



# Revista Mexicana de Oftalmología

[www.elsevier.es/mexoftalmo](http://www.elsevier.es/mexoftalmo)



## CASO CLÍNICO

### Manifestaciones clínicas en 4 casos con enfermedad de Stargardt



Javier Sambricio<sup>a,\*</sup>, Jorge Suárez-Baraza<sup>a</sup>, Jaime Campos-Pavón<sup>a</sup>,  
Beatriz de Lucas-Viejo<sup>b</sup>, Elena del Fresno-Valencia<sup>a</sup> e Isabel Redondo-García<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles, Madrid, España

Recibido el 24 de diciembre de 2014; aceptado el 4 de agosto de 2015

Disponible en Internet el 11 de septiembre de 2015

#### PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Stargardt;  
Fundus flavimaculatus;  
Tomografía de coherencia óptica

#### KEYWORDS

Stargardt disease;  
Fundus flavimaculatus;  
Optical coherence tomography

**Resumen** Presentamos 4 casos de enfermedad de Stargardt/fundus flavimaculatus y exponemos algunas consideraciones acerca del diagnóstico y evolución de esta distrofia retiniana. 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 en la localización de los flecos pueden ayudarnos a realizar un pronóstico visual para el paciente.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oftalmología, A.C. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

#### Clinical findings in 4 patients with Stargardt disease

**Abstract** We report 4 cases of Stargardt disease/fundus flavimaculatus and we expose some considerations about the diagnosis and evolution of this retinal dystrophy. Fluorescein angiography has traditionally served to diagnose and classify Stargardt disease. Optical coherence tomography provides new information on 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 support us to perform an accurate visual prognosis for the patient.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oftalmología, A.C. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia. Avenida de Córdoba s/n, Madrid, España. Teléfono: +34913800000.

Correo electrónico: [javiersambricio@gmail.com](mailto:javiersambricio@gmail.com) (J. Sambricio).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.mexoft.2015.08.003>

0187-4519/© 2015 Sociedad Mexicana de Oftalmología, A.C. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La enfermedad de Stargardt/fundus flavimaculatus (FF) es la distrofia macular más común<sup>1</sup>. 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<sup>2</sup>.

Presentamos 4 casos de la enfermedad de Stargardt como representación de los distintos fenotipos que puede adquirir y exponemos los resultados de las distintas pruebas complementarias realizadas a los pacientes.

## Presentación de los casos

### Caso 1

Paciente de 26 años remitido por déficit progresivo de AV. La mejor AV corregida era de 0.4 en ambos ojos (AO) medida en escala decimal.

En la oftalmoscopia presentaba un color retiniano anaranjado que se tradujo en la angiografía fluoresceínica en un bloqueo de la fluorescencia corioidea y una ligera hiperfluorescencia puntiforme foveal en AO (figs. 1 y 2).

### Caso 2

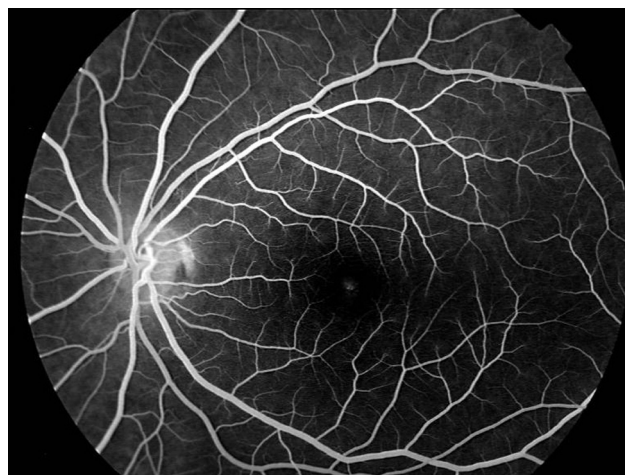
Paciente de 50 años remitido hace 13 por déficit bilateral de AV desde los 20 años de edad. Presentaba una AV de 0.4 en OD y 0.1 en OI medida en escala decimal con corrección, siendo inferior a 0.05 en AO en la actualidad. Presentaba un FF con flecos en la región extramacular que confluyeron y se degradaron dando lugar a una atrofia geográfica macular (fig. 3).

### Caso 3

Paciente de 42 años remitida por déficit bilateral de AV hace 6 años. Presentaba una AV de 0.6 AO (escala decimal) y un FF con flecos perimaculares y en media periferia. En la actualidad presenta una AV de 0.3 AO y ha comenzado a



**Figura 1** Retinografía OI. Funduscopy aparentemente normal.



**Figura 2** Angiografía fluoresceínica OI. Bloqueo de la fluorescencia corioidea. Resalta el árbol vascular.

desarrollar una zona de atrofia focal macular en OD. En la autofluorescencia se puede observar la hiperreflectividad de los flecos junto con la zona hiporreflectiva macular que se corresponde con la zona de atrofia (fig. 4). Se puede objetivar la correspondencia entre la imagen de los flecos en la autofluorescencia y la tomografía óptica de coherencia (OCT), apareciendo en esta última como acúmulos de material hiperreflectivo a nivel del EPR y los fotorreceptores, protruyendo hacia la capa nuclear externa, produciendo a ese nivel una disrupción de la capa elipsoide, sin existir un claro adelgazamiento en el grosor retiniano (fig. 5).

### Caso 4

Paciente de 35 años con déficit de AV bilateral de 2 años de evolución. Presentaba una AV de 0.5 en AO (escala decimal). En la oftalmoscopia presentaba una atrofia anular del epitelio pigmentario retiniano macular que en la angiografía fluoresceínica se traducía en una hiperfluorescencia con patrón en «ojo de buey» asociada al signo del silencio corioideo (fig. 6).

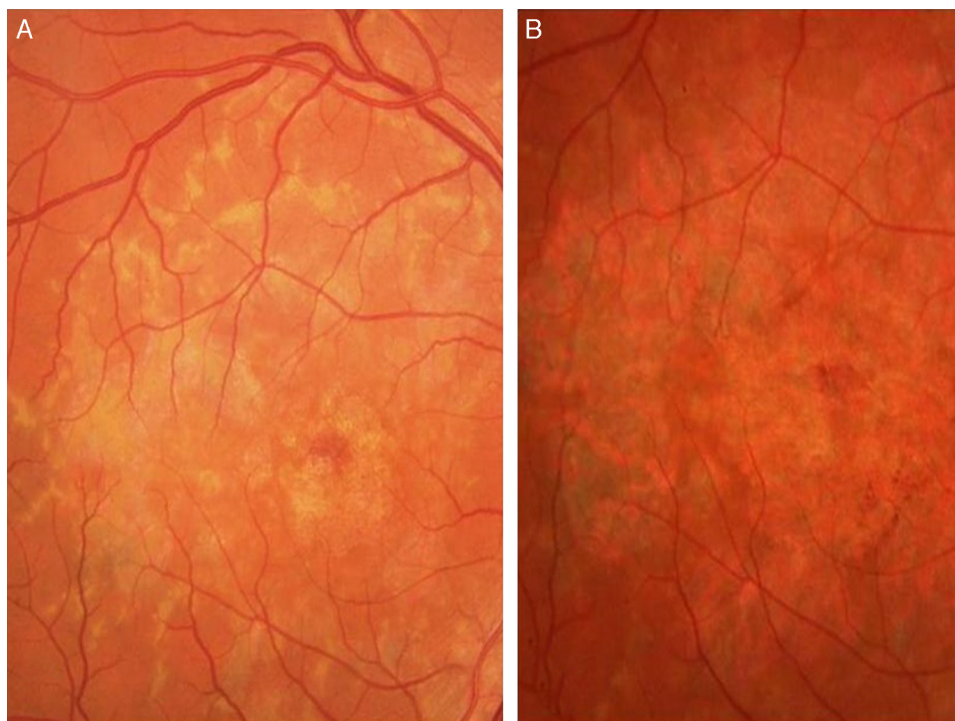
En la OCT (Heidelberg) se aprecia una coroides adelgazada, con una capa de Sattler casi inexistente y un grosor macular disminuido (184  $\mu$ m). Existen además zonas hiperreflectivas a nivel de la zona de interdigitación de los fotorreceptores junto con zonas de disrupción de esta misma zona, en cuanto a la línea elipsoide hay una pérdida de esta línea a nivel macular (fig. 7).

La AV ha permanecido estable hasta la fecha.

El resto de la exploración oftalmológica de los 4 pacientes era normal y solo el primer caso tenía antecedentes familiares de la enfermedad (un hermano).

## Discusión

La enfermedad de Stargardt y el FF son variantes 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<sup>3-5</sup>.



**Figura 3** A. Retinografía OD. Fleclos perimaculares con atrofia del epitelio pigmentario retiniano incipiente. B. Retinografía OD 5 años después. Atrofia geográfica macular.



**Figura 4** Autofluorescencia OD. Fleclos retinianos en media periferia.

Atendiendo a estos fenotipos y a la angiografía fluoresceínica en el momento de presentación J.D.M. Gass estableció 4 grupos<sup>6</sup>.

El primer caso representa al primer grupo (fondo bermellón y fluorescencia coroidea oculta). Ante un déficit visual y funduscopia aparentemente normal solo 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.

El segundo grupo encuadra pacientes con maculopatía atrófica con o sin flecos, variando desde un aspecto de «metal batido» a la atrofia geográfica del segundo paciente, pasando por la típica imagen en «ojo de buey» del tercer caso.

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

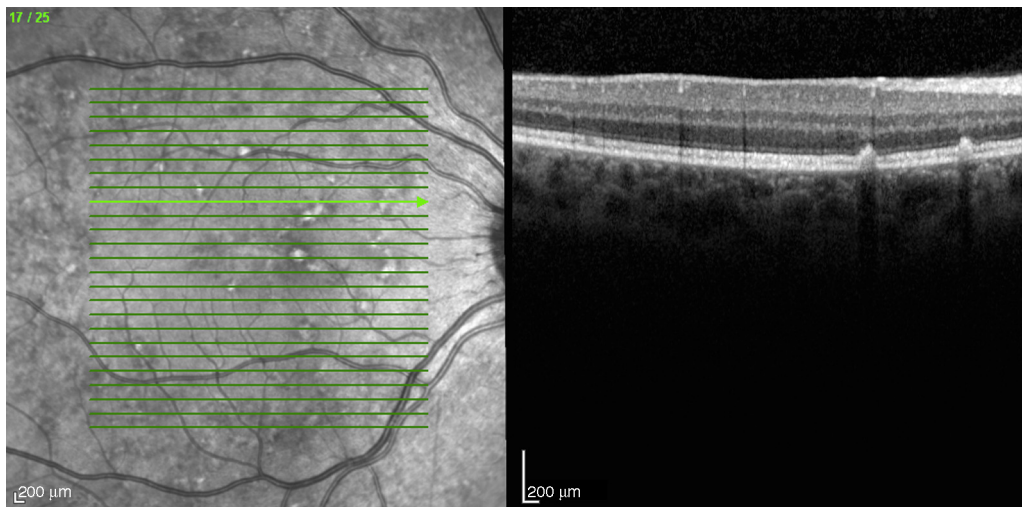
En el cuarto grupo están los pacientes con flecos retinianos no asociados a atrofia macular y que suelen cursar con buena AV si la fóvea no está afectada. Aquí encuadraríamos el cuarto caso.

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<sup>7</sup>. En el caso que presentamos los flecos retinianos están situados en la zona perimacular y 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<sup>8,9</sup>; existen también alteraciones en el grosor foveal y los flecos son visibles como depósitos a nivel del epitelio pigmentario de la retina altamente hiperreflectivos<sup>9-11</sup>. En los casos que presentamos existen 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 presentan estos pacientes.

Otra prueba diagnóstica de interés en esta enfermedad, no invasiva, es la autofluorescencia retiniana, que nos ayuda a evaluar a los pacientes y monitorizar el seguimiento de

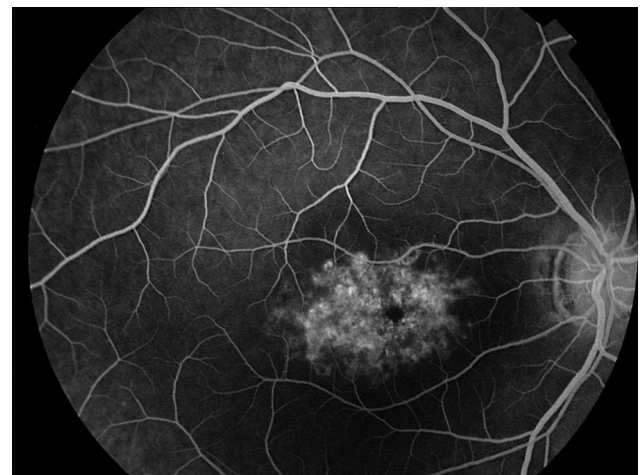




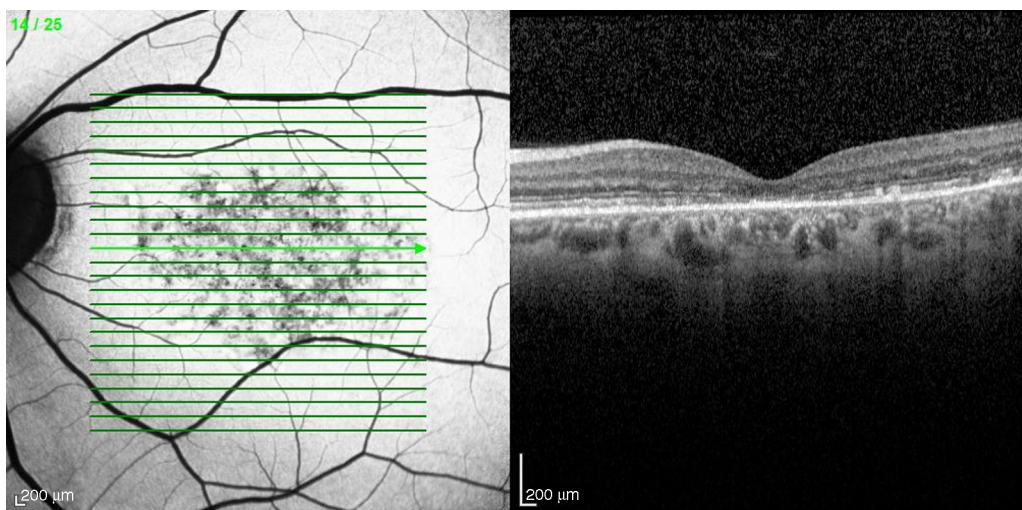
**Figura 5** Tomografía óptica de coherencia OD: acúmulos hiperreflectivos a nivel del epitelio pigmentario retiniano y de la capa de fotorreceptores.

la enfermedad. Pueden existir en las fases iniciales spots de incremento o descenso de la autofluorescencia así como zonas de gran hiporreflectividad que corresponderían a zonas de atrofia avanzada<sup>13</sup>. En la autofluorescencia que presentamos (caso 3) se puede observar la hiperautofluorescencia de los flecos junto a la zona hipoautofluorescente correspondiente a la zona de atrofia; esta zona hipoautofluorescente puede ser medida y monitorizada para realizar un seguimiento de la enfermedad<sup>12</sup>. En el caso 4, sin embargo, existe una zona hipoautofluorescente a nivel macular parcheada que se corresponde a las zonas de atrofia que se pueden observar en la OCT.

En cuanto al tratamiento, actualmente no existe ninguna alternativa terapéutica en estos pacientes. Se han ensayado en ratones tratamientos genéticos para tratar de reducir la síntesis de A2E con resultados prometedores<sup>14</sup>, lo que lleva a pensar que la terapia génica será el tratamiento disponible en el futuro para estos pacientes.



**Figura 6** Angiografía fluoresceínica OD. Mácula con patrón en «ojo de buey».



**Figura 7** Izquierda: autofluorescencia OI. Derecha: tomografía óptica de coherencia OI. Engrosamiento hiperreflectivo a nivel de la capa de fotorreceptores.

Otro tratamiento que se ha ensayado ha sido el uso de isotretinoína, con muy buenos resultados pero una gran toxicidad debido al uso crónico<sup>15</sup>.

## Conclusiones

Las nuevas técnicas de imagen como la OCT o la autofluorescencia nos permiten conocer mejor la fisiopatología de la dolencia y no solo la anatomía y estructura de las lesiones producidas por la enfermedad de Stargardt, y así poder realizar un correcto pronóstico visual para el paciente.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Bibliografía

1. Blacharski PA. Fundus flavimaculatus. En: Newsome DA, editor. *Retinal dystrophies and degenerations*. 1st ed. New York: Raven Press Ltd.; 1988. p. 135–59.
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. Zahid S, Jayasundera T, Rhoades W, Branham K, Khan N, Niziol LM, et al. Clinical phenotypes and prognostic full-field electroretinographic findings in Stargardt disease. *Am J Ophthalmol*. 2001;155:465–73.
4. Fujinami K, Lois N, Davidson AE, Mackay DS, Hogg CR, Stone EM, et al. A longitudinal study of Stargardt disease: Clinical and electrophysiologic assessment, progression, and genotype correlations. *Am J Ophthalmol*. 2013;155:1075–88.
5. Miraldi Utz V, Coussa RG, Marino MJ, Mackay DS, Hogg CR, Stone EM, et al. Predictors of visual acuity and genotype-phenotype correlates in a cohort of patients with Stargardt disease. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:513–8.
6. Agarwal A. Heredodystrophic disorders affecting the pigment epithelium and retina. En: Agarwal A, editor. *Gass' atlas of macular diseases*. Philadelphia: Saunders; 2012. p. 278–85.
7. Cukras CA, Wong WT, Caruso R, Cunningham D, Zein W, Sieving PA. Centrifugal expansion of fundus autofluorescence patterns in Stargardt disease over time. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:171–9.
8. Testa F, Rossi S, Sodi A, Passerini I, Di Iorio V, Della Corte M, 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.
9. Ergun E, Hermann B, Wirtitsch M, Unterhuber A, Ko TH, Sattmann H, et al. Assessment of central visual function in Stargardt's disease/fundus flavimaculatus with ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:310–6.
10. Berisha F, Feke GT, Aliyeva S, Hirai K, Pfeiffer N, Hirose T. Evaluation of macular abnormalities in Stargardt's disease using optical coherence tomography and scanning laser ophthalmoscope microperimetry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247:303–9.
11. 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.
12. McBain VA, Townend J, Lois N. Progression of retinal pigment epithelial atrophy in Stargardt disease. *Am J Ophthalmol*. 2012;154:146–54.
13. Lois N, Halfyard AS, Bird AC, Holder GE, Fitzke FW. Fundus autofluorescence in Stargardt macular dystrophy-fundus flavimaculatus. *Am J Ophthalmol*. 2004;138:55–63.
14. Han Z, Conley SM, Makkia RS, Cooper MJ, Naash MI. DNA nanoparticle-mediated ABCA4 delivery rescues Stargardt dystrophy in mice. *J Clin Invest*. 2012;122:3221–6.
15. Radu RA, Mata NL, Nusinowitz S, Liu X, Sieving PA, Travis GH. Treatment with isotretinoin inhibits lipofuscin accumulation in a mouse model of recessive Stargardt's macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:4742–7.