

Fundus flavimaculatus

Elena Turrión Salmerón*

RESUMEN

El fundus flavimaculatus y la enfermedad de Stargardt son variantes de una misma enfermedad. Se presenta predominantemente en un patrón hereditario autosómico recesivo debido a una mutación del gen ABCR. Los pacientes suelen presentar nictalopía y metamorfopsias, sin una pérdida significativa de la agudeza visual. Se observan lesiones atróficas rodeadas por lesiones blanco-amarillentas alargadas en forma de cola de pescado a nivel del epitelio pigmentario de la retina. En la evaluación histopatológica de las células del epitelio pigmentario de la retina, se encuentran grandes cantidades de lipofusina. Casi el 90% de los pacientes van a presentar en la fluorangiografía de retina un fenómeno llamado silencio coroideo. El electrorretinograma en fases tempranas de la enfermedad, presenta campo completo normal, pero el foveal o focal se encuentra reducido en amplitud y/o con el tiempo implícito retrasado. No existe tratamiento preventivo o curativo, únicamente se recomienda asesoría genética. Se describe el caso de un paciente con fundus flavimaculatus.

Palabras clave: Enfermedad de Stargardt, fundus flavimaculatus, degeneración macular, silencio coroideo, electrorretinograma, fluorangiografía de retina, flecks, lipofusina.

INTRODUCCIÓN

El fundus flavimaculatus y la enfermedad de Stargardt son variantes de una misma enfermedad ocasionadas por una mutación en un mismo gen ABCA4 (*Cuadro 1*) y constituyen la segunda enfermedad hereditaria retiniana más frecuente (2%). En 1909, Stargardt describió por primera vez una enfermedad aparentemente autosómica recesiva en la que los pacientes presentaban pérdida visual en las dos primeras décadas de la vida con un fondo de ojo inicialmente normal, pero que posterior-

ABSTRACT

Stargardt's disease and fundus flavimaculatus are different stages of a single disease. It is an autosomal recessive disorder due to a mutation of the ABCR gene. Patients present nictalopia and metamorphopsia. Characteristic lesions are yellowish-white lesions or flecks. Histopathologic evaluation of the eye, revealed lipofuscin in the retinal pigment epithelium. In approximately 90% of patients, the fluorescein angiogram exhibits a phenomenon known as dark choroid. The full field electrorretinogram in an early course of the disease is normal but the foveal or focal electrorretinogram is reduced in amplitude or delayed in implicit time. There is no treatment for this disease and genetic counseling is recommended. We describe a patient with the diagnosis of fundus flavimaculatus.

Key words: Stargardt's disease, fundus flavimaculatus, macular degeneration, dark choroid, electrorretinogram, fluorescein angiogram, flecks, lipofuscin.

mente evolucionaban hacia la atrofia macular asociada con pequeñas manchas amarillentas (flecks).¹ En 1965, Franceschetti y François describieron un cuadro similar en el que las manchas amarillentas (flecks) se extendían hacia la retina periférica, pero preservaban la mácula, a lo cual llamaron fundus flavimaculatus (FF).^{2,3,6}

Se cree que el fundus flavimaculatus y la enfermedad de Stargardt son la misma enfermedad, representando el FF un estadio más avanzado y extendido de acúmulo de lipofusina y de daño a nivel del epitelio pigmentario de la retina (EPR), por lo que, en función de los hallazgos fluorangiográficos y de la apariencia del fondo de ojo, se subdividen en cuatro estadios: 1. Fondo de ojo color bronce y silencio coroideo; 2. Maculopatía atrófica con o sin flecks amarillentos; 3. Maculopatía atrófica con signos y síntomas tardíos de retinosis pigmentaria; 4. Fundus flavimaculatus.

* Servicio de Oftalmología, Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 10/03/09. Aceptado: 11/12/09.

Correspondencia: Dra. Elena Turrión Salmerón

Av. Carlos Graef Fernández núm. 154, Col. Tlaxala Santa Fe, 05300 México, D.F. Tel: 1664-7081. E-mail: elenaturrion@hotmail.com

Cuadro I. Fenotipos de mutaciones en ABCA4.

Retinosis pigmentaria
Distrofia de conos y bastones
Enfermedad de Stargardt
Fundus flavimaculatus
Degeneración macular relacionada con la edad (DMRE)

El primer estadio es el inicial y se caracteriza por presentar una coloración bronce secundaria al exceso de pigmento a nivel del epitelio pigmentario de la retina (EPR).

El segundo estadio es lo que clásicamente se conoce como enfermedad de Stargardt. En casos tempranos, la pérdida del EPR puede ser tan leve que únicamente se detectaría mediante una fluorangiografía, encontrando un silencio coroideo en 90% de los casos. Posteriormente aparecen las lesiones amarillentas alargadas características de la enfermedad (flecks) en todo el polo posterior, así como atrofia a nivel macular, siguiendo un patrón en ojo de buey, lo que produciría importante disminución de la agudeza visual (20/200 o peor), así como escotoma central o anular. Las manifestaciones clínicas se presentan entre la primera y segunda década de la vida.

El tercer estadio es similar al estadio anterior, pero sólo se presenta en edades más avanzadas. Actualmente se considera que estos pacientes padecen realmente una distrofia de conos y bastones producida por mutaciones severas en el gen ABCA4.

El cuarto estadio es el fundus flavimaculatus. Estos pacientes tienen manchas amarillentas (flecks) de distribución centrífuga que afectan la retina periférica y no presentan atrofia macular. La agudeza visual puede ser normal si el centro de la fovea no presenta ningún fleck, pero puede ser que algún fleck lo haga y produzca una baja visual. En ambos casos, los pacientes refieren nictalopía y metamorfopsias. En la fluorangiografía se observa silencio coroideo en 90% de los casos. La edad de presentación es en adultos jóvenes.

Ya sea en el FF o en la enfermedad de Stargardt, las lesiones principales son llamadas flecks que son lesiones blanco-amarillentas alargadas en forma de cola de pescado que representan cúmulos

anormales de lipofuscina a nivel del epitelio pigmentario de la retina de origen genético, específicamente entre el EPR y la coriocapilaris en el polo posterior y retina periférica. La lipofuscina en el EPR está compuesta por desechos no digeridos que se forman durante la degradación del segmento externo del fotorreceptor (específicamente en los bastones). Estas grandes cantidades de lipofuscina producen alteraciones en la función del EPR, lo que produce el cuadro clínico.¹⁶

En 1994, Binbach sugirió que una enzima (la all-transretinol deshidrogenasa) de los segmentos externos de los fotorreceptores podía estar defectuosa. Sin embargo, no fue hasta 1997 cuando se identificó el gen responsable de la enfermedad, llamado ATP-binding cassette transporter gene subfamilia A, miembro 4 (ABCA4) que se encuentra en el cromosoma 1p13-p22. Este gen pertenece a una familia de transportadores ABC, que son proteínas transmembrana dependientes de energía que actúan en el transporte de sustratos a través de membranas. El sustrato de ABCA4 actúa como una flipasa del N-retinilideno-fosfatidiletanolamina y transloca esta sustancia desde el interior al exterior del disco. Este complejo normalmente es hidrolizado fuera del disco para liberar all-transretinol (un cromóforo derivado de la vitamina A que unido a la opsina forma la rodopsina). Al existir un defecto en este transportador, el complejo N-retinilideno-PE se acumula en el interior y será enviado a las células del epitelio pigmentario de la retina (EPR) mediante la fagocitosis. La acumulación de este complejo en las células del EPR lleva a la formación de lipofuscina, que es altamente tóxica para la célula, lo que produce la muerte del fotorreceptor.^{4,5,8,9}

En estadios tempranos de la enfermedad, el paciente puede presentar un fondo de ojo normal, por lo que los estudios auxiliares como la fluorangiografía de retina pueden ser útiles. Casi el 90% de los pacientes van a presentar en la fluorangiografía de retina un fenómeno llamado silencio coroideo, en el que la circulación de la retina se resalta por un fondo oscuro de una coroides hipofluorescente.^{10,11} La coroides hipofluorescente u oscura se debe a un bloqueo de la fluorescencia de la coriocapilaris por las células del EPR llenas de li-

pofuscina.¹² A medida que las células del EPR paramaculares se atrofian, se hace aparente la hiperfluorescencia de las áreas atróficas. El silencio corroideo no es un dato indispensable para el diagnóstico, pero su presencia es altamente específica.

El electroretinograma (ERG) también es una herramienta muy útil en el diagnóstico. El electroretinograma (ERG) en fases tempranas de la enfermedad presenta campo completo normal, pero el foveal o focal se encuentra reducido en amplitud y/o con el tiempo implícito retrasado.^{13,14} El ERG multifocal también puede demostrar amplitudes subnormales en el campo visual central. En etapas más tardías de la enfermedad, el ERG de campo completo de conos y bastones también se vuelve anormal.¹⁵

El diagnóstico diferencial se hace con las distrofias en patrón, distrofia de conos y bastones, y la retinosis pigmentaria entre otras.¹⁷

Los hallazgos del fondo de ojo y la pérdida visual generalmente son simétricos. También se sabe que los miembros de una familia suelen evolucionar de manera similar en la severidad de la pérdida visual. En cuanto al pronóstico visual, los pacientes pueden tener una visión mejor a 20/40, mientras se desarrolla la enfermedad, pero una vez que alcance la visión de 20/40 tiende a disminuir rápidamente para estabilizarse en 20/200.

En la actualidad no existe tratamiento para ninguna de las condiciones. La única medida a tomar es la asesoría genética para poder determinar la futura prevalencia de la misma enfermedad, así como riesgo de los familiares de presentarla.¹⁷

Se describe el caso de un paciente con fundus flavimaculatus con agudeza visual normal y en el que se descubrió la enfermedad después de acudir a consulta por nictalopía y metamorfopsias.

REPORTE DEL CASO

Se trata de un hombre de 39 años de edad que acude a consulta por presentar nictalopía de un año y medio de evolución. No cuenta con ningún antecedente patológico ni heredofamiliar de importancia.

A la exploración oftalmológica se encuentra una agudeza visual en ambos ojos de 20/20. La biomicroscopia del segmento anterior se encuentra normal: córnea transparente, cámara anterior formada, pupila normorrefléctica y anexos sin alteraciones en ambos ojos. La presión intraocular era de 14 mm Hg. Las pruebas de visión cromática, revelaron una discromatopsia para el rojo-verde. Al revisar el fondo de ojo se encontraron lesiones blanco amarillentas alargadas en forma de cola de pescado (flecks) en todo el polo posterior, preservando la mácula (*Figuras 1 y 2*).

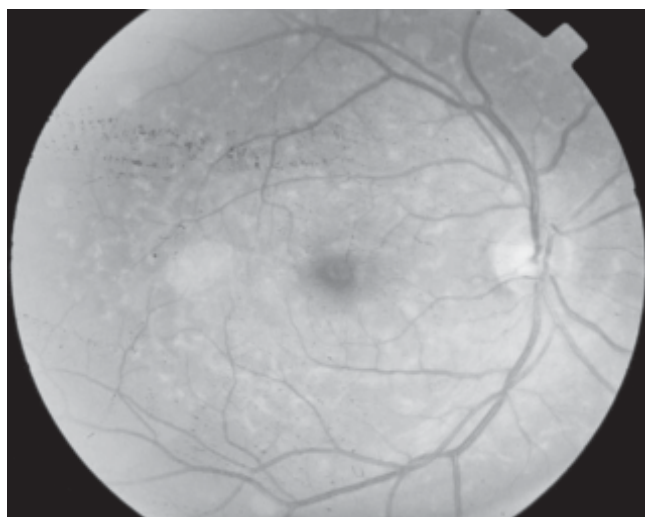


Figura 1: Foto clínica del ojo derecho con lesiones blanco-amarillentas alargadas.

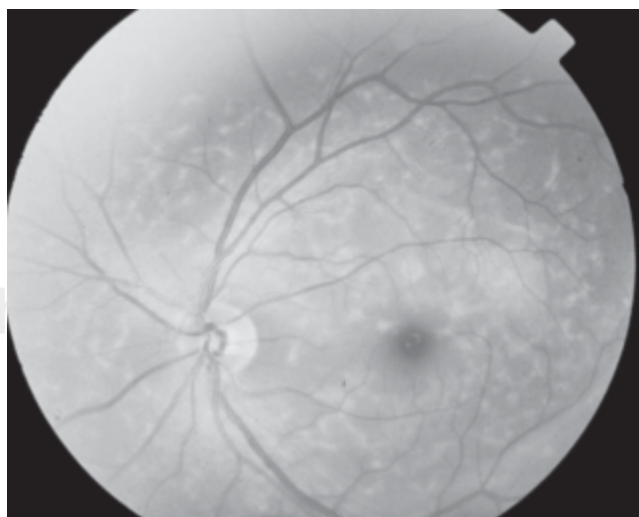


Figura 2: Foto clínica del ojo izquierdo con lesiones blanco-amarillentas alargadas.

Se realizaron dos estudios para llegar al diagnóstico: fluorangiografía de retina y electrorretinograma. La fluorangiografía de retina reveló una hipofluorescencia en la retina media (silencio coroideo) (*Figuras 3 y 4*) y lesiones hiperfluorescentes sin fuga (zonas atróficas). El electrorretinograma (ERG) fue completamente normal (*Cuadro II*).

Con los resultados de la fluorangiografía, electrorretinograma y la exploración oftalmológica, se llegó al diagnóstico de fundus flavimaculatus.

El paciente fue enviado con un especialista en visión baja debido a que esta enfermedad es progresiva y no tiene tratamiento. De igual manera, se sugirió asesoría genética para poder determinar la prevalencia de la enfermedad en sus familiares.

DISCUSIÓN

El fundus flavimaculatus es una variante de la enfermedad de Stargardt. La diferencia básica entre estas dos son el tiempo de inicio, la localización de los flecks y la preservación de la visión (*Cuadro III*). El paciente cumple con todos los criterios para el diagnóstico de esta enfermedad debido a que inició su padecimiento a los 37 años de edad, la localización de los flecks era en el polo poste-

rior, así como retina periférica (distribución centrífuga) preservando el área mácula, y conservaba una agudeza visual normal.

Debido al cuadro clínico y hallazgos clínicos encontrados en este paciente, es necesario realizar un diagnóstico diferencial entre procesos inflamatorios, degenerativos y distróficos.

Se pueden descartar los procesos inflamatorios debido a que generalmente son unilaterales y presentan baja visual. Los procesos degenerativos también se pueden descartar debido a la edad del paciente.

Cuadro II. Resultado del electrorretinograma.

Escotópico	Ojo derecho (%)	Ojo izquierdo (%)
24 db (Blue)	100	100
O db (respuesta máxima)	100	100
Potenciales oscilatorios	100	100
Fotópico		
O db fotópico	100	100
Flicker/mácula	100	100
Tiempo implícito	+0	+0

db = Decibelios.

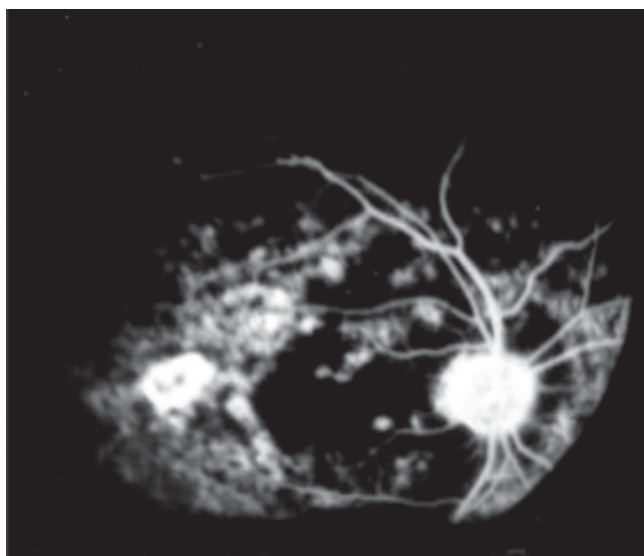


Figura 3: Fluorangiografía de retina del ojo derecho que demuestra una hipofluorescencia en la retina (silencio coroideo) y lesiones hiperfluorescentes sin fuga (zonas atróficas).

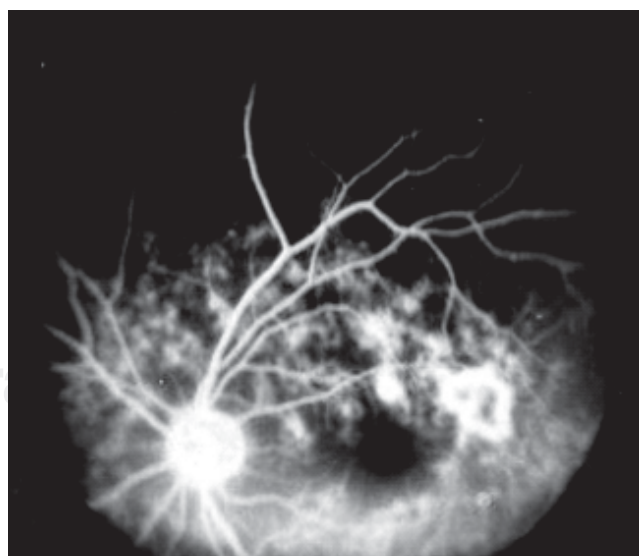


Figura 4: Fluorangiografía de retina del ojo izquierdo. Se observa hipofluorescencia en la retina (silencio coroideo) y lesiones hiperfluorescentes sin fuga (zonas atróficas).

Cuadro III. Fundus flavimaculatus versus enfermedad de Stargardt.

<i>Fundus flavimaculatus</i>	<i>Enfermedad de Stargardt</i>
Mutación ABCA4	Mutación ABCA4
Edades más avanzadas	10-20 años de edad
Rara afectación macular	Afectación macular frecuente
Agudeza visual normal	Agudeza visual 20/200 o peor
Progresiva	Progresiva
FAG con silencio coroideo	FAG con silencio coroideo
Nictalopía y metamorfopsias	Baja visual y escotoma central

FAG = Fluorangiografía de retina.

El diagnóstico diferencial principalmente se hace con algunas distrofias retinianas como la distrofia cono-bastón, distrofia en patrón y la retinosis pigmentaria. En estos casos es importante realizar estudios diagnósticos como son la fluorangiografía de retina y el electroretinograma, así como establecer una correlación clínica con los resultados obtenidos. La mayoría de las distrofias maculares presentan cuadros clínicos muy similares, pero el curso y el pronóstico pueden ser muy diferentes, por lo que es de suma importancia poder diagnosticarlas adecuadamente.

Debido a que esta enfermedad progresiva es una distrofia macular hereditaria y genética, no existe ningún tratamiento. La medida más adecuada es enviar al paciente con un especialista en visión baja, así como a asesoría genética.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stargardt K. Uber familiare progressive degeneration in der makulagegend es auges. Albrecht von Graefes Arch Ophthalmol 1909; 71: 534-550.
2. Franceschetti A, Francois J. Fundus flavimaculatus. Arch Ophthalmol Rev Gen 1965; 25: 505-530.
3. Blacharski PA. Fundus flavimaculatus. In: Newsome DA (ed). Retinal dystrophies and degenerations. New York: Raven Press; 1988. p. 135-139.
4. Allikmets R, Singh N, Sun H, Shroyer NF, Hutchinson A et al. A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. Nat Genet 1997; 15: 236-246.
5. Anderson KL, Baird L, Lewis RA et al. A YAC contig encompassing the recessive Stargardt disease gene (STDG) on chromosome 1p. Am J Hum Genet 1995; 57: 1351-1363.
6. Franceschetti A, Francois J. Fundus flavimaculatus. Arch Ophthalmol 1965; 25 (6): 505-530.
7. Weleber RG. Stargardt's macular dystrophy. Arch Ophthalmol 1994; 112: 752-754.
8. Rozet JM, Gerber S, Souied E et al. Spectrum of ABCR gene mutations in autosomal recessive macular dystrophies. Eur J Hum Genet 1998; 6: 291-295.
9. Shroyer NF, Lewis RA, Allikmets R. The rod photoreceptors ATP-binding cassette transporter gene, ABCR, and retinal disease: From monogenic to multifactorial. Vision Res 1999; 39: 2537-2544.
10. Noble KG, Carr RE. Stargardt's disease and fundus flavimaculatus. Arch Ophthalmol 1979; 97: 1281-1285.
11. Fishman GA, Farber M, Patel BS, Derlacki DJ. Visual acuity loss in patients with Stargardt's macular dystrophy. Ophthalmol 1987; 94: 809-814.
12. Eagle RC, Lucier AC, Bernardino VB, Yanoff M. Retinal pigment epithelial abnormalities in fundus flavimaculatus. A light and electron microscopy study. Ophthalmol 1980; 87: 1189-1200.
13. Sandberg MA, Jacobson SG, Berson EL. Foveal cone electroretinograms in retinitis pigmentosa and juvenile macular degeneration. Am J Ophthalmol 1979; 88: 702-707.
14. Kretschmann U, Seeliger MW, Ruether K et al. Multifocal electroretinography in patients with Stargardt's macular dystrophy. Br J Ophthalmol 1998; 82: 267-275.
15. Lois N, Holder GE, Bunce C, Fitzke FW et al. Phenotypic subtypes of Stargardt macular dystrophy-fundus flavimaculatus. Arch Ophthalmol 2001; 119: 359-369.
16. Feeney-Burns L, Eldred GE. The fate of the phagosome: conversion to age pigment and impact in human retinal pigment epithelium. Trans Ophthalmol Soc UK 1983; 103: 416-421.
17. Dresner K. Retina and vitreous. Macular dystrophies. In: Yanoff M, Duker JS (ed). Ophthalmology. 2nd ed. España: Mosby, 2004.