

## Enfermedad de Stargardt. Presentación de un caso

### Stargardt's disease. A case report

MSc. Argelio Hernández Pupo<sup>1\*</sup>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6804-7054>

Esp. Enma Reyes Martín<sup>2</sup>

MSc. José Rafael Escalona Aguilera<sup>3</sup>

Esp. Elizabeth Mairelis Hernández Pérez<sup>4</sup>

Est. Yudith González Estupiñán<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Brigada Médica Cubana en Brasil. Secretaria Municipal de Saúde de Vila Nova do Piauí

<sup>2</sup>Policlínico Docente José Martí. Gibara. Holguín, Cuba.

<sup>3</sup>Policlínico Docente José Martí. Gibara. Holguín, Cuba.

<sup>4</sup>Facultad de Ciencias Médicas de Holguín, Cuba.

\*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: [argeliohp@infomed.sld.cu](mailto:argeliohp@infomed.sld.cu)

## RESUMEN

La enfermedad de *Stargardt* y el *fondo flavimaculatus* son variantes de una misma entidad nosológica, que constituyen la distrofia macular juvenil más frecuente, y una causa común de pérdida de visión central en adultos menores de 50 años. Se trata de una paciente femenina de 35 años con enfermedad de *Stargardt*, atendida en una unidad básica avanzada en salud del municipio de Vila Nova do Piauí, Brasil, que actualmente presenta baja capacidad visual. Se presenta una lesión macular localizada en la región foveal, de aspecto bronceado y pálido en la región temporal de la papila óptica.

A nivel histológico, se produce un cúmulo de material tipo lipofuscina en las células del epitelio pigmentario de la retina, por la mutación del gen ABCA4. La incidencia de la enfermedad de *Stargardt* se sitúa alrededor de una persona afectada entre 10 000 y suele afectar a adolescentes y adultos jóvenes.

**Palabras clave:** enfermedad de *Stargardt*, fondo *flavimaculatus*, distrofia macular.

## ABSTRACT

Stargardt's disease and the *flavimaculatus fund* are variants of the same nosological entity. They constitute the most frequent juvenile macular dystrophy and common cause of central vision loss in adults under 50 years of age. A 35-year-old female patient who was diagnosed with Stargardt's disease currently suffers from low visual capacity. We present findings of a localized macular lesion in the foveal region of the bronzed and pale aspect in the temporal region of the optic papilla. At the histological level, a cluster of lipofuscin-like material is produced in the cells of the retinal pigment epithelium by the mutation of the ABCA4 gene. The incidence of Stargardt disease is around one person affected by 10,000 people and usually affects adolescents and young adults under 20 years old.

**Keywords:** Stargardt's disease, fundus flavimaculatus, macular dystrophy.

Recibido: 24/11/2017.

Aprobado: 04/05/2018.

## Introducción

Las distrofias maculares son la causa principal de discapacidad visual que conduce a la ceguera irreversible en el mundo desarrollado; poseen una gran variabilidad fenotípica y se definen como un proceso de envejecimiento y muerte prematura de las células de la retina,

generalmente confinado a la mácula, en la cual hay un defecto enzimático heredable, pero no existe evidencia de un factor etiológico extrínseco demostrable.<sup>(1-3)</sup>

La enfermedad de *Stargardt* (STGD) y la forma *flavimaculatus* del fondo de ojo (FFM) son las más comunes distrofias autosómicas recesivas maculares. La STGD se manifiesta en la 1<sup>ra</sup> o 2<sup>da</sup> década de vida, con disminución de la visión central, atrofia progresiva bilateral del epitelio pigmentario de la retina y la aparición de manchas amarillo- anaranjadas distribuidas en el polo posterior, que a veces se extienden más allá de la arcada vascular.

Una forma más leve del mismo trastorno es el *fondo flavimaculatus*, el cual aparece en edades más tardías, con progresión lenta y distribución de manchas más amplias.

La primera descripción fue realizada en el año 1909 por el oftalmólogo alemán *Karl Stargardt*. En 1965 *Franceschetti* le dio el nombre de *fundus flavimaculatus*. En 1997, los investigadores lograron aislar el gen de la distrofia macular de *Stargardt*: *ATP-binding Cassette Transporter Gene*, subfamilia A, miembro 4 (ABCA4).

Este gen produce una proteína que desempeña un papel importante en el transporte de energía desde las células fotorreceptoras de la retina y hacia ellas. Esta enfermedad debe su nombre al oftalmólogo alemán *Karl Stargardt*, aunque al principio se llamaba solamente distrofia macular juvenil. Actualmente no existe un tratamiento efectivo para combatir este flagelo hereditario, pero si se tiene el “manual de instrucción genético” puede ayudar a desarrollar nuevas estrategias para la terapia.

La herencia es autosómica recesiva, su progresión rápida, y el pronóstico visual malo, que afecta a aproximadamente a una de cada 10 000 personas, lo que supone unos 50 000 casos en EE.UU y la Unión Europea; sus síntomas aparecen típicamente de 7 a 12 años de edad. Una variante clínicamente similar, pero de aparición en la edad juvenil-adulta,

con progresión más rápida y síntomas más severos; conocido como *fundus flavimaculatus*, también derivado de mutaciones en el gen ABCR.

Hasta el 2% de la población tiene mutaciones en el gen que la produce, lo que la convierte la 2<sup>da</sup> distrofia macular juvenil hereditaria más frecuente después de la retinitis pigmentosa; una causa común de pérdida de visión central en adultos menores de 50 años.<sup>(3)</sup>

Los pacientes afectados desarrollan cambios atróficos y unas peculiares manchas amarillentas (*flecks*) en el examen del fondo de ojo. El test de visión de colores normalmente muestra una leve discromatopsia rojo-verde. La angiografía fluoresceínica es importante a la hora de hacer el diagnóstico de algunos signos, como el silencio coroideo frecuente en la mayoría de los pacientes y además, unido a la apariencia del fondo, ayuda a subdividir la enfermedad en sus 4 grupos.<sup>(1,3)</sup>

El presente trabajo tiene como objetivo describir una paciente portadora de la enfermedad de *Stargardt*.

## Presentación del Caso

A la Unidad Básica Avanzada en salud del municipio de Vila Nova do Piauí, Estado de Piauí, Brasil, asistió una paciente de 35 años de edad portadora de la enfermedad de *Stargardt*. El diagnóstico se realizó teniendo en cuenta los antecedentes patológicos personales, sus síntomas y el examen físico basado en la oftalmoscopia directa e indirecta, agudeza visual sin corrección junto al test de visión al color y una retinografía fluorescente digital.

### Motivo de consulta

Paciente femenina de 35 años de edad, de raza blanca, con antecedentes de salud, que acudió a la consulta por disminución de la visión de ambos ojos desde hacía algún tiempo.

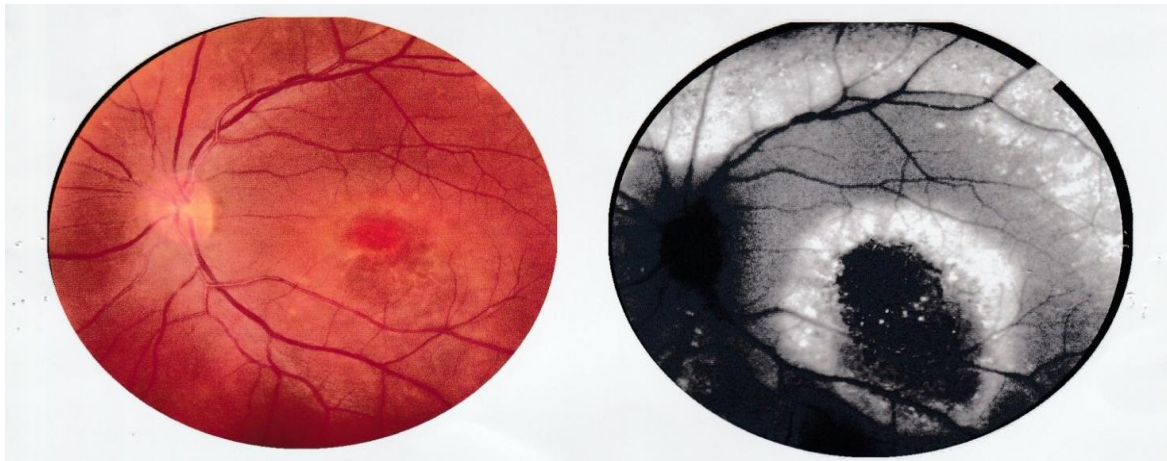
**Antecedentes patológicos familiares**

Madre viva y cuatro hermanos vivos (2 hombres y 2 mujeres), todos con la enfermedad de *Stargardt*; padre fallecido, que tenía serios problemas visuales, pero que no tuvo diagnóstico.

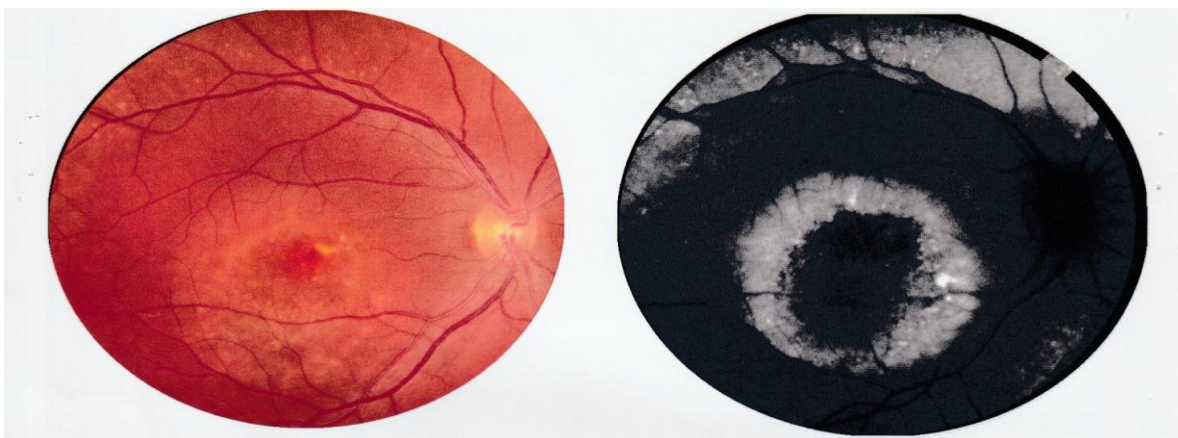
**Examen físico ocular:**

Ambos ojos

- Anexos: sin alteraciones.
- Segmento anterior: sin alteraciones.
- Medios: transparentes.
- Fondo de ojo (oftalmoscopia directa e indirecta): zona de atrofia macular rodeada de lesiones en forma de puntos o motas blanco-amarillentas (flecks), que se extienden hasta la retina periférica y van más allá de las arcadas.
- Agudeza visual sin corrección:  
Ojo Derecho: 0,4  
Ojo Izquierdo: 0,3
- Agudeza visual con corrección:  
Ojo Derecho: -1,00 esf – 0,50 x 45º AV:0,15  
Ojo Izquierdo: -1,00 esf – 0,50 x 45º AV: 0,15
- Test de Ishihara: patológico.  
Ojo Derecho: 1/21  
Ojo Izquierdo: 3/21
- Retinografía fluorescente digital de ambos ojos: encontrada una lesión macular localizada en la región foveal de aspecto bronceado, y pálido, en la región temporal de la papila óptica. (figura 1 y 2)



**Fig. 1.** Retinografía fluorescente digital del ojo derecho



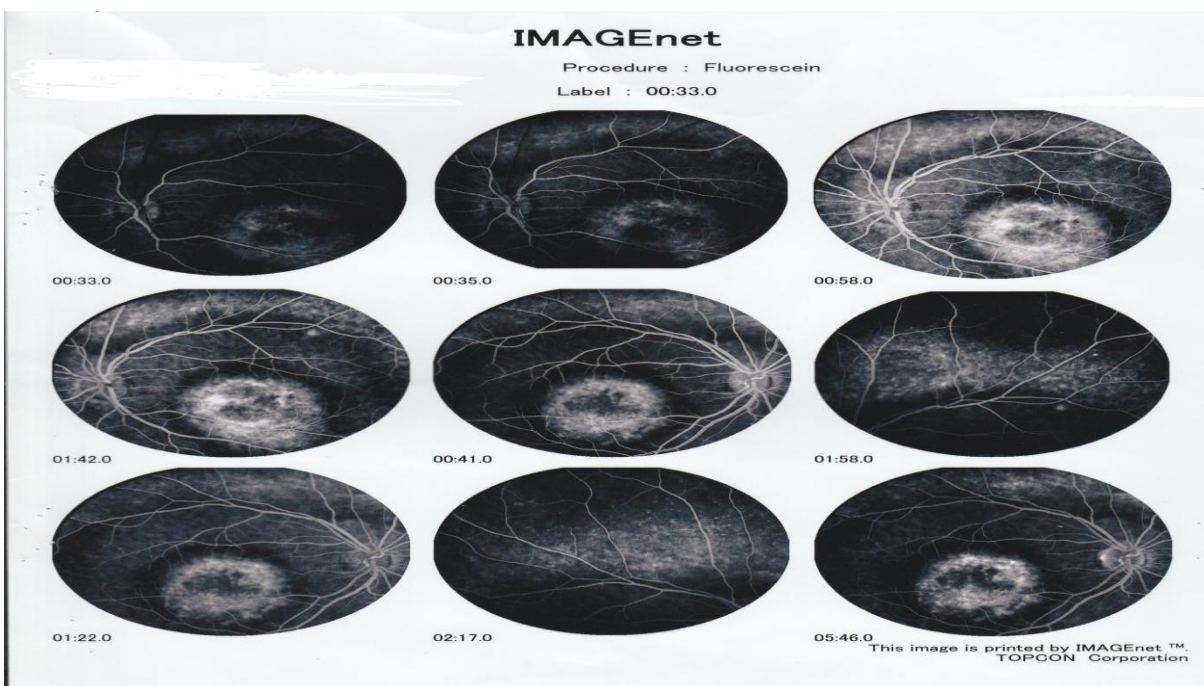
**Fig. 2.** Retinografía fluorescente digital del ojo izquierdo

Después de la inyección del contraste, se observó la prolongación del tiempo brazo-retina (30 seg) y surgimiento de un área de hiperfluorescencia precoz en región foveal, que se mantiene en tamaño e intensidad durante las fases del examen, caracterizado por “defecto en ventana” por atrofia del epitelio pigmentar de la retina. (figura 3)

En torno a la lesión, se encontraron también áreas de hipofluorescencia coroidal en la región macular. El examen de autofluorescencia demuestra imagen de intensa autohipofluorescencia, que corresponden a la lesión hiperfluorescente vista en la angiografía, circundada por halo de hiperautofluorescencia, compatible con acúmulo de lipofusina en la región macular, con atrofia de la región foveal.

Fue realizado el diagnóstico por los antecedentes de la paciente, síntomas y signos obtenidos mediante el examen físico ocular mediante oftalmoscopia directa e indirecta, la toma de la agudeza visual sin corrección y test de sensibilidad al contraste, el test de visión al color y una retinografía fluorescente digital.

La paciente mantiene una pérdida progresiva, aunque lenta de la visión .(figura 3)



**Fig. 3** Examen de autofluorescencia

## Discusión

Hasta la fecha, se han reportado más de 800 mutaciones distintas en el gen ABCA4, entre ellas la enfermedad de *Stargardt* y el *fundus flavimaculatus*; ambas presentaciones clínicas de la misma enfermedad. A nivel histológico se produce un cúmulo de material tipo lipofusina en las células del epitelio pigmentario de la retina, por la mutación de este gen.

La enfermedad de *Stargardt* es la distrofia macular más frecuente. La incidencia de la enfermedad de *Stargardt* se sitúa alrededor de una persona afectada entre 10 000 personas; afectando a adolescentes y adultos jóvenes menores de 20 años.

Se determinó que la paciente padecía la enfermedad de *Stargardt*, cuya forma de presentación más común es la pérdida de la visión central y cualquier combinación de la triada clínica de atrofia macular, lesiones blancoamarillentas en polo posterior y retina periférica de aspecto pisciformes o motas (*flecks*) y “silencio coroideo”.<sup>(1-2)</sup>

Es una enfermedad familiar que se transmite con carácter autosómico recesivo. En 1997 se identificó por 1<sup>ra</sup> vez el gen responsable de esta enfermedad (ABCR), luego el gen ABCA4. Se trata de un gen de gran tamaño que codifica para una proteína de los fotorreceptores que participa en transporte de substratos a través de membranas.

Lo que transporta es el *N-retinilideno*- fosfatidiletanolamina, desde el interior al exterior del fotorreceptor. Cuando hay un defecto en este transportador, el complejo *N-retinilideno-PE* se acumulará y será enviado a las células del epitelio pigmentario de la retina (EPR). La acumulación de este complejo en las células del EPR lleva a la formación de lipofusina, sustancia cuya acumulación es tóxica para esta célula. Como efecto secundario, el fallo de la célula del EPR produce la muerte de los fotorreceptores.



Hasta la fecha se han descrito mutaciones en ABCR en cinco enfermedades distintas: retinitis pigmentosa, distrofia de conos y bastones, Enfermedad de *Stargardt*, *Fundus Flavimaculatus* y degeneración macular asociada a la edad.<sup>(3)</sup>

Atendiendo a estos fenotipos y a la angiografía fluoresceínica en el momento de presentación Gass estableció cuatro grupos:<sup>(4)</sup>

El 1<sup>er</sup> grupo (fondo bermellón y fluorescencia coroidea oculta). Ante un déficit visual y funduscopía aparentemente normal, solo el bloqueo de la fluorescencia coroidea por la lipofusina nos hace plantear el diagnóstico. El clásico signo angiográfico del silencio coroideo es patognomónico de la enfermedad.

El 2<sup>do</sup> grupo encuadra pacientes con maculopatía atrófica con flecos o sin ellos, que varían desde un aspecto de «metal batido» a la atrofia geográfica del segundo paciente, pasando por la típica imagen en «ojo de buey».

Al 3<sup>er</sup> grupo pertenecen los pacientes con maculopatía atrófica, pero con los síntomas y signos tardíos de la retinitis pigmentosa. Estos son similares a los del 2<sup>do</sup> grupo, pero en edades más tardías de la vida aparecen síntomas y signos de retinitis pigmentosa, incluyendo la ceguera nocturna y anomalías del ERG (electrorretinograma) fotópico (en condiciones de luz y que traduce disfunción de conos) y escotópico (en condiciones de oscuridad que traduce disfunción de bastones). Actualmente, se considera que estos pacientes padecen realmente una distrofia de conos y bastones producida por mutaciones severas en ABCA4.

En el 4<sup>to</sup> grupo están los pacientes con flecos retinianos no asociados a atrofia macular, los que suelen cursar con buena agudeza visual si la fovea no está afectada. En cuanto al tratamiento, actualmente no existe ninguna alternativa terapéutica para estos pacientes; aunque se han ensayado tratamientos con resultados prometedores en ratones genéticos para tratar de reducir la síntesis de A2E, lo que lleva a pensar que la Terapia Génica será el tratamiento disponible en el futuro.

Los siguientes tratamientos se encuentran en fase experimental <sup>(5,6)</sup>

- Terapia génica: reemplazo del gen a través de la infección con un vector viral portador del gen ABCA4 normal (Stargen).
- Trasplante de células pigmentarias a partir de células madre embrionarias (*Advanced Cell Technology*).
- Trasplante de retina: a partir de copas embrionarias generadas in vitro.
- *Fenretinide*: un derivado sintético del retinoide. Se ha investigado para su uso potencial en el tratamiento de cáncer, fibrosis quística, artritis reumatoide, acné y psoriasis. Se ha logrado también ralentizar la producción y la acumulación de una toxina que conduce a la pérdida de la visión en los pacientes con Stargardt.
- *Chips robóticos Argus II*: es un sistema de prótesis de retina "Argus II", conocido también como "ojo biónico" o "implante de retina", que suministra la estimulación eléctrica de la retina para aumentar la percepción visual en personas ciegas o con baja visión, tras un entrenamiento prolongado ayuda a detectar diferencias entre luz y oscuridad, identificar movimientos y localizar objetos.

Se trata de una enfermedad con un pronóstico muy sombrío, en que los hallazgos fundoscópicos y la pérdida visual son simétricos en ambos ojos, aunque en ocasiones uno de los dos puede estar más afectado. También se sabe que los miembros de una misma familia suelen evolucionar igual en cuanto al comienzo, desarrollo y gravedad de la pérdida visual, aunque existen excepciones, ya que puede haber heterogeneidad genética en una misma familia.

Las nuevas técnicas de imagen como la retinografía fluorescente digital o la auto-fluorescencia, nos permiten conocer mejor la fisiopatología de la enfermedad de *Stargardt*, la anatomía y estructura de las lesiones producidas, para realizar un correcto pronóstico visual para los pacientes.

## Referencias Bibliográficas

1. Bardak H, Gunay M, Erçalık Y, Bardak Y, Ozbas H, Bagci O. Analysis of ELOVL4 and PRPH2 genes in Turkish Stargardt disease patients. Genet Mol Res. 2016[citado 9 nov 2017]; 15(4).Disponible en: <https://www.geneticsmr.com/articles/8082>
2. Tanna P, Strauss RW, Fujinami K, Michaelides M. Stargardt disease: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. Br J Ophthalmol. 2017 [citado 9 nov 2017];101(1): 25-30. Disponible desde: <https://bjo.bmj.com/content/bjophthalmol/101/1/25.full.pdf>
3. Lin B, Cai XB, Zheng ZL, Huang XF, Liu XL, Qu J, *et al.* Clinical and genetic analyses reveal novel pathogenic ABCA4 mutations in Stargardt disease families . Sci Rep. 2016 [citado 9 nov 2017]; 6: 35414. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5064356>
4. Agarwal A. Heredodystrophic disorders affecting the pigment epithelium and retina. En: Gass' atlas of macular diseases. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012[ 11 abr 2019].239-436. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9781437715804000057>
5. Han Z, Conley SM, Makkia RS, Cooper MJ, Naash MI. DNA nanoparticle-mediated ABCA4 delivery rescues Stargardt dystrophy in mice. J Clin Invest. 2012 [citado 9 nov 2017]; 122(9). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3428101>
6. McBain VA, Townend J, Lois N. Progression of retinal pigment epithelial atrophy in Stargardt disease. Am J Ophthalmol. 2012 [citado 9 nov 2017]; 154(1):146-154.Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002939412000700>.