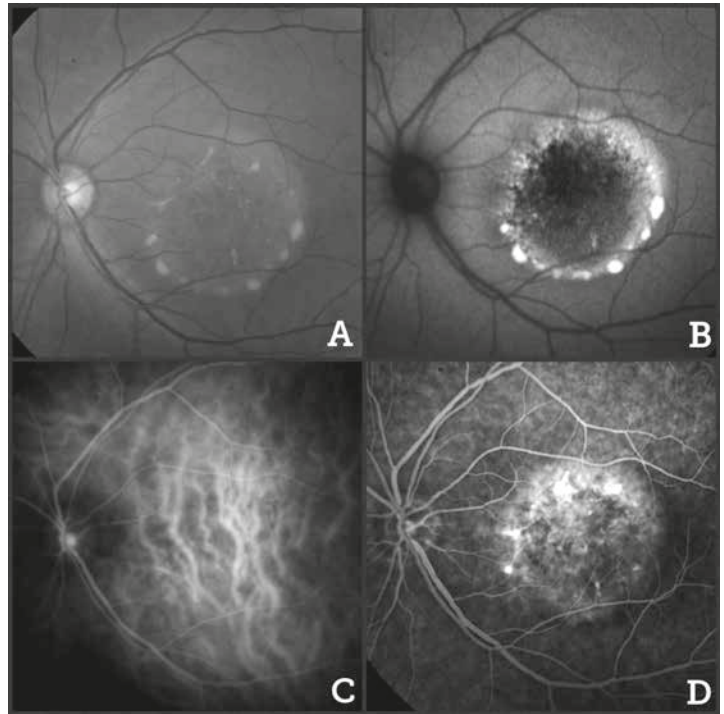


Fig. 1: Ojo derecho del caso 1. A. Retinografía en la que se aprecia cicatriz macular compatible con estadio atrófico/cicatricial. B. Autofluorescencia con afectación macular extensa del epitelio pigmentario de la retina. C. Verde indocianina en la que se descarta afectación coroidea y presencia de membrana neovascular. D. Tiempos tardíos de angiografía con fluoresceína en la que existe hiperfluorescencia a nivel de la cicatriz foveal, sin presenta de fuga.

Fig. 2: Ojo izquierdo del caso 1. A. Retinografía en la que se aprecia pigmento disperso compatible con imagen de «huevo revuelto» y estadio vitelirruptivo.

B. Autofluorescencia con afectación extensa macular del epitelio pigmentario de la retina con hiperautofluorescencia en la zona de acúmulo de la lipofuscina. C. Verde indocianina que no muestra afectación coroidea. D. Tiempos tardíos de la angiografía con fluorescencia en la que se aprecia el resalto que genera el líquido subretiniano macular y la hiperfluorescencia del pigmento.



rencia óptica (OCT) macular de OD presentó desprendimiento neurosensorial (DNS) con atrofia de la capa de elipsoides, mientras que en OI objetivó un DNS asociado a múltiples depósitos hiperreflectantes a nivel del epitelio pigmentario retiniano (EPR) coincidentes con los depósitos viteliformes (fig. 3). Posteriormente, se solicitó electrooculograma (EOG), potenciales evocados visuales (PEV) y electroretinograma (ERG). El EOG evidenció valores patológicos en AO (índice de Arden de 1,23 en OD y de 1,5 en OI), los PEV fueron anómalos en OD (amplitud disminuida, morfología irregular y latencia incrementada) y dentro de los límites de la normalidad en OI, mientras que el ERG demostró una respuesta de los bastones dentro de la normalidad en AO y respuesta de los conos dentro de la normalidad en OD y mínimamente alterada en OI. El estudio genético fue positivo en heterocigosis para la variante p c.399C>A (p.Asn133Lys) en el exón 3 del gen BEST1. Con todos estos datos, se realizó el diagnóstico de distrofia macular viteliforme de Best (DMVB) con estadio cicatricial en OD y vitelirruptivo en OI.

## CASO CLÍNICO 2

Varón de 65 años que fue remitido a nuestro centro por hallazgo casual en la funduscopia. El paciente no refería sintomatología ni

AP de interés. En la exploración oftalmológica se observó una MAVC de 20/30 en AO. En la BSA se apreció cataratas de predominio nuclear en AO, y la PIO se encontraba dentro

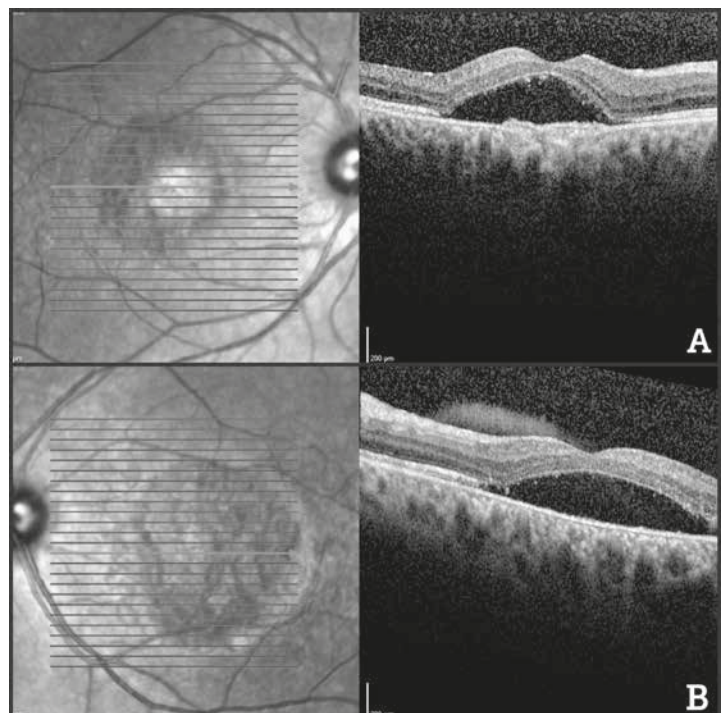


Fig. 3: Tomografía de coherencia óptica caso 1. A. Ojo derecho con fibrosis a nivel del epitelio pigmentario, líquido subretiniano y elongación de segmentos externos de los fotorreceptores. B. Ojo izquierdo con líquido subretiniano, algunos acúmulos de material hiperreflectivo y gran afectación de capas externas.

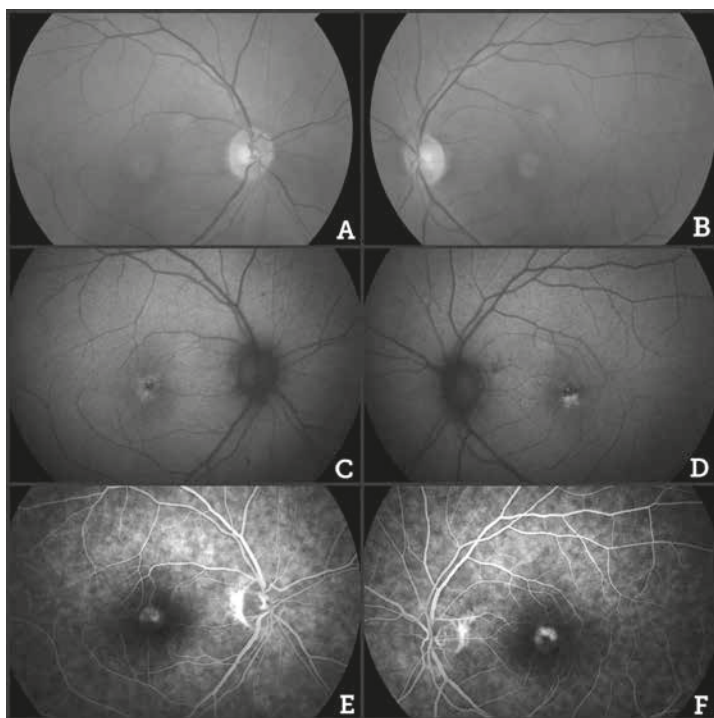


Fig. 4: Caso 2. (A y B) Retinografías en las se aprecia lesión subfoveal en reabsorción, rodeada de un halo de hiperpigmentación. Autofluorescencia en ojo derecho (C) con afectación leve del epitelio pigmentario retiniano y de ojo izquierdo (D) con afectación más intensa. (E y F) Tiempos tardíos de la angiografía con fluoresceína con la presencia de un anillo hiperfluorescente (efecto ventana) que rodea una zona central hipofluorescente que genera un efecto pantalla.

de los límites de la normalidad. El FO reveló la presencia de lesiones subfoveales bilaterales redondeadas de color amarillento (fig. 4). La OCT macular demostró depósitos hiperre-

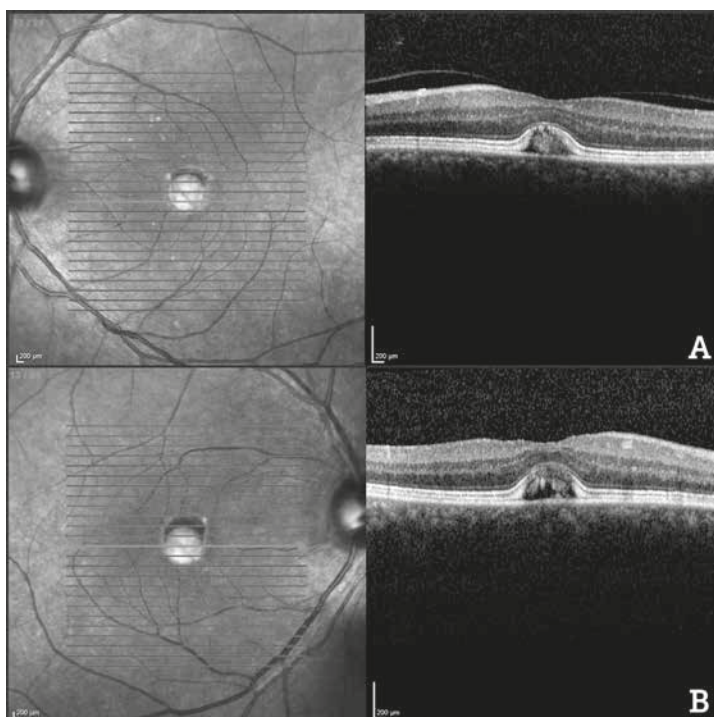


Fig. 5: Tomografía de coherencia óptica caso 2. A. Ojo derecho en el que se aprecia acúmulo hiperreflectivo subfoveal, epitelio pigmentario prácticamente íntegro y adelgazamiento de las capas externas. B. Ojo izquierdo con mayor acúmulo de pigmento subfoveal y afectación de la retina neurosensorial.

flectivos entre la capa de fotorreceptores y el complejo epitelio pigmentario/membrana de Bruch (fig. 5). Las pruebas neurofisiológicas fueron normales. Debido a los hallazgos, se estableció el diagnóstico de distrofia foveomacular viteliforme del adulto (DFMVA). Posteriormente, se realizó AGF que demostró hiperfluorescencia en tiempos tardíos en OI compatibles con la presencia de una membrana neovascular (MNV) por lo que pautó 3 inyecciones mensuales de ranibizumab intravítreo en el OI. Al mes de finalizar la dosis de carga, se constató una MAVC de OI a 20/50.

## DISCUSIÓN

Entre los casos presentados, aunque la edad del diagnóstico ha sido media, las características clínicas nos han ayudado a diferenciarlos. En el primero el paciente y contaba con la historia de una cicatriz en su OD desde la infancia, por lo que en ese momento se pudo haber comenzado a manifestar la enfermedad, aunque no había sido correctamente identificada, lo que coincide con el pico de edad de presentación de la distrofia macular viteliforme de Best, que es durante la infancia o la adolescencia. En el segundo caso, por el contrario, no existían antecedentes de patología oftalmológica, y aunque el hallazgo fue casual, el paciente ya presentaba 65 años, edad entre el rango en que se suele manifestar esta patología, que es entre los 42 y los 77 años (8).

Una característica en común fue la bilateralidad del cuadro, aunque en el caso de la enfermedad de Best fue asimétrico, siendo lo más frecuente la presentación simétrica en ambos ojos, característica que comparte en común con la distrofia del adulto (9). También se debe tener en cuenta las características de las lesiones, debido a que en el primer caso nos encontramos con una imagen en huevo revuelto en el OI, que recordaba más a una coriorretinopatía serosa central, siendo este uno de los principales diagnósticos diferenciales de la patología, debido a la edad y los signos (10).

Aunque en ambas patologías se ha descrito un predominio en el sexo femenino, ambos casos se presentaron en varones. Entre ambas patologías se debe tener en cuenta que la enfermedad de Best constituye la segunda distrofia macular más frecuente, siendo precedida por la enfermedad de Stargardt, otra patología englobada dentro de sus diagnósticos diferenciales, aunque con características propias (coroides oscura, flecks retinianos, entre otros), mientras que la distrofia macular viteliforme del adulto cuenta con una prevalencia de presentación de uno por cada 47.000 casos (11).

Las dos enfermedades comparten fisiopatología en común, debido a que se han descrito mutaciones en el gen VMD2. Este gen codifica la proteína bestrofina, la cual se localiza en la membrana plasmática del epitelio pigmentario de la retina y funciona como un canal de cloro; el flujo anormal de dicho ion se presume podría ser el causante del acúmulo anómalo de lipofuscina. Esto se traduce en la enfermedad de Best como un EOG muy patológico (índice de Arden inferior a 1,5) en todos los estadios de la enfermedad, aún sin existir signos clínicos, pero en la distrofia macular del adulto, este suele ser normal o ligeramente alterado y siempre en presencia de las lesiones viteliformes (12). Estas mutaciones se han identificado en patologías como la DMAE, por lo que esta también se debe incluir dentro del diagnóstico diferencial.

El EOG constituye la prueba más fiable en el diagnóstico diferencial entre ambas patologías, ya que los pacientes no suelen presentar clínica o es escasamente específica (metamorfopsias, fopsias, ligera disminución de la AV, entre otros) y el aspecto funduscopico

en muchas ocasiones es similar, aunque se debe tener en cuenta que un paciente como el presentado en el caso 1, nunca con 40 años va a tener las lesiones en estadio viteliforme (13,14).

El patrón angiográfico de la distrofia macular viteliforme del adulto muestra típicamente una imagen de hiperfluorescencia en anillo que rodea una zona central hipofluorescente, a menos que las lesiones se encuentren en reabsorción, mientras que en la enfermedad de Best, como se ha podido apreciar, depende del estadio en que se encuentre, y por tanto, de la distribución del pigmento (15).

Otra prueba útil usada en el diagnóstico diferencial es la OCT, debido a que en el caso de enfermedad de Best lo típico es encontrar el acúmulo de material hiperreflectivo, correspondiente a la lipofuscina, el cual a medida que se va reabsorbiendo, incrementa el líquido subretiniano y se produce la reducción de la AV (16), mientras que en la DFMVA el hallazgo característico es una banda de alta reflectividad, redondeada, sobreelevada por encima de un área hiporreflectante. Se mantiene, al menos parcialmente por debajo de la lesión, la banda hiperreflectante que corresponde al EPR. Por encima de la lesión se observa una retina neurosensorial adelgazada (17).

Una característica en común es que ambas cursan con buenas AV, a menos que se produzcan complicaciones como las MNVC y la atrofia coriorretiniana, lo que no ocurre hasta fases más avanzadas y con mayor frecuencia en la DFMVA (18).

Como conclusión se puede decir que las distrofias maculares constituyen un grupo de enfermedades poco frecuentes, pero que comparten características en común como el depósito de pigmento a nivel de capas externas retinianas y la fisiopatología.

Siempre se ha de tomar en cuenta las características clínicas del paciente, así como realizar un estudio multimodal que no permita realizar un correcto diagnóstico diferencial, y como hemos podido apreciar, nos acerca aún más a la confirmación.

La OCT debido a sus características (prueba no invasiva, fácil, rápida, entre otros) nos ayuda a entender y conocer de manera más profunda los daños ocasionados a las capas externas en las distrofias maculares.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Boon CJ, Theelen T, Hoefsloot EH, et al. Clinical and molecular genetic analysis of best vitelliform macular dystrophy. *Retina*. 2009; 29: 835-47.
2. Guerriero S, Preising MN, Ciclocletta N, et al. Autosomal recessive bestrophinopathy: New observations on the retinal phenotype- clinical and molecular report in an Italian family. *Ophthalmologica*. 2011; 255: 228-35.
3. Ciulla TA, Frederick AR. Acute progressive multifocal Best's disease in 61 year-old-man. *Am J Ophthalmology*. 1997; 123: 129-31.
4. Gass JDM. A clinicopathologic study of a peculiar foveomacular dystrophy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1974; 73: 139-55.
5. Chowers I, Tiosano L, Audo I et al. Adult-onset foveomacular dystrophy vitelliform dystrophy: a fresh perspective. *Prog Retin Eye Res* 2015; 47: 64-85.
6. Bressler N.M., Bressler SB, Fine S.L. Age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 1988; 32(6): 375-413.
7. Burgess DB, Olk RJ, Uniat LM. Macular disease resembling adult foveomacular vitelliform dystrophy in older adults. *Ophthalmology*. 1987; 94(4): 362-66.
8. Deutman AF, Hoyng C. Macular dystrophies. S.J. Ryan (Ed.), *Retina*, Elsevier, London (2013): 855-64.
9. Lnnaccone A, Kerr NC, Kinnick TR, et al. Autosomal recessive Best vitelliform macular dystrophy: Report of a family and management of early-onset neovascular complications *Arch Ophthalmol*. 2011; 129: 211-17.
10. Klosowska-Zawadka A, Bernardczyk-Meller J. *Klin Oczna*. Adult-onset vitelliform macular dystrophy (AVMD)--case report. 2006; 108(1-3): 128-30.
11. Spaide RF, Noble K, Morgan A, Freund KB . Vitelliform macular dystroph. *Ophthalmology*. 2006; 113(8): 1392-400.
12. Pollack K, Kreuz FR, Pillunat LE. Best's disease with normal EOG. Case report of familial macular dystrophy. *Ophthalmologie*. 2005; 102(9): 891-4.
13. Spaide RF. Deposition of yellow submacular material in central serous chorioretinopathy resembling adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy. *Retina*. 2004; 24(2): 301-4.
14. Salinas Alaman A, Sadaba Echarri LM, Garcia Layana A. Adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2003; 78 (1): 47-50.
15. Adult onset foveomacular vitelliform dystrophy: a case report. Dufek MA, Penn S. *J Am Optom Assoc*. 1998; 69(8): 510-8.
16. Da Pozzo S, Parodi MB, Toto L, Ravalico G. Occult choroidal neovascularization in adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy. *Ophthalmologica*. 2001; 215 (6): 412-4.
17. Andrade RE, Farah ME, Cardillo JA, et al. Optical coherence tomography in choroidal neovascular membrane associated with Best's vitelliform dystrophy *Acta Ophthalmol Scand*. 2002; 80: 216-18.
18. Alisa-Victoria K, Jin-Poi T, Shatriah I, et al. Choroidal neovascularization secondary to Best's vitelliform macular dystrophy in two siblings of a Malay family *Clin Ophthalmol*. 2014; 8: 537.