

Enfermedad de Stargardt: presentación clínica de cuatro casos familiares

Juan Pablo Medina López, René Hernán Parada Vásquez, Jaime Arturo Rodríguez Gómez, Javier Castillo Velásquez

Instituto de la Visión, Hospital la Carlota, Montemorelos, Nuevo León, México.

Recibido: 2 de mayo de 2016.

Aceptado: 29 de junio de 2016.

Correspondencia:

Dr. René H. Parada Vásquez
Camino al Vapor No. 209, Zambrano,
67512 Montemorelos, Nuevo León, México
Teléfono: +52 (826) 263-0070
rene_hernan@hotmail.com

Oftalmol Clin Exp (ISSN 1851-2658)
2016; 9(3): 108-115.

Resumen

Objetivo: Presentar cuatro casos de una familia con enfermedad de Stargardt, sus manifestaciones clínicas y pruebas de imágenes complementarias.

Material y métodos: La tomografía de coherencia óptica pone de manifiesto a nivel macular una extensión en la pérdida de la capa externa de la retina y atrofia del epitelio pigmentario retinal. Asimismo, en la angiografía fluoresceínica se encontró el “silencio coroideo” originado por el bloqueo de la fluorescencia normal de la coroides.

Discusión: Para el diagnóstico se consideraron los antecedentes de los pacientes (hermanos), así como los signos y síntomas obtenidos mediante el examen físico, basado en la toma de la agudeza visual con corrección, biomicroscopía, fondo de ojo, AGF y OCT macular.

Conclusión: El diagnóstico clínico y las diferentes pruebas diagnósticas ayudan a confirmar la enfermedad y poder dar al paciente un adecuado pronóstico de su condición.

Palabras clave: enfermedad de Stargardt, distrofia macular, fondo flavimaculatus, angiografía fluoresceínica, tomografía de coherencia óptica.

Stargardt disease: a clinical report on four family cases

Objective: To report on four cases of a family with Stargardt disease and to describe its clinical manifestations and supporting imaging tests.

Material and methods: Optical coherence tomography evidences extension of the outer retinal layer loss and retinal pigment epithelium atrophy at the macular level. Moreover, fluorescein angiography revealed “choroidal silence” originated by blockade of normal choroidal fluorescence.

Discussion: Diagnosis was performed based on the patients’ history (siblings), as well as on signs and symptoms observed upon physical examination involving best spectacle-corrected visual acuity, biomicroscopy, funduscopy, FA and macular OCT.

Conclusion: Clinical diagnosis and different diagnostic tests help to confirm the disease in order to provide patients with adequate prognosis for their condition.

Keywords: Stargardt disease, macular dystrophy, fundus flavimaculatus, fluorescein angiography, Optical coherence tomography.

Doença de Stargardt: apresentação clínica de quatro casos familiares

Objetivo: Apresentar quatro casos de uma família com doença de Stargardt, suas manifestações clínicas e provas de imagens complementárias.

Material e métodos: A tomografia de coerência óptica evidencia ao nível macular uma extensão na perda da camada externa da retina e atrofia do epitélio pigmentário retinal. Além disso, na angiografia fluoresceínica foi achado o “silêncio coroideo” originado pelo bloqueio da fluorescência normal da coróide.

Discussão: Para o diagnóstico foram considerados os antecedentes dos pacientes (irmãos), e os signos e sintomas obtidos mediante o exame físico, baseado na tomada da acuidade visual com correção, biomicroscopia, fundo de olho, AGF e OCT macular.

Conclusão: O diagnóstico clínico e as diferentes provas diagnósticas ajudam a confirmar a doença e poder dar ao paciente um adequado prognóstico de sua condição.

Palavras chave: doença de Stargardt, distrofia macular, fundus flavimaculatus, angiografia fluoresceínica, tomografia de coerência óptica.

Introducción

La enfermedad de Stargardt, conocida como distrofia macular juvenil, se define como una distrofia macular atrófica con manchas (amarillentas mal definidas y/o fondo flavimaculatus) cuya prevalencia es de 1 en 10.000 personas¹. Se caracteriza por una pérdida progresiva de la agudeza visual bilateral en las primeras décadas de la vida (hasta 20/200), aunque la disminución de la visión dependerá de la edad de presentación². Uno de los genes afectados es el transportador del ATP (gen ABCA4) localizado en el brazo corto del cromosoma 1³⁻⁵; sin embargo, existen otros genes asociados como lo son: ABCR, ARMD2, CORD3, RP19, STGD1, localizados en el cromosoma 1p22.1⁶⁻⁸. En el fondo de ojo se encontrará como primer signo una disminución del reflejo foveolar, también denominado fovea en “baba de caracol”. Al avanzar la enfermedad se desarrolla una atrofia geográfica (ojo de buey) que se ha descrito en varios trabajos como aspecto de “bronce bruñido”, para así llegar a los estadios finales en donde se presenta una periferia media con apariencia en “sal y pimienta”⁹. En la angiografía fluoresceínica (AGF), la característica es el “silencio coroideo”, originado por bloqueo de la fluorescencia normal de la coroides por acumulación de lipofuscina en el epitelio pigmentario de la retina (EPR)¹⁰. Además, pueden encontrarse lesiones hiperfluorescentes en la zona de atrofia e hipofluorescentes en áreas que presenten manchas¹¹⁻¹². En la tomografía de coherencia óptica (OCT) macular se visualizará una extensión en la pérdida de la capa externa de la retina y atrofia del EPR¹³⁻¹⁶.

Se presentan 4 casos de una familia de 10 hijos con enfermedad de Stargardt, sus manifestaciones clínicas y pruebas de imágenes complementarias, exponiendo así la importancia de su diagnóstico.

Caso 1

Paciente femenina de 27 años, que entre sus antecedentes tiene dos hermanos diagnosticados con toxoplasmosis ocular, acude por presentar

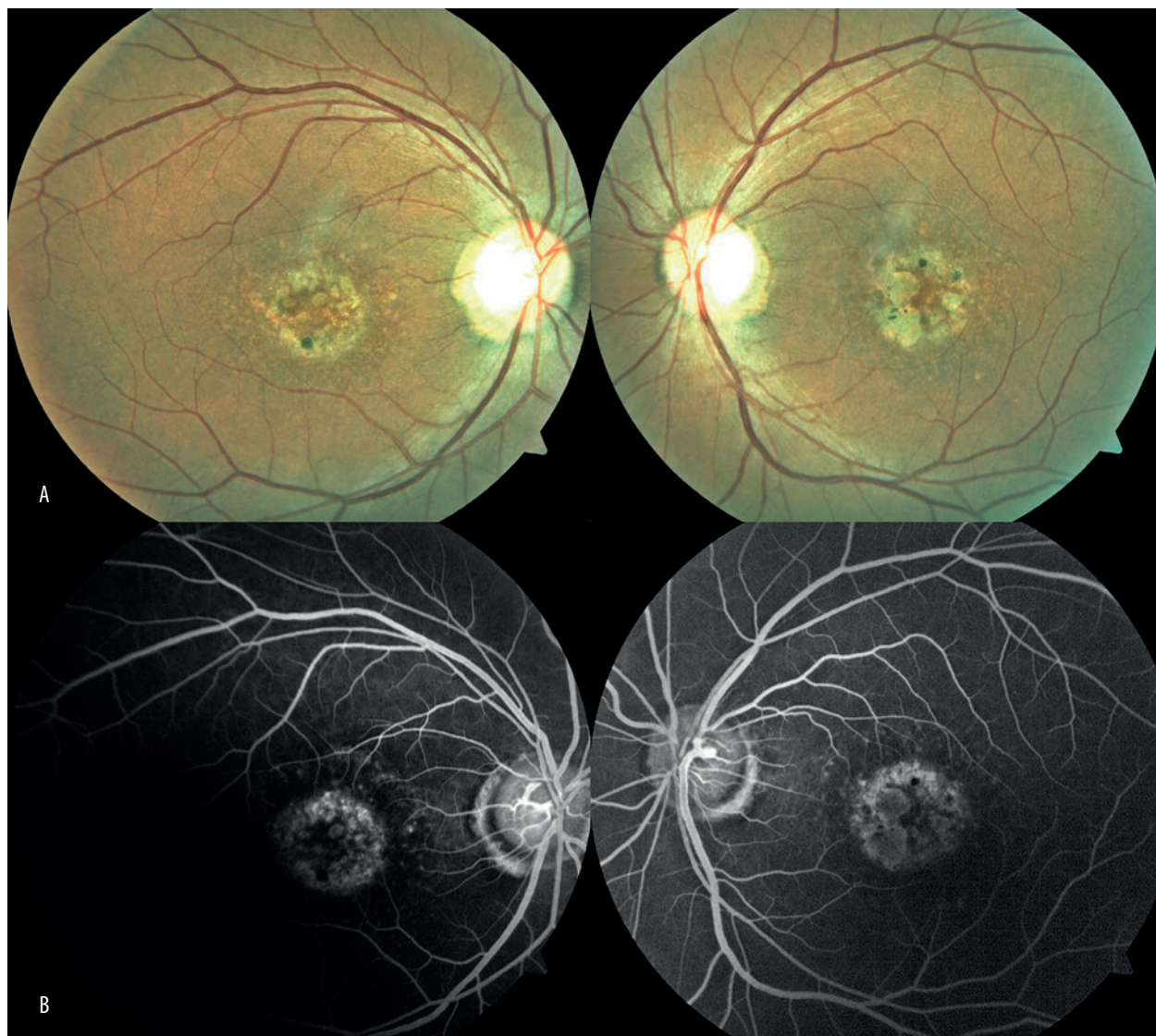


Figura 1. Fundoscopia. **A.** Fotografía color donde se aprecia a nivel macular atrofia retinocoroidea con manchas amarillas en ambos ojos. **B.** Angiografía fluoresceínica, se observa hiperfluorescencia por atrofia macular e hipofluorescencia por bloqueo en ambos ojos.

disminución de agudeza visual (AV) en forma progresiva. La mejor AV corregida en ambos ojos (AO) era de 20/100. La biomicroscopía del segmento anterior estaba dentro de límites normales. La presión intraocular (PIO) era de 13 mmHg en AO. En la fundoscopia (fig. 1) se observa atrofia peripapilar, mácula con pérdida de brillo foveolar y atrofia retinocoroidea con manchas amarillas (*flecks*) (fig. 1A). En la AGF en fase arteriovenosa media (fig. 1B) se aprecia silencio coroideo con

hiperfluorescencia por atrofia macular e hipofluorescencia por bloqueo en zonas correspondientes a mancha. En la OCT macular (fig. 2) se observa atrofia en zona central y drusas en EPR en ambos ojos. El ojo derecho muestra un espesor foveal central de 198 μm (fig. 2A) y el izquierdo, un espesor foveal central de 191 μm (fig. 2B). Se ve la correlación entre los *flecks* de la AGF y la OCT, como un acúmulo de material hiperreflectivo a nivel del EPR y fotorreceptores.

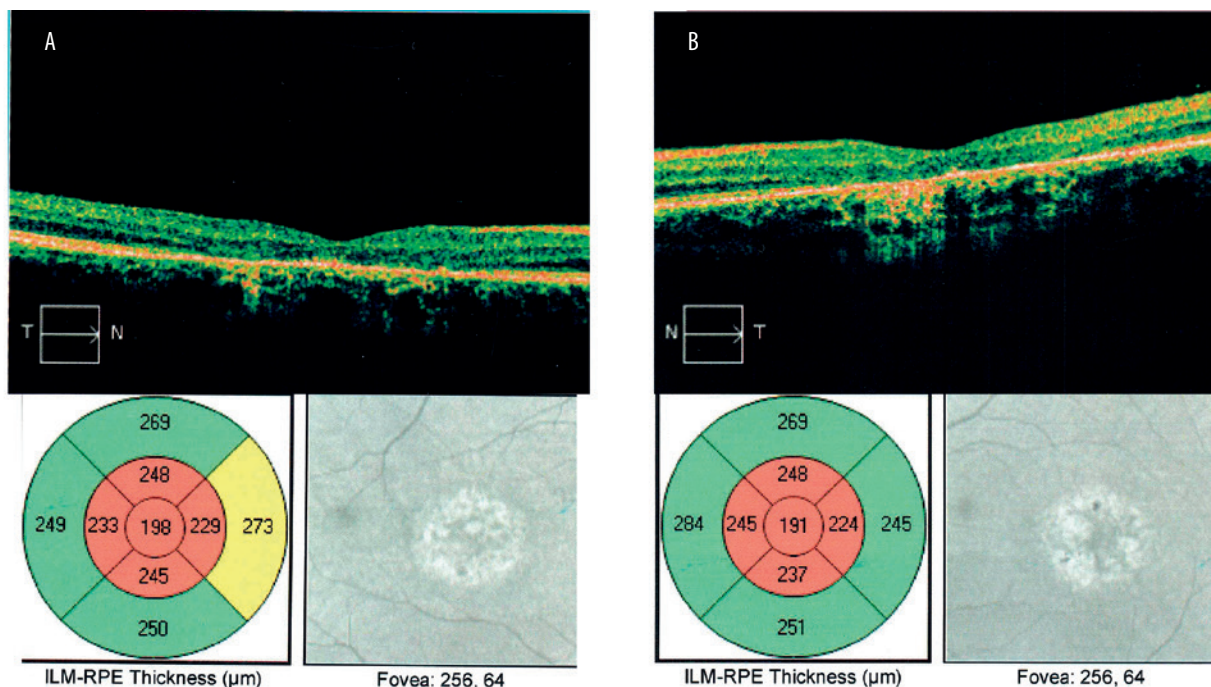


Figura 2. OCT macular. **A.** Ojo derecho muestra espesor foveal central de 198 μm . **B.** Ojo izquierdo con espesor foveal central de 191 μm .

Caso 2

Paciente femenino de 42 años de edad acude al servicio por la hermana en estudio. Refiere que no puede leer y presenta visión borrosa progresiva de más de 15 años de evolución. Su AV con la mejor corrección en AO de 20/200. Biomicroscopía del segmento anterior: sin alteraciones. PIO de 15 mmHg AO. En el examen de fondo de ojo (fig. 3) se encuentra una atrofia anular del epitelio pigmentario retinal a nivel macular con apariencia de “bonce bruñido” (fig. 3A). En la AGF (fig. 3B) se aprecia hiperfluorescencia con patrón en “ojo de buey” asociada al “silencio coroideo”. La OCT macular de ambos ojos, con presencia de atrofia, abundantes drusas y pigmento a nivel del EPR. Se realizan exámenes de laboratorio donde se detectan títulos positivos de IgG para citomegalovirus, toxoplasmosis y rubéola.

Caso 3

Femenina de 34 años sin antecedentes contributivos. La AV sin corrección en AO es de 20/20. Biomicroscopía del segmento anterior de AO: normal. Fondo de ojo en AO. Se aprecia disminución del brillo foveolar normal, resto dentro de límites normales. El OCT macular de AO tiene presencia de atrofia macular y acúmulos hiperreflectivos a nivel del EPR.

Caso 4

Femenina de 46 años sin antecedentes acude al servicio referida por sus hermanas para estudiar maculopatía familiar. La AV con la mejor corrección en AO es de 20/20. Biomicroscopía del segmento anterior en AO está dentro de límites normales. Fondo de ojo en AO: defecto epitelial pigmentado central, rodeado de una zona ovoide

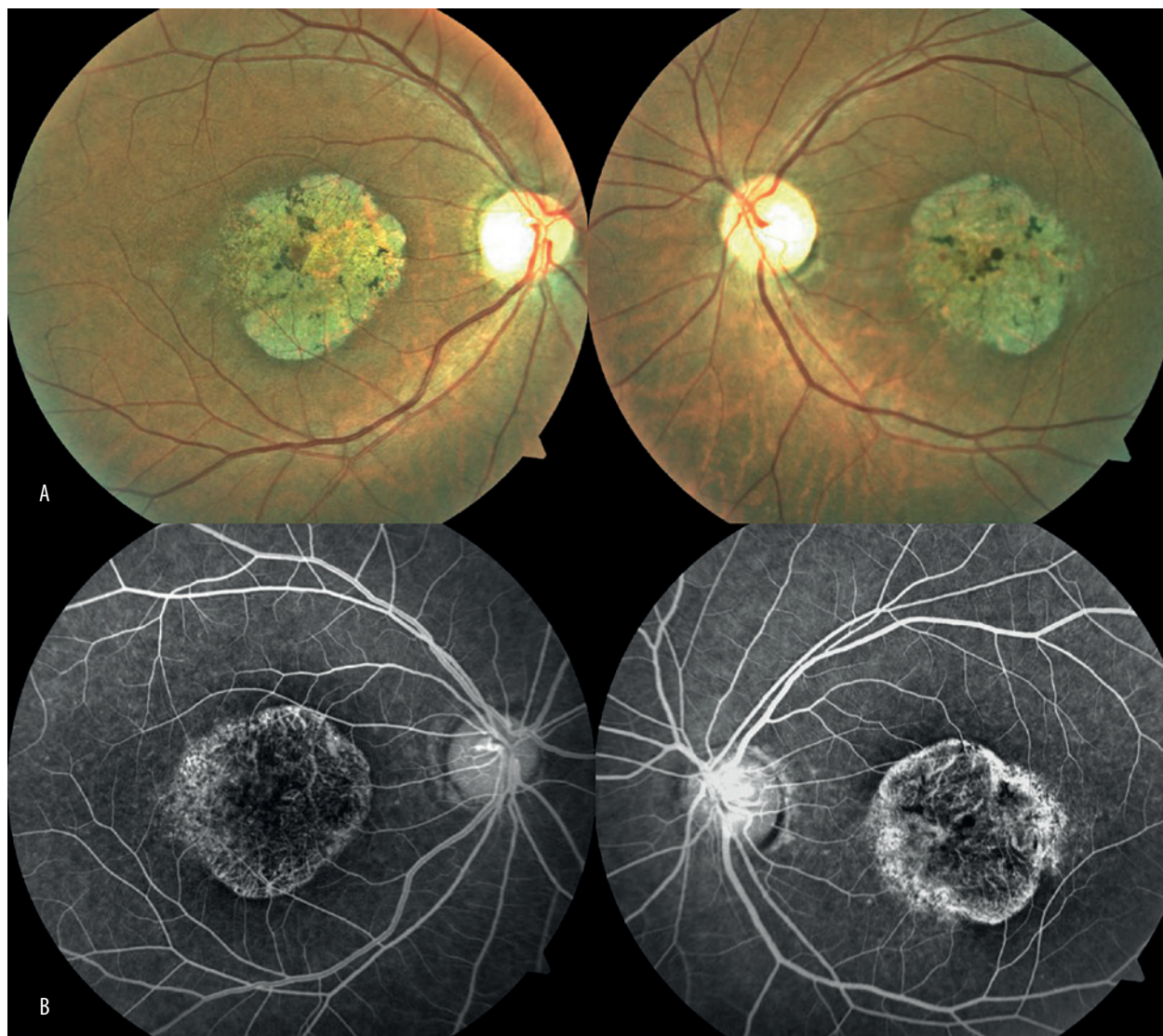


Figura 3. Fondo de ojo. **A.** Fotografía color con atrofia anular del epitelio pigmentario retinal a nivel macular, con apariencia de “bonce bruñido”. **B.** Angiografía fluoresceínica: se observa hiperfluorescencia por atrofia macular e hipofluorescencia por bloqueo en ambos ojos.

horizontal. En el OCT se aprecia atrofia macular en ambos ojos.

Se debe notar que en el mapa familiar (fig. 4) se evaluaron a 8 hermanos de una familia de 10. Solamente 4 de ellos presentaron características de la enfermedad de Stargardt, otros 4 se encuentran asintomáticos y 2 no pudieron asistir a la evaluación.

Discusión

El diagnóstico se realizó por los antecedentes de los pacientes (hermanos), así como los signos y síntomas obtenidos mediante el examen físico, basado en la toma de la agudeza visual con corrección, biomicroscopía, fondo de ojo, AGF y OCT macular.

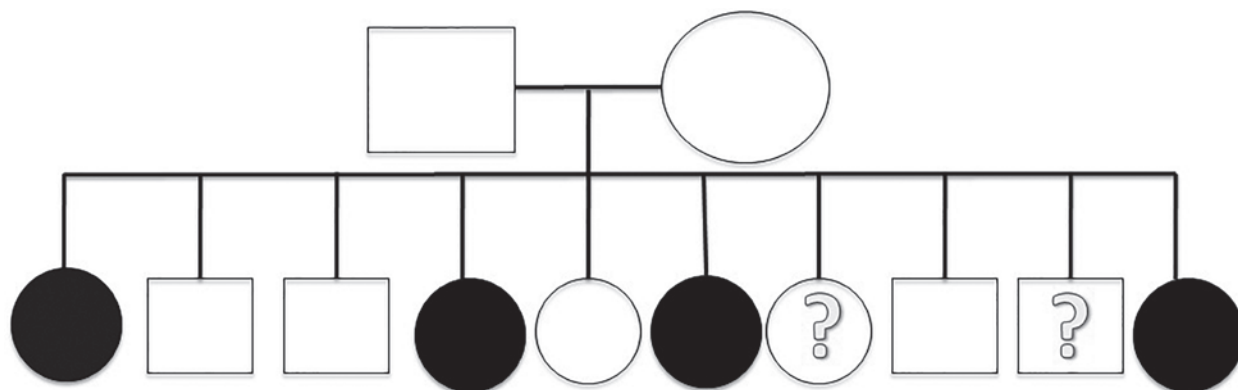


Figura 4. Mapa familiar donde se ven los 4 hermanos con enfermedad de Stargardt, otros 4 que están asintomáticos y 2 que no asistieron a evaluación.

Durante la exploración de ambos padres no se encontraron datos sugestivos de la enfermedad; a la vez negaron consanguinidad, por lo que sugiere un patrón autosómico recesivo en el cual solo tenemos 4 de 10 hijos que al momento han desarrollado la patología. El resto de los hermanos presentaron agudeza visual corregida de 20/20 sin presentar alteraciones en la angiografía fluoresceínica y el OCT macular. Es de aclarar que todos los pacientes eran de raza mestiza y de grupo étnico huasteco.

Por otra parte, aunque la enfermedad no provoca una ceguera absoluta, estos pacientes pueden llegar a perder la agudeza visual hasta alcanzar la ceguera legal¹¹.

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 Stargardt, 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 ósea¹⁷. 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 Stargardt radica en que es autosómica dominante y presenta una importante variabilidad en su expresión clínica¹⁷.

La distrofia macular viteliforme de comienzo en el adulto se presenta entre la cuarta y sexta década de la vida, con disminución moderada de la agudeza visual y en ocasiones metamorfopsia. Dentro los hallazgos se pueden observar depósitos subfoveales bilaterales, simétricos, redondos, ligeramente elevados y de color amarillento, con frecuencia centrados por una mancha pigmentada. Su diferencia con la enfermedad de Stargardt consiste en que la AGF muestra hipofluorescencia central rodeada por un anillo hiperfluorescente pequeño e irregular y no la presencia del “silencio coroideo”¹⁷.

En los países en vías de desarrollo es común encontrar la toxicidad por cloroquina, que es otro de los diagnósticos diferenciales con imagen en ojo de buey. Esta se presenta con el antecedente de la ingesta del fármaco, dando como característica en el fondo de ojo la palidez papilar y atenuación arteriolar con pigmento periférico¹⁸.

La mayoría de estas distrofias maculares presentan una sintomatología muy semejante; sin embargo, su curso y pronóstico pueden ser muy diferentes. Razón por la cual es importante conocer las características clínicas y epidemiológicas

que darán las pautas fundamentales para confirmar el diagnóstico clínico y así dar al paciente un pronóstico adecuado de su condición.

Entre las limitaciones no se contó con autofluorescencia, electroretinograma (ERG), electrooculograma (EOC) y mapeo genético. No obstante, la historia clínica y familiar es muy característica en todos los casos. En cuanto al tratamiento, en la actualidad no existe ninguna alternativa terapéutica para estos pacientes¹⁷⁻¹⁹.

Conclusiones

La enfermedad de Stargardt es una maculopatía hereditaria frecuente donde juega un papel muy importante la consanguinidad, al ser característico un patrón autosómico recesivo. Dependiendo del estadio en que se encuentre, repercutirá exclusivamente en la agudeza visual del paciente. Clínicamente, el fondo color bronce y el silencio coroideo pueden no ser evidentes en la primera década de la vida. Sin embargo, más tarde aparecen los *flecks* y el almacenamiento de lipofuscina se hace evidente. La OCT y AGF juegan un rol determinante que correlaciona la clínica con la evolución de la patología. El diagnóstico clínico junto a las diferentes pruebas diagnósticas ayudan a confirmar la enfermedad y poder dar al paciente un adecuado pronóstico de su condición.

Referencias

1. Oh KT, Weleber RG, Oh DM, Billingslea AM, Rosenow J, Stone EM. Clinical phenotype as a prognostic factor in Stargardt disease. *Retina* 2004; 24: 254-62.
2. Lois N, Holder GE, Bunce C, Fitzke FW, Bird AC. Phenotypic subtypes of Stargardt macular dystrophy-fundus flavimaculatus. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 359-69.
3. Ryan SJ, Schachat A, Ryan P. *Retina clínica*. 4ta. ed. Madrid: Marbán, 2009, v. 2, p. 1055-59.
4. Fujinami K, Lois N, Davidson AE *et al.* A longitudinal study of Stargardt disease: clinical and electrophysiologic assessment, progression, and genotype correlations. *Am J Ophthalmol* 2013; 155: 1075-88.
5. Westeneng-van Haften SC, Boon CJ, Cremers FP, Hoefsloot LH, den Hollander AI, Hoyng CB. Clinical and genetic characteristics of late-onset Stargardt's disease. *Ophthalmology* 2012; 119: 1199-210.
6. Allikmets R, Shroyer NF, Singh N *et al.* Mutation of the Stargardt disease gene (ABCR) in age-related macular degeneration. *Science* 1997; 277: 1805-7.
7. Molday LL, Rabin AR, Molday RS. ABCR expression in foveal cone photoreceptors and its role in Stargardt macular dystrophy. *Nat Genet* 2000; 25: 257-8.
8. Zhang K, Bither PP, Park R, Donoso LA, Seidman JG, Seidman CE. A dominant Stargardt's macular dystrophy locus maps to chromosome 13q34. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 759-64.
9. Perez Alvarez MJ, Clement Fernández F. Distrofia macular anular benigna concéntrica: dos casos. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2003; 78: 451-4.
10. McBain VA, Townend J, Lois N. Progression of retinal pigment epithelial atrophy in Stargardt disease. *Am J Ophthalmol* 2012; 154: 146-54.
11. Rotenstreich Y, Fishman GA, Anderson RJ. Visual acuity loss and clinical observations in a large series of patients with Stargardt disease. *Ophthalmology* 2003; 110: 1151-58.
12. Chen B, Tosha C, Gorin MB, Nusinowitz S. Analysis of autofluorescent retinal images and measurement of atrophic lesion growth in Stargardt disease. *Exp Eye Res* 2010; 91: 143-5.
13. Lenassi E, Jarc-Vidmar M, Glavac D, Hawlina M. Pattern electroretinography of larger stimulus field size and spectral-domain optical coherence tomography in patients with Stargardt disease. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 1600-5.
14. Querques G, Leveziel N, Benhamou N, Voigt M, Soubrane G, Souied EH. Analysis

- of retinal flecks in fundus flavimaculatus using optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 1157-62.
15. Mcbain VA, Townend J, Lois N. Progression of retinal pigment epithelial atrophy in Stargardt disease. *Am J Ophthalmol* 2012; 154: 146-54.
 16. Wright LS, Phillips MJ, Pinilla I, Hei D, Gamm DM. Induced pluripotent stem cells as custom therapeutics for retinal repair: progress and rationale. *Exp Eye Res* 2014; 123: 161-72.
 17. Kanski JJ, Bowling B. *Kanski Oftalmología clínica*. 7ma. ed. Madrid: Elsevier, 2012, p. 651-70.
 18. Tuppurainen K, Mäntyjärvi M. The importance of fluorescein angiography in diagnosing pattern dystrophies of the retinal pigment epithelium. *Doc Ophthalmol* 1994; 87: 233-43.
 19. Testa F, Rossi S, Sodi A *et al*. Correlation between photoreceptor layer integrity and visual function in patients with Stargardt disease: implications for gene therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 4409-15.