

*Dra. Rosa María Coco Martín.*

## **FUNDUS FLAVIMACULATUS Y ENFERMEDAD DE STARGARDT**

### **INTRODUCCIÓN**

En 1909 Stargardt describió por primera vez una enfermedad de herencia autosómica recesiva que presentaban atrofia macular asociada con manchas pequeñas amarillentas profundas. En 1965 Franceschetti describió un cuadro similar en que las manchas amarillentas se extendían hacia la retina periférica, al que denominó Fundus Flavimaculatus.

Actualmente fundus flavimaculatus (FF) y enfermedad de Stargardt son términos que se pueden usar para nombrar un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios de la retina ocasionados por mutaciones en un mismo gen, ABCA4. Muchos autores utilizan también estos términos unidos (Stargardt-FF) para describir diferentes estadios de la misma enfermedad en pacientes que de forma precoz en su vida desarrollan un fondo oscuro o de color bronce que típicamente presentan en la angiografía lo que se conoce con el nombre de "silencio coroideo".

De entre las enfermedades hereditarias de la retina es la segunda en frecuencia tras la retinitis pigmentosa. Su modo de herencia es autosómico recesivo, lo que significa que para que aparezca la enfermedad hay que tener los dos genes anómalos (el que nos da el padre y el que nos da la madre) lo cuál puede darse por azar ya que hasta un 2% de la población tiene mutaciones en este gen. Por ello, lo habitual es que no haya antecedentes familiares y que de repente aparezca un individuo con la enfermedad, a veces junto con uno o varios hermanos afectados. La descendencia no tendría un riesgo mayor de lo normal de tener la enfermedad salvo que hubiese consanguinidad (si se relacionase el paciente con alguien de su familia).

### **CAUSAS**

En 1997 se identificó por vez primera el gen responsable de esta enfermedad (ABCR), más concretamente el *ATP-binding Cassette transporter gene*, subfamilia A, miembro 4 (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 EPR. La acumulación de este complejo en las células del EPR lleva a la formación de lipofucsina, una sustancia cuya acumulación es tóxica para esta célula. Secundariamente al fallo de la célula del EPR se produciría 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.

<b>ACTIVIDAD ABCR</b>	<b>GENOTIPO</b>	<b>FENOTIPO</b>
<b>NULA</b>	nulo / nulo	RP
+	hipo / nulo	Distrofia de conos y bastones
++	hipo / nulo o hipo/hipo	Stargardt´s /FF
+++	hipo / wild type	DMAE
+++	wild type / wild type	Normal

Los últimos hallazgos sugieren la hipótesis de que mutaciones severas en ABCR se asocian con enfermedad de comienzo precoz con pérdida primaria de fotorreceptores seguida de defectos del EPR (Retinitis Pigmentaria y Distrofias de conos y bastones). En pacientes con mutaciones moderadas, los fotorreceptores funcionan al principio, aunque finalmente fracasan y hay pérdida secuencial de fotorreceptores (Enfermedad de Stargardt y Fundus Flavimaculatus). Finalmente la asociación de ABCR a DMAE puede ser debida a la acumulación gradual de estos mismos productos de desecho con eventual pérdida de fotorreceptores. En este modelo, la severidad de la enfermedad está relacionada inversamente con la actividad de ABCR, por lo que el diagnóstico genético podría predecir la secuencia potencial que seguirá la enfermedad retiniana arrojando un pronóstico visual concreto para cada paciente.

## **CLINICA**

Los pacientes con Stargardt´s suelen presentar cambios atróficos y los peculiares flecos amarillentos que deben ser diferenciados de las drusas. Estos flecos son variables en tamaño forma y distribución. A medida que empiezan a desaparecer su color cambia de amarillo a gris y pueden aparecer más grandes y menos definidos.

La mayoría de estos pacientes experimentan pérdida visual en las dos primeras décadas de la vida, éste es un grupo heterogéneo de enfermedades, y en algunos pacientes la enfermedad se hace sintomática en periodos medios de la vida o incluso más tarde. La pérdida de la visión central puede estar acompañada de síntomas así como de evidencias electrofisiológicas de una disfunción de conos. Igualmente, algunos pacientes, particularmente aquellos que desarrollan flecos amarillentos extendiéndose en la periferia pueden desarrollar evidencia de disfunción de conos y de bastones o presentar cuadros de retinitis pigmentaria franca.

Actualmente se considera que el FF y el Stargardt´s son la misma enfermedad, representando el FF un estado más avanzado y extendido de almacenamiento de lipofucsina y de daño a nivel del EPR. En función de los hallazgos angiográficos y de la apariencia del fondo ocular en el momento de presentación los pacientes con FF o Stargardt´s se subdividen en 4 grupos:

### **1. Fondo ocular color bronce y silencio coroideo.**

Es el estadio más precoz de la Enfermedad de Stargardt y el fundus flavimaculatus. El fondo de ojo es prácticamente normal excepto por el típico silencio coroideo en la angiofluoresceingrafía.

### **2. Maculopatía atrófica con o sin flecos amarillentos.**

Es lo que clásicamente se ha llamado Enfermedad de Stargardt. Inicialmente la pérdida de EPR puede ser tan mínima que en algunos pacientes sólo se pone de manifiesto al hacer la angiografía. También la aparición de fondo color bronce y silencio coroideo puede no ser evidente en la primera década de la vida. Sin embargo, más tarde aparecen las lesiones amarillentas y el almacenamiento de lipofucsina se hace evidente. El grado y el patrón de la zona de atrofia en el área macular varían y no siempre se correlaciona con el grado de pérdida visual. Es muy común que aparezca un patrón en ojo de buey, que en algunos casos les permite conservar agudezas visuales de unidad hasta la edad de 40 años. Estos pacientes pueden desarrollar en ocasiones cambios periféricos a nivel del EPR y ocasionalmente pueden desarrollar membranas neovasculares subretinianas que producen lesiones disciformes en la mácula.

El test de visión de colores normalmente muestra una alteración leve en el eje rojo-verde. Muchos pacientes muestran un alargamiento de la adaptación a la oscuridad. Los hallazgos electrorretinográficos generalmente son normales o discretamente alterados.

### **3. Maculopatía atrófica con signos y síntomas tardíos de retinitis pigmentosa.**

Estos son similares a los del grupo dos pero en edades más tardías de la vida aparecen signos y síntomas y signos de retinitis pigmentosa incluyendo la ceguera nocturna y anomalías del ERG 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.

### **4. Flecos amarillentos no asociados a atrofia macular.**

Es el cuadro clínico descrito por Franceschetti, el Fundus Flavimaculatus. Estos pacientes pueden tener lesiones amarillentas centrales y paracentrales asociados con mínima evidencia angiográfica o fundoscópica de atrofia del EPR entre estas lesiones. Suele haber silencio coroideo. La agudeza visual puede ser normal si el centro de la fóvea no está afectado por una de estas lesiones, aunque muchos pacientes tienen un gran fleco en la foveola y agudeza visual disminuida. En ausencia de información del resto de la familia y en ojos con no muy clara evidencia de silencio coroideo puede ser muy difícil o imposible de diferenciarlos con una distrofia en patrón simulando FF.

## **PRONOSTICO**

Los hallazgos fundoscópicos y la pérdida visual generalmente son simétricos en ambos ojos, aunque ocasionalmente uno de los dos ojos puede estar más afectado. También se sabe que generalmente 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. En cuanto al pronóstico visual, en un estudio observacional hecho en 95 pacientes con FF o Stargardt´s se ha visto que a los 19 años las probabilidades de mantener una agudeza visual  $> 20/40$  en al menos un ojo son del 52%, del 32% a los 29 años y del 22% a los 39 años. Una vez que la AV ha alcanzado este nivel de  $20/40$  (0,5), tiende a disminuir rápidamente y se estabilizará en  $20/200$  (0,1).

La edad de comienzo de la pérdida visual y la gravedad de pérdida visual son generalmente mayores en pacientes con lesiones amarillentas muy extendidas en el fondo ocular (fundus flavimaculatus). Las posibilidades de encontrar cambios en el ERG y el EOG son mayores también en pacientes con FF y signos y síntomas

de Distrofia de Conos y Bastones. Por ello, los estudios electrofisiológicos van a tener valor pronóstico, sobre todo en pacientes jóvenes en los que las lesiones amarillentas son todavía mínimas. Estos pacientes presentan también de forma más frecuente lesiones secundarias a traumatismos oculares, y así se han descrito la aparición de complicaciones graves, por lo que se aconseja evitar los traumatismos directos en la medida de lo posible.

La realización de técnicas de rehabilitación visual y el uso de ayudas visuales en este grupo de pacientes suelen ser un éxito, por lo que hay que recomendarlo siempre. Es especialmente importante recomendar la utilización de filtros Corning, ya que además de mejorar la adaptación a la oscuridad de estos pacientes, podrían disminuir la acumulación de material anómalo a nivel del EPR, retrasando el daño que éste ocasiona y por lo tanto enlenteciendo la progresión de la enfermedad.

## **Distrofia Macular autosómica dominante Stargardt-Like**

La distrofia macular Stargardt-like autosómica dominante es una de las distrofias maculares de comienzo precoz en que se ha identificado el gen causante (ELOVL4) en 6p, una región con numerosos genes implicados en otras distrofias retinianas (RP, Distrofia de conos y bastones, Amaurosis congénita de Leber, Drusas dominantes de comienzo precoz, Distrofia macular de North Carolina y Atrofia coriorretiniana bifocal progresiva). ELOVL4 se expresa en los segmentos internos de los fotorreceptores. El gen codifica para una proteína implicada en la elongación de los ácidos grasos de cadena larga. Zhang y colaboradores han hipotetizado que la similitud con el fenotipo de Stargardt´s recesivo puede ser consecuencia de una alteración de la actividad de ABCA4 en un ambiente anormal por la alteración de esas "grasas", lo que conduciría a alteraciones bioquímicas similares en ambas enfermedades.

La asociación de distrofias maculares con mutaciones de genes que codifican proteínas que participan en el metabolismo de los ácidos grasos puede proporcionar nuevas perspectivas en la patogénesis de la Degeneración Macular Asociada a la Edad. Recordar la hipótesis de que la DMAE podría estar producida por aterosclerosis de los vasos coroideos que nutren la retina externa.

El Stargardt´s dominante se caracteriza por una pérdida precoz de la visión, cambios atróficos en la mácula con o sin flecks, relativamente buena función visual, mínimos defectos en la visión de colores y ausencia de cambios significativos en el ERG. En ellos se hace especialmente importante hacer el diagnóstico diferencial con

las Distrofias en Patrón y las Distrofias de Conos Dominantes.

	<b>Stargardt's Dominante</b>	<b>Distrofia en Patrón AD</b>	<b>Distrofia de Conos AD</b>
Modo de herencia	AD	AD	AD
Gen	ELOVL4	Periferin/RDS	Variable
Presentación	↓ AV inexplicable Mácula atrófica moteada	Variable	Hemeralopia + fotofobia + mácula granular
Síntoma principal	Disminución de visión	Disminución de visión	Disminución de visión Fotofobia Hemeralopia Defecto visión colores
Visión	50% 0,5 a los 20 años Progresivo	Variable	20% < 0,5 a los 20 años
Mácula	Lesión atrófica Flecks en el FO	Acúmulo de pigmento Raro flecks	Mácula granular Atrofia mácula en ptes > Raro flecks
Nervio Optico	Palidez temporal	Normal	Normal
Silencio coroideo	No	No	No
Campo Visual Periférico	Normal	Generalmente normal	Generalmente normal
Visión colores	Normal	Normal	Discromatopsia con eje claro
ERG	Amplitud flicker puede estar ↓ en ptes mayores con t implícito normal	Variable	↓ respuestas fotópicas