

# Distrofias del epitelio pigmentario de la retina en patrón

Luis Porfirio Orozco-Gómez,\* Carmen Guadalupe Castellanos-Pérez Bolde,\*\* Leonor Hernández-Salazar\*\*\*

## Resumen

Las distrofias en patrón son patologías de la retina genéticamente determinadas que se caracterizan por anormalidades en el epitelio pigmentario que se visualizan en el fondo de ojo conformando diversos patrones de puntos o líneas. Realizamos una revisión detallada de las diversas variedades de presentación y sus características más importantes, e incluimos una secuencia fotográfica de las más representativas.

**Palabras clave:** Distrofias en patrón, distrofia macular, degeneración macular.

## Summary

Pattern dystrophies are defined as a group of diseases genetically determined and characterized by pigment epithelium changes that are seen on fundus examination, such as various line and dot patterns. We present a review of these pathologies including a comparative table reporting the main characteristics as well as some representative figures of each one in order to facilitate diagnosis.

**Key words:** Pattern dystrophies, macular dystrophy, age-related macular disease.

## Introducción

Las distrofias en patrón son patologías genéticas de la retina que se caracterizan por anormalidades en el epitelio pigmentario que se visualizan en el fondo de ojo conformando diversos patrones de puntos y líneas, donde las lesiones básicas son depósitos amarillentos de lipofuscina que se acumula en las células degeneradas del epitelio pigmentario de la retina. Se sabe que en una familia pueden presentarse diferentes tipos de distrofias, lo que apoya la teoría de que todas las distrofias en patrón son variantes de una sola enfermedad o que comparten el mismo mecanismo fisiopatológico.<sup>1</sup>

En 1977, Marmor y Byers describieron por primera vez una distrofia en patrón a la que llamaron “distrofia en patrón del

epitelio pigmentario de la retina (EPR) de Marmor y Byers”, en una familia de tres generaciones con alteraciones pigmentarias de la mácula.<sup>2</sup> Describieron una herencia autosómica dominante, con presentación entre la segunda y cuarta década de la vida, y visión normal o ligeramente disminuida. Los cambios iniciales pigmentarios granulares en la mácula coalescían con el tiempo y daban lugar a diferentes patrones como redes o alas de mariposa, con la periferia menos afectada. Se creía que progresaban lentamente y que no existía tratamiento para detenerlos o mejorarlos.<sup>3</sup> Posteriormente la denominación se generalizó a un grupo de condiciones en donde hay hiperpigmentación del área macular que se manifiesta adoptando diferentes configuraciones o patrones.

Aunque estas alteraciones aparentan ser enfermedades distintas, comparten características importantes: se heredan de manera autosómica dominante, afectan poco la visión, campimetría o visión de colores y el electrooculograma puede encontrarse alterado.<sup>4</sup> Por esos años se englobó bajo el término “distrofias en patrón” al grupo de enfermedades que mostraban anormalidades en el epitelio pigmentario de la retina, basados en la descripción de dos distrofias en miembros de una familia (la distrofia macrorreticular y la distrofia en alas de mariposa). Años después de estas descripciones y una vez encontrado que los pacientes que sufrían estas enfermedades presentaban mutaciones en el gen perifera/RDS (*retinal degeneration slow*), se decidió englobarlas en lo que ahora conocemos como “distrofias en patrón”.<sup>3</sup> Marmor y McNamara tuvieron la oportunidad de estudiar la evolución de los pacientes a 20 años de la primera descripción de la distrofia en patrón, confirmando que el patrón de presentación puede variar incluso en la misma persona; también

\* Jefe de Servicio de Oftalmología.

\*\* Jefa de residentes de Oftalmología.

\*\*\* Jefa del Departamento de Retina y Vítreo.

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, México, D. F.

Solicitud de sobretiros:

Luis Porfirio Orozco-Gómez.  
San Francisco 1626-605,

Col. Del Valle, Del. Cuauhtémoc,  
03100 México, D. F.

Tel.: (55) 5524 2750. Fax : (55) 5534 4644.  
E-mail: luisporozco@prodigy.net.mx

Recibido para publicación: 09-04-2008

Aceptado para publicación: 28-07-2008

observaron que la tendencia de los sujetos que la padecen es a producir degeneraciones del EPR y la coriocapilar, de manera similar a la observada en pacientes con degeneración macular relacionada a la edad tipo geográfica.<sup>4</sup>

Las distrofias en patrón se han asociado a enfermedades sistémicas, entre ellas pseudoxantoma elástico, distrofia miotónica, diabetes gestacional y sordera.

Mientras no existan estudios histológicos para sustentar que se trata de diferentes patologías, como describió Gass, no hay evidencia contundente de que se trata de entidades independientes.<sup>5</sup>

En 1993 se descubrió que el gen de la peripherin/RDS (*retinal degeneration show*, por producir degeneraciones retinianas de progresión lenta), también llamado RD2 o peripherin-2, está asociado a una glucoproteína de la membrana de los fotorreceptores en los discos de los bastones y las lamelas de los conos; dicho gen se encarga de la producción, mantenimiento y renovación del segmento externo de los mismos y participa en el ciclo visual, por lo que su mutación afecta la morfogénesis de conos y bastones y la función visual.<sup>6</sup> El gen se localiza en el cromosoma 6p21.2, contiene 26 kilobases y tres exones. Se han encontrado más de 90 mutaciones en este gen que producen enfermedades como retinosis pigmentaria,<sup>7</sup> retinitis *punctata albescens*, distrofia de conos y bastones, entre otras.<sup>8</sup> Sin embargo, aunque existen muchas descripciones sobre la alteración del gen RDS/periferina, otro reporte descarta la mutación de este gen en una familia con distrofia en alas de mariposa, excluyendo también alteraciones en el gen ROM-1 y en 44 *loci* descritos en asociación con enfermedades retinianas y encontrando alteración en el cromosoma 5q21.2-q33.2, de manera que se amplían las posibilidades de genes responsables de las distrofias en patrón.<sup>9</sup>

En este trabajo realizamos una descripción de estas distrofias:

1. Distrofia viteliforme macular o enfermedad de Best.
2. Degeneración macular viteliforme del adulto (degeneración macular pseudoviteliforme).
3. Distrofia macrorreticular del EPR o distrofia en araña.
4. Distrofia reticular de Sjögren del EPR.
5. Distrofia pigmentaria foveal en alas de mariposa.
6. Distrofia macular lentamente progresiva de Singerman-Berkow-Patz.
7. Distrofia del EPR de Noble-Carr-Siegal.
8. Distrofia macular anular concéntrica benigna.

## Distrofia viteliforme macular o enfermedad de Best

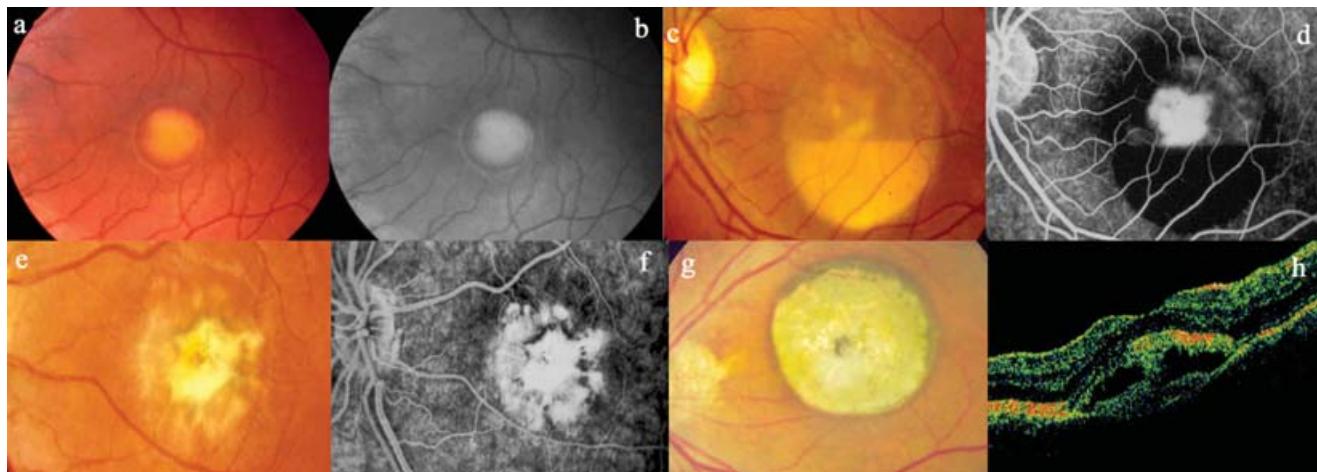
Recibe su nombre del oftalmólogo alemán Friedrich Best, quien en 1905 reseñó el caso de una familia que padecía la enfermedad; sin embargo, Adams ya había dado una descripción detallada del padecimiento 22 años antes.<sup>10</sup> También llamada “distrofia macular viteliforme tipo 2” o VMD2, es una enfermedad

con herencia autosómica dominante con penetrancia completa y expresión fenotípica variable.<sup>11</sup> El gen afectado es el VMD2, que se encuentra en el cromosoma 11q13,<sup>10</sup> y hay descripciones diferentes mutaciones, entre ellas la Q293H parece ser de las más severas.<sup>12</sup> Es la mutación en el gen que codifica la bestrofina (proteína que funciona como canal de calcio sensible al cloro, localizada en la membrana basolateral de las células del EPR) la que provoca que el EPR sea incapaz de bombear el líquido subretiniano, el cual al acumularse va separando los fotorreceptores del EPR y provoca que se almacenen sustancias componentes de la lipofuscina cada vez en cantidades mayores. Clínicamente se caracteriza por depósito amarillento (lipofuscina) en el EPR y su apariencia va cambiando según el estadio de la enfermedad.<sup>11</sup>

Es la segunda degeneración macular juvenil más común. Se presenta antes de los 15 años de edad, aunque la afección a la visión y la edad de inicio de los síntomas pueden variar incluso entre miembros de la misma familia.<sup>10</sup>

El pico al momento del estímulo luminoso producido en el electrooculograma refleja la despolarización de la membrana basal del EPR por el incremento en la conductancia del cloro. Anteriormente se creía que un electrorretinograma normal con un electrooculograma con índice de Arden  $\leq 1.5$  (resultante de dividir el potencial eléctrico máximo con estímulo luminoso entre el potencial medido en la oscuridad en el electrooculograma; normal  $\geq 1.7$ ) era diagnóstico de esta enfermedad; sin embargo, se han encontrado pacientes con la enfermedad y electrooculograma normal, por lo que no podemos considerarla como única prueba en estos pacientes.<sup>12</sup>

Inicialmente la acumulación de material amarillento en el centro de la mácula produce una lesión bien circunscrita en forma de domo de uno a dos diámetros de disco (medida usada como referencia en descripciones de fondo de ojo, que corresponde al diámetro del nervio óptico al observarlo mediante oftalmoscopia), que semeja la yema del huevo, de ahí que se le conozca como “distrofia viteliforme”; a este depósito amarillo se le mezcla líquido transparente que parece ir aumentando; con el tiempo y debido a la gravedad, se produce un nivel entre ambos componentes (pseudohipopía); eventualmente el material amarillento se disipa dejando cúmulos, sobre todo en las orillas de la lesión (enfermedad multifocal) y atrofia o metaplasia del EPR subyacente. Todo este material acumulado produce alteraciones en los segmentos externos de los fotorreceptores y finalmente su destrucción.<sup>11</sup> La enfermedad suele estandarizarse de acuerdo a la clasificación de Mohler y Fine, aunque actualmente se sabe que en ocasiones los pacientes presentan más de un estadio de la enfermedad de manera simultánea o no pasan por todos los estadios. La clasificación establece estadio 0 cuando el fondo de ojo se observa normal, estadio I cuando hay cambios mínimos del EPR “previteliforme”, estadio II cuando se observa la clásica lesión viteliforme (figuras 1a y 1b), estadio III cuando se observa pseudohipopía por la separación de los componentes de la lesión (figuras 1c y 1d), estadio IV cuando se disemina el material amarillento dando apariencia de huevos



**Figura 1.** Distrofia viteliforme o enfermedad de Best.

revueltos (figuras 1e y 1f), estadio V cuando se presentan complicaciones en el EPR como atrofia (figura 1g) (Va), cicatrización o neovascularización (Vb) (figuras 2a-2d).

Sorprendentemente, la visión es buena (alrededor de 20/40) hasta que se presentan las etapas avanzadas de la enfermedad, en donde ya hay cambios en el EPR, generalmente alrededor de los 40 años de edad, cuando decrece rápidamente la visión.<sup>10</sup>

Las lesiones amarillentas son altamente autofluorescentes, independientemente del estadio de la enfermedad. Todos los pacientes tienen líquido subretiniano transparente sin importar el estadio, demostrado por OCT (figura 1h). En la fluorangiografía retiniana se observa hipofluorescencia cuando hay material amarillo e hiperfluorescencia cuando no existe este material desde las etapas tempranas, como defecto de transmisión que se mantiene con el tiempo, lo que sugiere tinción tardía (como en la metaplasia del EPR). En los pacientes con líquido subretiniano transparente aparece hiperfluorescencia en tiempos tardíos, lo que indica salida de fluoresceína de los vasos.

Un componente importante de la lipofuscina en las células del EPR es el A2E, producido a partir del A2PEH<sub>2</sub>, A2PE y A2-

rhodopsin, sustancias autofluorescentes que se forman en los segmentos externos de los fotorreceptores antes de ser fagocitados, lo cual apunta a que la autofluorescencia no solo depende del EPR y que estas sustancias podrían estar acumulando debido a que los fotorreceptores no se están fagocitando adecuadamente por el hecho de no estar en contacto con las células del EPR gracias al líquido subretiniano que se acumula. Además, el A2E y sus precursores son susceptibles al daño oxidativo que los convierte en sustancias tóxicas que pueden contribuir a que se desarrolle atrofia o metaplasia del EPR, así como neovascularización coroidea.<sup>13</sup> El líquido subretiniano parece originarse debido al defecto en los canales de cloro sensibles al calcio, los cuales están alterados en la enfermedad de Best, produciendo una alteración en la corriente transmembrana, lo que directa o indirectamente altera la habilidad de las células del EPR para bombear el líquido del espacio subretiniano.<sup>11</sup> No existe un tratamiento para la enfermedad, a menos que se presente neovascularización coroidea y puede manejarse de la misma manera que la neovascularización por cualquier otra causa.<sup>10</sup>



**Figura 2.** Distrofia macular viteliforme del adulto.

## Degeneración macular viteliforme del adulto o degeneración macular pseudoviteliforme

También llamada “distrofia foveomacular peculiar de Gass”, quien la describió en 1974, o distrofia de Sorsby. Se caracteriza por depósito de material amarillento subretinal, sobreelevado, redondo u oval, que se localiza en la mácula y generalmente presenta en el centro de la lesión un punto pigmentado. Se diferencia de la enfermedad de Best por su inicio tardío (mayores de 30 años de edad), síntomas leves, electrooculograma normal o ligeramente alterado.<sup>14</sup>

Aunque se ha informado un patrón de herencia autosómico dominante con expresión variable y penetrancia incompleta, no se ha encontrado el gen responsable de la enfermedad, sin embargo, se ha demostrado que algunos pacientes comparten la afección en el gen VMD2 que presentan los pacientes con enfermedad de Best, algunos con degeneración macular relacionada a la edad y maculopatía en ojo de buey; lo que sugiere que podría tratarse de la misma enfermedad con diferentes presentaciones. Se ha asociado a estos pacientes con alteraciones en el gen RDS/periferina,<sup>15</sup> incluso se ha propuesto que el *locus* responsable de esta enfermedad se encuentra cerca del locus GPT1 en el brazo corto del cromosoma 16.<sup>3</sup>

Se presenta de manera bilateral, simétrica, con lesiones ligeramente sobreelevadas amarillo-grisáceas, redondeadas u ovales, con un tamaño de la mitad a la tercera parte del diámetro de disco en el área macular, lesiones mucho más pequeñas que en la enfermedad de Best. Se clasifica de la misma manera que la enfermedad de Best. En las etapas iniciales, clásicamente se presenta de manera asintomática o con visión borrosa o metamorfopsia, tiene un electrorretinograma normal y un electrooculograma que va de normal a ligeramente alterado. La fluorangiografía retiniana muestra hipofluorescencia en la zona de la lesión y un anillo de hiperfluorescencia a su alrededor (atrofia del EPR) por aumento en la transmisión.<sup>15</sup> Durante la fluorangiografía retiniana en estadios tempranos típicamente se observa un anillo irregular de hiperfluorescencia que rodea un punto de hipofluorescencia, el llamado “signo de la corona”. Las áreas de hiperfluorescencia suelen demostrar un patrón radial, como los rayos de la rueda de una bicicleta, visible al menos en un ojo; esta apariencia indica que esta enfermedad comparte características con las distrofias en patrón del EPR.<sup>4</sup> Por medio de la OCT se ha demostrado que las lesiones viteliformes se localizan en el EPR o entre el EPR y los fotorreceptores, no hay líquido subretinal pero sí engrosamiento del EPR en el sitio de la lesión.<sup>15</sup>

En el estudio clínico-patológico de los pacientes con degeneración macular viteliforme del adulto se ha demostrado que el material pseudoviteliforme consiste en detritus celulares subretinianos asociados a un EPR intacto o engrosado y una retina interna adelgazada. Se ha encontrado en asociación con drusen (depósitos blanco-amarillentos subretinianos) en el área macu-

lar. Se cree que el adelgazamiento de la retina es el responsable de la baja visual progresiva y del agujero macular de espesor completo cuando se presenta como complicación de la enfermedad.<sup>14</sup> Con el electrorretinograma multifocal se ha demostrado que el daño no se limita a la mácula sino que las respuestas se encuentran notablemente disminuidas en todo el polo posterior y en la retina periférica.

La progresión de la pérdida de la visión es lenta, sin embargo, puede haber disminución súbita en caso de presentar neovascularización coroidea subfoveal (5 a 15 % de los casos). De presentarse atrofia del EPR puede complicarse con un agujero macular o desprendimiento de retina macular.

Se desconoce la fisiopatología de la enfermedad, sin embargo, se ha demostrado que el material amarillento es lipofuscina acumulada. Las diferencias más importantes con la enfermedad de Best son la edad de presentación (más jóvenes en Best), el líquido subretiniano (ausente en la degeneración macular viteliforme del adulto) y el tamaño de las lesiones (más grandes en la enfermedad de Best) (figuras 2b, 2e, 2c y 2f).

Es importante que el paciente se autoevalúe con la cartilla de Amsler en consultas semestrales. Se debe hacer diagnóstico diferencial con la enfermedad de Best, desprendimiento de EPR, retinopatía serosa central, *fundus flavimaculatus*, drusen, degeneración macular relacionada con la edad geográfica, maculopatía viteliforme polimorfa exudativa aguda y distrofia areolar central.<sup>14</sup>

Debido a sus características, algunos casos de degeneración macular relacionada a la edad podrían representar un estado evolutivo de esta distrofia en patrón.<sup>4</sup>

## Distrofia macrorreticular del EPR o distrofia en araña

Fue descrita en 1970 por Mesker y colaboradores en una familia alemana que presentaba una estructura del pigmento peculiar en el área macular central, de manera diferente a la distrofia reticular de Sjögren. En 1978, Kingham y colaboradores informaron un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia y expresión variable. Sin embargo, desde entonces no se han realizado estudios en pacientes con esta enfermedad.<sup>3</sup>

Se manifiesta alrededor de la quinta década de la vida con disminución leve a moderada de la visión central (20/30 a 20/70). Aunque tiene una evolución muy lenta, finalmente pone en riesgo la visión central.

Oftalmoscópicamente se observan bandas pigmentadas distribuidas en forma de red o de ventilador en el polo posterior; en uno de los pacientes descritos en el reporte original también se encontró migración pigmentaria en forma de espículas óseas en la retina periférica. La fluorangiografía retiniana muestra el patrón hipofluorescente correspondiente a las zonas de hiperpigmentación, con espacios entre las bandas más amplios que los que se ven en la distrofia de Sjögren. El electrorretinograma es

normal así como la adaptación a la oscuridad; el estudio de campos visuales puede demostrar un escotoma central relativo.<sup>3</sup> Se encontraron varios artículos, pero ninguno de menos de 11 años, que hacen referencia a la asociación entre distrofia reticular de Sjögren, en alas de mariposa, macrorreticular y distrofia viteliforme, y en los que se alude que son diferentes expresiones de una misma enfermedad e incluso que existe la posibilidad de que un mismo paciente cambie de manifestar una distrofia a otra.<sup>16-20</sup>

Puede estar asociada con diabetes mellitus tipo 2 y sordera debido a una mutación en el ADN mitocondrial en una familia de Finlandia.<sup>21</sup> No existen más descripciones de esta distrofia probablemente debido a que la clasificación de reticular o macrorreticular depende del observador, y a que existe una asociación importante entre presentar distrofia macrorreticular y la distrofia en alas de mariposa.

## Distrofia reticular de Sjögren del EPR

Fue detallada en 1950 por H. Sjögren bajo el nombre de *dystrophia reticularis laminae pigmentosa retinae*. La apariencia oftalmoscópica se describe como una red de líneas negras con puntos negros donde las líneas se cruzan. Su patrón de herencia no está bien definido; se ha informado como autosómica recesiva y dominante, contrario a las anteriores que tienen herencia autosómica dominante. Su pronóstico visual parece bueno, al menos en etapas iniciales, aunque hay reportes en la literatura que la asocian con neovascularización coroidea, cambiando así el pronóstico visual.<sup>22</sup>

En 1969, Deutman y Rumke reseñaron el caso de dos hermanos, hijos de padres consanguíneos con la distrofia reticular, sin otras alteraciones; los pacientes de la descripción original de Sjögren presentaban también sordera y esferofaquia. La distrofia reticular de Sjögren es una distrofia que se presenta alrededor de

los cinco años de edad, de manera asintomática y con buena agudeza visual. La lesión inicial es una mancha hiperpigmentada en el centro de la mácula que mide aproximadamente un diámetro de disco, a partir de la cual se desarrolla una red hiperpigmentada de gránulos que se van extendiendo hacia la periferia (figura 3); en los sitios donde las líneas se cruzan se forman puntos, lo que en conjunto da la apariencia de una red de pescar. Este patrón puede medir cinco diámetros de disco verticales y siete horizontales, y con el tiempo la “red” se vuelve irregular y menos oscura; cuando esto sucede suele coincidir con la presencia de drusen.<sup>3</sup>

La evolución tiende a ser buena, hay un reporte de un caso seguido por 20 años de una paciente con revisiones anuales que consistían en fotografías de fondo de ojo, campimetría computarizada, electrorretinograma y electrooculograma, quien se mantuvo sin cambios; se concluyó que la distrofia afectaba únicamente al EPR.<sup>23</sup> La fluorangiografía retiniana demuestra un patrón hipofluorescente que corresponde con el patrón reticular de hiperpigmentación que rodea áreas de hiperfluorescencia; no se observa fuga ni tinción en fases tardías. La campimetría y la visión de colores son normales y la adaptación a la oscuridad puede verse ligeramente alterada. El electrorretinograma es normal, mientras que el electrooculograma puede ser normal o estar ligeramente alterado, lo que sugiere involucro difuso del EPR.

Debe hacerse diagnóstico diferencial con el *fundus flavimaculatus*, degeneración periférica reticular senil y otras distrofias en patrón del EPR.<sup>3</sup> Se ha reportado en asociación con el pseudoxantoma elástico, estrías angiomoides, otros tipos de distrofias en patrón<sup>24</sup> y con la miotonía distrófica de Curschmann-Steinert, caracterizada por ptosis, cataratas en forma de estrella y distrofia en patrón, que puede afectar la agudeza visual en diferentes grados. Por lo anterior, es importante que cuando se diagnostique un paciente con distrofia en patrón, se descarte algún compromiso sistémico.<sup>25</sup>

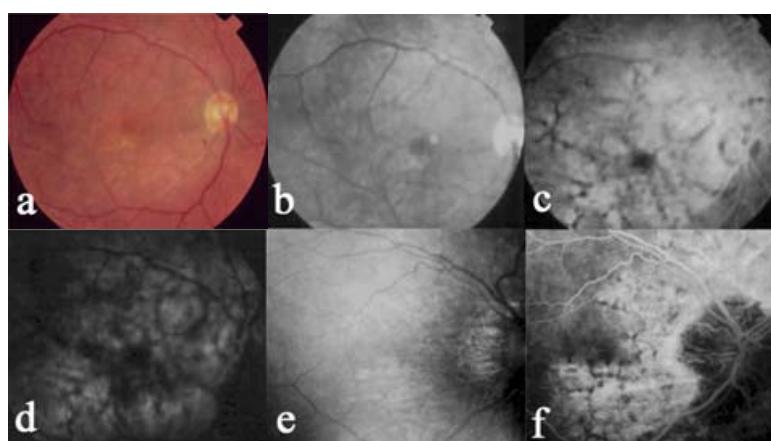
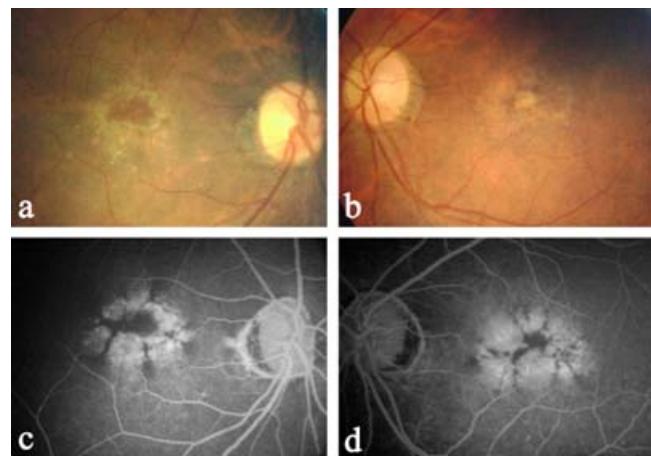


Figura 3. Distrofia reticular de Sjögren.

## Distrofia pigmentaria foveal en alas de mariposa

Describida en 1970 por Deutman y colaboradores, se caracteriza por una apariencia oftalmoscópica que consiste en depósitos del EPR dispuestos en forma de proyecciones (tres a cinco) a partir de la fóvea, lo que le confiere el aspecto de alas de mariposa (figuras 4a y 4b). Es más fácilmente identificable al realizar la fluorangiografía retiniana (figuras 4c y 4d). Generalmente se diagnostica a pacientes entre la segunda y la tercera década de la vida como hallazgo en un estudio de rutina. Por años se ha descrito que los pacientes son asintomáticos y que mantienen buena agudeza visual toda la vida, aunque hay reportes actuales en los que se afirma que es una enfermedad crónica, progresiva y que se puede asociar a atrofia del EPR en el área macular o neovascularización coroidea con el consiguiente deterioro visual.<sup>26</sup> Recientemente se han descrito pacientes con mutación C165R del gen RDS/periferina de la misma familia, que presentaron cuadros clínicos diferentes, unos con *fundus flavimaculatus*, otros con distrofia en alas de mariposa y otros simplemente con cambios en el EPR.<sup>27</sup>

En el OCT se observa engrosamiento del complejo EPR-corio-capilar con preservación de la arquitectura retiniana y de la corio-capilar, como se ha descrito en otras distrofias en patrón (pseudo-viteliforme del adulto).<sup>26</sup> En la fluorangiografía retiniana se aprecian cambios pigmentarios en diferentes configuraciones y cambios parecidos a drusen en la retina periférica. Los cambios pigmentarios producen un patrón hipofluorescente en áreas de hiperpigmentación sin fuga del contraste ni hipofluorescencia. Incluso cambios pigmentarios no identificables con la oftalmoscopia se hacen más evidentes con fluorangiografía retiniana, característica que comparten todas las distrofias en patrón. Las pruebas de adaptación a la oscuridad y de colores son normales, mientras que en la campimetria pueden observarse escotomas relativos centrales. El electrorretinograma es normal y el electrooculograma puede mos-

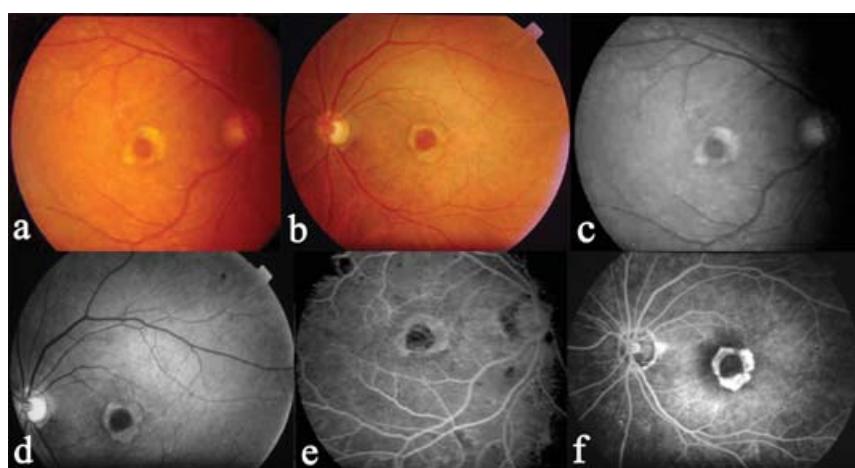


**Figura 4.** Distrofia en alas de mariposa o pigmentaria focal.

trar valores que van de lo normal a lo alterado.<sup>3</sup> Este tipo de distrofia se ha asociado con la enfermedad de Crohn y concomitante con la distrofia macrorreticular.<sup>28</sup>

## Distrofia macular lentamente progresiva de Singerman-Berkow-Patz

Fue descrita en 1977 por Singerman y colaboradores en 18 miembros de una familia con distrofia macular progresiva. Se cree que puede predisponer a degeneración macular relacionada a la edad igual que las demás distrofias. Se manifiesta entre la quinta y sexta década de la vida. Se divide en dos tipos: el 1 presenta un defecto del EPR en forma oval que mide menos de un diámetro de disco con una mancha central gris-amarillenta que no se asocia a puntos o motas en el polo posterior; el tipo 2 se asocia con motas o gotas en el polo posterior.



**Figura 5.** Distrofia macular anular concéntrica benigna.

En la fluorangiografía retiniana se observa el mismo óvalo con hiperfluorescencia y tinción tardía, lo cual apoya que se trata de un defecto del EPR que rodea una zona de depósito de material que en la fluorangiografía retiniana se observa como hipofluorescencia. En la tipo 2, los motas en el polo posterior pueden observarse hiperfluorescentes y algunas veces con tinción tardía.

Los demás estudios diagnósticos son similares a los de las otras distrofias en patrón. Tanto la descripción clínica como la fluorangiográfica son similares a la degeneración macular viteliforme del adulto.<sup>3</sup>

## Distrofia del EPR de Noble-Carr-Siegal

Descripción en 1977 por Noble y colaboradores en 12 miembros de una familia con un síndrome hereditario caracterizado por miopía, nistagmo y distrofia del EPR, tiene un patrón de herencia autónómico dominante con penetrancia completa y expresividad variable que se manifiesta desde edades muy tempranas, incluso desde el nacimiento. Esta distrofia, contraria a las descritas, produce disminución visual importante, que puede ir de 20/40 a movimiento de manos, se acompaña de nistagmo pendular, miopía de moderada a severa y cambios en el EPR de leves a importantes, tanto en el polo posterior como en la retina periférica. A pesar de lo grave de su presentación, parece progresar muy lentamente o incluso ser estacionaria.<sup>3</sup>

Los estudios complementarios tienen resultados similares a los de las demás distrofias, excepto el electrorretinograma, evidentemente alterado que varía desde una disminución moderada en la onda b escotópica hasta respuestas no detectables. El electrooculograma es normal y la campimetría muestra escotoma central cuando se encuentra afectado el polo posterior.<sup>3</sup>

## Distrofia macular anular concéntrica benigna

Fue descrita en 1974 por Deutman en cuatro pacientes de tres generaciones de una misma familia como una enfermedad con herencia autosómica dominante.

La evolución puede ser mayor pérdida de la agudeza visual y la visión de colores, aparición de espículas óseas en la periferia y se observan más alteraciones en el electrorretinograma, lo cual sugiere degeneración cono-bastones.

Se cree que la mutación Leu579Pro en el gen IMPG1 (*interphotoreceptor matrix proteoglycan 1 gene*) es la causante de la enfermedad.<sup>29</sup>

Lo que más destaca es una agudeza visual relativamente bien conservada y un defecto concéntrico y bilateral del epitelio pigmentario macular (figuras 5a y 5b), que se traduce en hiperfluorescencia en forma de anillo por efecto ventana en la fluorangiografía retiniana (figuras 5c-5f). En estos pacientes pueden apa-

recer también alteraciones campimétricas, electrorretinográficas y de la visión de los colores; en los casos descritos en la literatura predomina, aunque no es constante, la existencia de defectos en el eje azul-amarillo.<sup>30</sup> Puede presentarse discromatopsia leve e inespecífica.<sup>31</sup> Los defectos campimétricos más explicados en esta enfermedad son los escotomas centrales y paracentrales. En la exploración fundoscópica se puede ver una atrofia concéntrica del EPR rodeando un área foveolar sana, la característica más típica de la distrofia macular anular. También pueden observarse acúmulos pigmentarios granulares o espiculados de localización periférica, así como adelgazamiento arteriolar.<sup>30</sup>

Los hallazgos de OCT son áreas anormales de reflectividad aumentada y disminuida por debajo del EPR, similar a lo encontrado en la distrofia viteliforme; sin embargo, la retina neurosensorial y la fóvea se encuentran sin alteraciones, lo que explicaría la buena agudeza visual que se conserva un tiempo. No hay todavía estudios histopatológicos.<sup>29</sup>

Igual que en las demás distrofias en patrón, la conservación de una buena agudeza visual es una característica de la distrofia macular anular benigna, término este último que debe ser tomado con cautela ya que el propio Deutman describió 10 años después de su artículo original que alguno de los casos había evolucionado hacia distrofia tapetoretiniana más generalizada con disminución progresiva de la agudeza visual. La presencia de membranas neovasculares coroideas ha sido descrita en asociación con diversas formas de distrofia macular, como enfermedad de Best, distrofia reticular, distrofia foveomacular viteliforme del adulto o distrofia de Sorsby y distrofia anular benigna.

La imagen de "mácula en ojo de buey" debe hacernos realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades como la retinopatía por antipalúdicos (cloroquina o hidroxicloroquina), la distrofia de conos, la enfermedad de Stargardt.<sup>30</sup>

El electrorretinograma puede estar normal en etapas iniciales, aunque la mayoría desarrollará respuestas escotópicas y fotópicas anormales, primero afectando la respuesta fotóptica. El electrooculograma puede ir de normal a muy afectado dependiendo de las características oftalmoscópicas.

Esta distrofia puede ser una anomalía primaria del EPR con disfunción no selectiva de los fotorreceptores de manera secundaria o puede ser una variante de las distrofias cono-bastón. Tampoco se conoce tratamiento para esta entidad.<sup>3</sup>

También se ha descrito asociación de las distrofias en patrón con síndrome pigmentario con todas las manifestaciones que lo caracterizan, lo cual podría tratarse de una coincidencia en el paciente o de que existe alguna relación entre las dos patologías, sobre todo que ambas afectan el pigmento.<sup>32</sup>

Presentamos un cuadro sinóptico en el cual se resumen las características más representativas de las diferentes variedades de distrofias en patrón con la finalidad de facilitar al oftalmólogo la exploración de estos pacientes, para los cuales el seguimiento periódico y el consejo genético son las medidas más importantes (cuadro I).

**Cuadro I.** Características diferenciales de las distrofias del epitelio pigmentado de la retina

Distrofia	Herencia	Generalidades	Síntomas	Hallazgos	FAR	CV	Visión color	ERG	EOG	Pronóstico
Viteliforme macular o enfermedad de Best	AD	Ambos sexos, inicia antes de los 15 años de edad	AV alrededor de 20/40 hasta las etapas avanzadas, en donde hay cambios en el EPR (40 años), cuando decrece rápidamente la visión	Estadio: I fondo de ojo normal, II cambios mínimos del EPR "previteliforme", III clásica lesión viteliforme, IV apariencia de huevos revueltos, V complicaciones en el EPR (atrofia, cicatrización o neovascularización)	Hipofluorescencia cuando hay material amarillento e hiperfluorescencia cuando no existe. Defectos de transmisión. Si hay líquido subretiniano transparente, hiperfluorescencia en tiempos tardíos	Escotoma según el estadio	NL	NL	Índice de Arden ≤ 1.5	En etapas tardías decrece rápido la visión
Viteliforme de Gass del adulto. AOMD	AD	Ambos sexos. 30 a 50 años. AV 20/20–20/200	Ninguno – baja visual discreta Metamorfopsia	Lesión simétrica, redonda u ovalada ligeramente elevada, amarillenta, subfoveal, de 1/3 a ½ DP. La superficie de la lesión puede presentar puntos pigmentados	Lesión hipofluorescente rodeada por halo hiperfluorescente	Escotoma central pequeño	Defecto al azul NL (por NVC)	NL o subnormal	Bueno	
Macrorreticular (en araña)	AD	Ambos sexos. Segunda década. AV 20/30–20/70	Ninguno – pérdida CV	Bandas de pigmento con patrón reticular en polo posterior (araña), cambios pigmentarios del EPR	Hipofluorescencia en el patrón reticular	Escotoma central relativo	Defectos al rojo y azul	NL	Bueno	
Reticular de Sjögren	AD, AR	Ambos sexos. Primera década. AV normal	Ninguno, baja visual discreta, nictalopia (rara)	Lesión pigmentada dentro del centro de la mácula de 1 DP, con patrón reticular de pigmento que se extiende de la lesión a la periferia; posteriormente la lesión se hace de 5 DP vertical y 7 DP horizontal, se extiende al ecuador. Puede aparecer drusen en etapas tardías	Patrón hipofluorescente; algunas áreas de hiperfluorescencia	NL	NL	NL	Normal o subnormal	Bueno
Alas de mariposa	AD	Mujeres Segunda a quinta década AV 20/20-20/30	Ninguno, baja visual discreta	Patrón reticular de pigmentación amarillenta en área macular en forma de alas de mariposa	Lesión hipofluorescente rodeada por patrón reticular hiperfluorescente	NL	NL	NL	↓	Bueno
Macular lentamente progresiva	AD	Quinta y sexta década	Ninguno, baja visual discreta	Defecto del EPR en forma oval que mide < 1 DP con una mancha central gris-amarillenta	Óvalo con hiperfluorescencia y tinción tardía rodeada por hipofluorescencia	NL	NL	NL	NL	Bueno
Marmor y Byres	AD	Ambos sexos. Segunda y cuarta década. AV 20/20-20/30	Ninguno, baja visual discreta, metamorfopsia y fotofobia	Inicialmente se observa pigmentación granular macular. Posteriormente depósito de pigmento en el polo posterior. Pigmentación granular o áreas de despigmentación en periferia	Hipofluorescencia por bloqueo (pigmento)	NL	NL	NL	Anormal	Bueno
Noble-Carr-Siegal	AD	Desde nacimiento, ambos sexos. AV 20/40-MM	Baja visual importante	Miopía, nistagmo y distrofia del EPR en polo posterior y periferia	Efecto ventana en áreas de atrofia del EPR	Escotoma central cuando afecta polo posterior	Alterado	Evidentemente alterado	NL	Prograsa lentamente
Macular nular concéntrica benigna	AD	AV buena	Alteración en eje azul-amarillo	Atrofia concéntrica del EPR rodeando una área foveolar sana. Pueden observarse cúmulos pigmentarios granulares o espiculados periféricos y adelgazamiento arteriolar	Hiperfluorescencia en forma de anillo	Escotoma central y paracentral	Defectos azul-amarillo; discromatopsia leve e inespecífica	NL - alterado primero afecta la respuesta fotóptica	Anormal	Bueno – ↓ AV y visión de colores

ERG = electrorretinograma, EOG = electrooculograma, AD = autosómico dominante, AR = autosómico recesivo, AOMD = adult ocular macular dystrophy, CV = campos visuales,

FAR = fluorangiografía retiniana, AV = agudeza visual, MM = movimiento de manos, NL = normal, aNL = anormal, DP = diámetro papilar, NVC = neovascularización coroidea.

## Discusión

Se sabe que en una familia pueden presentarse diferentes tipos de distrofias en patrón, lo que apoya la teoría de que todas son variantes de una sola enfermedad o que comparten el mismo mecanismo fisiopatogénico. Se han descrito asociadas con enfermedades sistémicas tipo pseudoxantoma elástico, distrofia miotónica, diabetes gestacional y sordera. Mientras no existan estudios histológicos para sustentar que se trata de diferentes patologías, como describió Gass, no hay evidencia contundente para considerarlas entidades independientes. Debido a sus características, algunos casos de degeneración macular relacionada a la edad variedad seca podrían representar un estado evolutivo de esta distrofia en patrón.

A pesar de que el pronóstico siempre se ha descrito como muy bueno, hay reportes recientes de casos con pronóstico visual reservado debido a las complicaciones que presentan las distrofias en patrón, con una incidencia de 5 a 50 %, a saber, atrofia del EPR o neovascularización coroidea.<sup>26</sup> La neovascularización coroidea como complicación tardía en la evolución se ha observado en la distrofia viteliforme de Best, en la reticular de Sjögren y en alas de mariposa. La neovascularización coroidea puede presentar involución espontánea, dejando solamente una cicatriz fibrosa, probablemente debido a que se manifiesta en personas jóvenes con EPR capaz de hacer que la membrana neovascular involucione produciendo poco daño en la visión del paciente. En caso de que persista la membrana, podrían intentarse los tratamientos que se usan para las membranas de otra etiología.<sup>33</sup>

El diagnóstico de membrana neovascular coroidea en los pacientes con distrofias en patrón debe sospecharse cuando hay disminución súbita de la visión o metamorfopsia y en quienes se observe desprendimiento de retina neurosensorial macular o hemorragia retiniana o subretiniana, y debe corroborarse con fluorangiografía retiniana. Los pacientes con la distrofia pseudoviteliforme del adulto tienen el peor pronóstico visual si presentan membrana neovascular comparados con los pacientes con otras distrofias en patrón. En los pacientes con distrofias en patrón con membrana neovascular, sin importar el tipo de distrofia, el número de tratamientos necesarios y el pronóstico visual son mejores que en casos de membrana neovascular por degeneración macular o por miopía, las causas más frecuentes de la misma. Se cree que el peor pronóstico en los pacientes con distrofia pseudoviteliforme del adulto está dado por la probable relación entre la degeneración macular relacionada a la edad y la distrofia, la edad de presentación, la progresión a atrofia o neovascularización y la posibilidad de presentar drusen al mismo tiempo.<sup>34</sup>

La terapia fotodinámica para el tratamiento de las membranas neovasculares en pacientes con distrofias en patrón estabiliza la agudeza visual temporalmente pero después disminuye notablemente durante el segundo año; el número de sesiones necesarias de terapia fotodinámica es menor que en otras patologías. No se sabe exactamente la razón por la que disminuye la

visión, pero se cree que podría deberse al daño de los fotorreceptores y del EPR o por el hecho de que la terapia fotodinámica aumente el daño a las células del EPR ya afectadas por la distrofia.<sup>35</sup> En cualquier paciente con distrofia en patrón que presente baja visual súbita o metamorfopsia hay que realizar fluorangiografía retiniana para descartar neovascularización coroidea.<sup>36</sup>

No existen todavía reportes que demuestren la utilidad de la terapia antiangiogénica en las distrofias en patrón.

## Referencias

- Daniele S, Carbonara A, Daniele C, Restagno G, Orcidi F. Pattern dystrophies of the retinal pigment epithelium. *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74:51-55.
- Marmor MF, Byers B. Pattern dystrophy of the pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 1977;84:32-44.
- Fu AD, Ai E, McDonald R, Johnson RN, Jumper JM. Degeneration and atrophy of the choroid. In: Taesman W, Jaeger EA, eds. *The Pattern Dystrophies. Clinical Ophthalmology*. Philadelphia: Lippincott Raven; 2006. pp. 88-91.
- Marmor MF, McNamara JA. Pattern dystrophy of the retinal pigment epithelium and geographic atrophy of the macula. *Am J Ophthalmol* 1996;122:382-392.
- Swann PG, Collin HB, Livanes A. Pattern dystrophies of the retinal pigment epithelium. *Clin Exp Optom* 2000;83:274-278.
- Travis GH, Sutcliffe G, Bok D. The retinal degeneration slow (rds) gene product is a photoreceptor disc membrane-associated glycoprotein. *Neuron* 1991;6:61.
- Wells J, Wroblewski J, Keen J, Inglehearn C, Jubb C, Eckstein A, et al. Mutations in the human retinal degeneration slow (RDS) gene can cause either retinitis pigmentosa or macular dystrophy. *Nat Genet* 1993;3:213.
- Boon CJ, den Hollander AJ, Hoyng CB, Cremers FP, Klevering BJ, Keunen JE. The spectrum of retinal dystrophies caused by mutations in the peripherin/RDS gene. *Prog Retin Eye Res* 2008;27:213-235.
- Hollander AJ, van Lith-Verhoeven JJC, Kersten FFJ, Heister JGAM, Kovel CG, Deutman AD, et al. Identification of novel locus for autosomal dominant butterfly shaped macular dystrophy on 5q21.2-q33.2. *J Med Genet* 2004;41:699-702.
- Youssri A, Miller JW. Best's macular dystrophy. *Int Ophthalmol Clin* 2001;41:165-171.
- Spaide RF, Noble K, Morgan A, Bailey K. Vitelliform macular dystrophy. *Ophthalmology* 2006;113:1392-1400.
- Marchant D, Yu K, Bigot K, Roche O, Germain A, Bonneau D, et al. New VMD2 gene mutations identified in patients affected by Best vitelliform macular dystrophy. *J Med Genet* 2007;44:e70.
- Vaclavik V, Ooi KG, Bird AC, Robson AG, Holder GE, Webster AR. Autofluorescence findings in acute exudative polymorphous vitelliform maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2007;125:274-277.
- Benhamou N, Souied EH, Zolf R, Coscas F, Coscas G, Soubrane G. Adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy: a study by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2003;135:362-367.
- Do P, Ferrucci S. Adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy. *Optometry* 2006;77:156-166.
- Khairallah M, Kamoun N, Mikati R, Messaoud R, Chachia N. Late polymorphous aspect of familial reticulated dystrophy of the pigment epithelium. *J Fr Ophthalmol* 1997;20:650-651.
- Cardillo PF, Zingirian M. Pattern dystrophy of the retinal pigment epithelium with vitelliform macular lesion: evolution in ten years. *Int Ophthalmol* 1988;11:207-217.

18. Giuffrè G, Lodato G. Vitelliform dystrophy and pattern dystrophy of the retinal pigment epithelium: concomitant presence in a family. *Br J Ophthalmol* 1986;70:526-532.
19. Lodato G, Giuffrè G. Unusual associations of pattern dystrophies. *J Fr Ophthalmol* 1985;8:147-154.
20. Girard P, Setbon G, Forest A, Coscas G. Macroreticular and butterfly shaped dystrophies of the retinal pigment epithelium. *J Fr Ophthalmol* 1980;3:101-108.
21. Harrison TJ, Boles RG, Johnson DR, LeBlond C, Wong LJ. Macular pattern retinal dystrophy, adult-onset diabetes, and deafness: a family study of A3243G mitochondrial heteroplasmmy. *Am J Ophthalmol* 1997;124:217-221.
22. McGimpsey SJ, Rankin SJ. Case of Sjögren reticular dystrophy. *Arch Ophthalmol* 2007;125:850.
23. Rinaldi M, Villani A, Borrelli M, Russo S, Cotticelli L. Sjögren reticular dystrophy of the retinal pigment epithelium: a case report. *Eur J Ophthalmol* 2003;13:491-495.
24. Agarwal A, Patel P, Adkins T, Gass JD. Spectrum of pattern dystrophy in pseudoxanthoma elasticum. *Arch Ophthalmol* 2005;123:923-928.
25. Giusti C. Maculopathy in Curschmann-Steinert myotonic dystrophy. *Recent Prog Med* 2003;94:16-18.
26. Cruvinel DL, Vieira R, Ávila M. Distrofia em forma de borboleta: relato de caso. *Arq Bras Oftalmol* 2007;70:129-132.
27. Simonelli F, Testa F, Marini V, Interlandi E, Rossi S, Pognuz DR, et al. Intrafamilial clinical heterogeneity associated with a novel mutation of the retinal degeneration slow/peripherin gene. *Ophthalmic Res* 2007;39:255-259.
28. De Franceschi P, Costagliola C, Soreca E, Di Meo A, Giacoia A, Romano A. Pattern dystrophy of the retinal pigment epithelium in Crohn's disease. A case report. *Ophthalmologica* 2000;214:441-446.
29. Burton BJL, Holder GE, Duguid G, Gregory-Evans K. Optical coherence tomography findings in benign concentric annular dystrophy. *Eye* 2005;19:699-701.
30. Salinas A, Sadaba E, Corcostegui C, García LA. Distrofia macular anular benigna. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2005;80:45-48.
31. Pérez M, Fernández C. Distrofia macular anular benigna concéntrica: dos casos. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2003;78:451-454.
32. Chew E, Deutman AF. Pigment dispersion syndrome and pigmented pattern dystrophy of retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol* 1983;67:538-541.
33. Marano F, Deutman AF, Leys AL, Aandekerk A. Hereditary retinal dystrophies and choroidal neovascularization. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238:760-764.
34. Battaglia PM, Da Pozzo S, Ravalico G. Photodynamic therapy for choroidal neovascularization associated with pattern dystrophy. *Retina* 2003;23:171-176.
35. Parodi MB, Liberalli T, Pedio M, Francis PJ, Piccolino FC, Fiotti N, et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization secondary to reticular pattern dystrophy: three-year results of an uncontrolled, prospective case series. *Am J Ophthalmol* 2006;141:1152-1154.
36. Marano F, Deutman AF, Aandekerk AL. Butterfly-shaped pigment dystrophy of the fovea associated with subretinal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996;234:270-274.