

RETINA

4. Distrofias hereditarias de la retina y coroides

4.2

Distrofias maculares

María Rosa Sanabria Ruiz-Colmenares

Jefe de Servicio de Oftalmología Complejo Asistencial Universitario de Palencia.



RESUMEN

Las distrofias maculares hereditarias son un grupo variado de enfermedades causadas por mutaciones monogénicas que aquejan a la retina macular. Afectan a 1 de cada 1.500-3.000 personas y suponen un 20% las distrofias hereditarias de la retina. Tienen curso progresivo y producen pérdida de agudeza visual bilateral y simétrica, anomalías en la visión de los colores y defectos centrales del campo visual. Las pruebas electrofisiológicas suelen ser normales o poco alteradas.

OBJETIVOS

- Reconocer los signos y síntomas sugestivos de las distrofias maculares.
- Enumerar las distrofias maculares más importantes.
- Describir los hallazgos característicos en imagen multimodal de las principales distrofias maculares.

DISTROFIAS MACULARES HEREDITARIAS (DMH)

En este tema nos vamos a ocupar de las distrofias maculares hereditarias (DMH), un grupo variado de enfermedades causadas por mutaciones monogénicas que afectan predominantemente a la retina macular, aunque infrecuentemente pueden producir afectación más extensa. En ocasiones esa mutación puede afectar al funcionamiento de otros órganos en cuyo caso hablaremos de DMH sindrómicas. Las DMH suelen tener curso progresivo y producen pérdida de agudeza visual (AV) bilateral y simétrica, anomalías en la visión de los colores y defectos centrales del campo visual (1). En general, suelen cursar con pruebas electrofisiológicas normales o poco alteradas, aunque el electrórretinograma (ERG) multifocal resultar alterado en los 10-15 grados centrales (2). En este momento se han identificado más de 20 genes relacionados con distrofias maculares (3).

Epidemiología

Las distrofias hereditarias de la retina son enfermedades raras y afectan a 1 de cada 1.500-3.000 personas (4,5). Suponen un 20% las distrofias hereditarias de la retina (6). No existen estudios epidemiológicos sistemáticos de distrofias hereditarias de la retina en población española.

Factores de riesgo

Por definición, las DMH se producen por una mutación en un gen codificante de proteínas implicadas en el metabolismo retiniano, especialmente en la fototransducción, proteínas estructurales de los fotorreceptores y otras células retinianas y del epitelio pigmentario retiniano (EPR), proteínas de la matriz extracelular etc. (1). No se conoce porque pacientes con la misma mutación desarrollan fenotipos distintos; los factores ambientales parecen tener una nula influencia.

Patogenia

La cascada patogénica que conduce al cuadro clínico que se nos presenta es muy compleja y depende de múltiples factores: de si la mutación da lugar a una proteína no funcionante o parcialmente funcionante; de la función de la proteína afectada; de si dicha proteína desarrolla su función solo en la retina o en otros órganos (enfermedades sindrómicas); de si el mal funcionamiento derivado de la mutación conduce al almacenamiento anormal de desechos del metabolismo retiniano (lipofucsina y otros), etc. Es decir, no hay una patogenia común para todas las DMH.

Clasificación

La clasificación más frecuentemente utilizada se basa en el modo de herencia y en la afectación o no de otros órganos o tejidos. En la tabla 1 quedan reflejadas las DM más frecuentes y se señala el gen afectado, el modo de herencia y cuadro fundoscópico predominante.

Tabla 1. Distrofias maculares hereditarias

Enfermedad [*]	Gen	Herencia	Debut	F de O
Diabetes de herencia materna y sordera [MIDD] y síndrome MELAS	MTTL1(Mitochondrial tRNA for Leucine)	materna	Variable	Variable: de alteraciones pigmentarias a atrofia con respeto foveal
Pseudoxantoma elástico [PXE]	ABCC6(ATP-binding cassette C 6)	AR	Adultos	Estrías angioides / mutaciones monoalélicas producen atrofia macular
Síndrome de Sjogren Larsson	ALDH3A2	AR	Infancia	Maculopatía cristalina
Distrofia miotónica [DM1, DM2]	Repeticiones /expansión varios genes	AD	Adultos	Similar a distrofia en patrón
Fundus Flavimaculatus- Enf. de Stargart [STGD1]	ABCA4 (ATP-binding cassette transporter)	AR	Infanto-juvenil	Flecks, Cambios atróficos / hipertróficos EPR)
Stargardt-like dominant macular dystrophy [STGD3]	ELOVL4 (Elongation of very long chain fatty acid protein L-4) PRPH2	AD	Juvenil	Flecks Cambios atróficos

Enfermedad [*]	Gen	Herencia	Debut	F de O
Distrofia Viteliforme de Best [VMD2]	BEST1 (Bestrophin)	AD	Infanto-juvenil	Lesión viteliforme. Infancia
Viteliforme del adulto [VMD3]	BEST1 PRPH2 IMPG1, o IMPG2.	AD	>40	Lesión viteliforme
Distrofias en Patrón [MDPT1]	PRPH2 (Peripherin)	AD	>40	Hipertrofia EPR
Drusas Dominantes Doyne [DHRD]	EFEMP1 (EGF-containing fibrillin-like extracellular matrix protein 1)	AD	30-40	Drusas, disposición radial, confluentes
Distrofia pseudoinflamatoria de Sorsby [SFD]	TIMP3 (Tissue inhibitor of metalloproteinase 3)	AD	Infancia-30	Drusas. Cambios pigmentarios. NVC
Distrofia macular North Carolina [MCDR1]	DHS6S1 (DNase I hypersensitivity)	AD	10-40	Drusas. Hipertrofia EPR y atrofia con llamativa buena AV
Distrofia anular concéntrica benigna [BCAMD]	IMPG1 (Interphotoreceptor matrix proteoglycan)	AD	Variable	Cambios atróficos para maculares. Evoluciona a RP
Distrofia macular oculta [OCMD]	RP1L1	AD	Variable	Normal/cambios atróficos
Distrofia corioidea areolar central [CACD]	PRPH2	AD	30-60	Cambios atróficos. Respeto foveal hasta fases tardías
Retinosquisis juvenil ligada a X [RS1]	RS1(Retinoschisin) Cromosoma Xp22	Ligada a X	Infanto-juvenil	Squisis macular y 50% periférica

[*] Denominación en la base de datos OMIM.

AR: Autosómico recesiva; AD: Autosómico dominante; EPR: epitelio pigmentario Retiniano; NVC: Neovascularización corioidea; AV: Agudeza Visual; RP: Retinosis pigmentaria.

DMH SINDRÓMICAS

1. **Diabetes de herencia materna y sordera (MIDD) y síndrome MELAS** (Miopatía mitocondrial, Encefalopatía, Acidosis Láctica y episodios similares a un accidente cerebrovascular) (7).

2. **Pseudoxantoma elástico**. Asocia en el 50% de los casos estrías angioides y/o piel de naranja en periferia retiniana. Las estrías angioides son líneas irregulares que se extienden e irradian desde la papila hasta la retina periférica causadas por roturas de la membrana de Bruch. Las EA se pueden asociar a otras patologías como osteitis deformans, anemia de células falciformes, acromegalia, S. de Marfan, fibrodisplasia hiperelástica, talasemia y esferocitosis (8).

3. **Ataxia espinocerebelosa tipo 7**. De aparición juvenil o edad media, cursa con pigmentación granular de la mácula y áreas de atrofia. Importante afectación electrofisiológica (9).

4. **Maculopatía en la acidemia metil-malónica con Homocistinuria**. De aparición muy temprana. Puede asemejarse a lesiones viteliformes (10).

5. **Síndrome de Sjogren Larsson:** Error innato del metabolismo lipídico que cursa con ic-tiosis, espasticidad y deficiencia intelectual acompañado de una maculopatía cristalina (11).

6. **Distrofia miotónica.** No es exactamente una DMH sindrómica. Sin embargo, hasta el 20% de los casos de distrofia miotónica asocian manifestaciones maculares similares a distrofia en patrón del EPR, además de otros problemas oculares como catarata (12).

DMH NO SINDRÓMICAS

DMH no sindrómicas de herencia autosómica recesiva

1. **Enfermedad de Stargardt-Fundus flavimaculatus (FF):** La enfermedad de Stargardt y el FF constituyen variaciones fenotípicas de una misma enfermedad. Es la DMH más frecuente. Está causada por la mutación en el gen ABCA4, que conduce a la acumulación de lipofucsina (13). Se presenta con una clínica heterogénea proporcional a la actividad residual de la proteína que codifica el gen ABCA4 mutado (13). Los síntomas incluyen pérdida progresiva e irreversible de la visión central y de los colores, retraso en la adaptación a la oscuridad, aunque no hay ceguera nocturna (14). El fondo de ojo suele mostrar lesiones pisciformes o «flecks» alrededor de la mácula o media periferia. Los flecks son depósitos amarillentos a nivel de EPR de bordes nítidos y forma ovalada o pisciforme que son hiper-auto-fluorescentes (AF) aunque pueden volverse progresivamente más hipoAF. Puede aparecer, como en otras DHR, un anillo hiperautofluorescente alrededor de la mácula. Al progresar se desarrolla atrofia macular con imagen en ojo de buey, y/o aspecto de bronce batido. En la angiografía fluoresceínica se aprecia una «coroides oscura» o «silencio coroideo» (ausencia o gran atenuación de los signos coroideos causada por un bloqueo de la fluorescencia de la coroides por engrosamiento anormal del EPR) (13). Los hallazgos electroretinográficos varían desde leves anomalías (disfunción macular) con ERG de campo completo normal, pasando por pérdida generalizada adicional de la función de conos en las formas de afectación moderada, a la pérdida generalizada de la función de conos y bastones (13).

DMH no sindrómicas de herencia autosómica dominante (AD)

1. **Stargardt autosómico dominante.** Existe una forma de enfermedad de Stargardt superponible clínicamente, con la salvedad de transmitirse con herencia AD (15).

2. **Distrofia Viteliforme de Best.** El aspecto fundoscópico depende del momento de la evolución de la enfermedad. Se describen los siguientes estadios: previteliforme, viteliforme (lesión con aspecto de yema de huevo por depósito de material autofluorescente lipofucsina-like, subEPR en localización subfoveal-parafoveal), pseudohipopion (nivel de material viteliforme), vitelirruptivo (desorganización del depósito subEPR) y atrófico. El ERG es normal, pero el electrooculograma (EOG) siempre es anormal, con una relación de Arden de menos de 1,5 (16).

3. **Distrofia viteliforme del adulto (AOVMD).** A veces descrita dentro de las distrofias en patrón del EPR. Los pacientes presentan lesiones viteliformes bilaterales, en general sin drusas, que también pasan por estadios viteliforme, pseudohipopion (nivel de material viteliforme) y atrófico (17). A veces se complican con neovascularización coroidea (NVC). No hay que olvidar que las lesiones viteliformes pueden aparecer en el contexto de otras patologías retinianas (12,17).

4. **Distrofias en patrón.** Son DHR caracterizadas por acumulación de pigmento y lipofucsina en el polo posterior con distribución en forma de distintos patrones (mariposa, reticular, pulverulento, etc.), que se pone de manifiesto con la FAF. Suele evolucionar hacia la atrofia y a veces NVC. Comienzan en la edad media de la vida y se manifiestan por pérdida de visión central (18).

5. **Drusas dominantes.** También llamada distrofia en panal de Dooyne o Malattia Leventinese. Cursa con escotomas paracentrales, metamorfopsia que progresa hacia la pérdida de AV por atrofia o NVC. En la retina aparecen drusas con marcada hiperauto-fluorescencia, orientadas radialmente en edades precoces (20 años) (12).

6. **Distrofia pseudoinflamatoria de Sorsby.** Se caracteriza por afectación no solo central sino también periférica que se pone de manifiesto con nictalopía y drusas finas desde polo posterior a periferia media visibles en OCT como drusas y pseudodrusas reticulares. En estadios más tardíos aparecen cambios pigmentarios y es muy frecuente la aparición de NVC (19).

7. **Distrofia Macular de North Carolina.** Se inicia en la primera década de la vida con cambios maculares pigmentarios que avanzan hasta una marcada atrofia coriorretiniana. La AV está llamativamente «conservada» en relación con los notorios hallazgos oftalmoscópicos (18).

8. **Distrofia macular anular concéntrica benigna.** Se inicia con hipopigmentación parafoveal con una buena AV para progresar hacia un fenotipo similar a la retinosis pigmentaria (18).

9. **Distrofia macular oculta.** Se manifiesta por pérdida progresiva de la AV sin cambios aparentes en el fondo de ojo y ni en AFG. Sin embargo, existen defectos funcionales como escotoma central y alteraciones ERG multifocal del área macular (20).

10. **Distrofia coroidea areolar central (DCAC).** La pérdida de visión comienza en edades tardías. En estadios presintomáticos puede apreciarse alteraciones pigmentarias parafoveales que progresan a áreas atróficas en parches que confluyen respetando hasta estadios tardíos a la fovea (21).

DMH no sindrómicas de herencia ligada a X

1. **Retinosquiasis juvenil ligada a X (XLR5)** ocurre exclusivamente en varones en la infancia y se caracteriza por una pérdida de AV sobre todo cercana. Su prevalencia es de 1 cada 5000-25000 hombres en todo el mundo. Tiene penetrancia completa, pero expresividad variable. Presentan esquisis foveal sobre todo de capas internas retinianas,

muy evidente en la OCT que no fuga en la AFG. La retina periférica puede mostrar una alteración del EPR y retinosquisis periférica en la mitad de los pacientes (18).

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Como se ha referido, las DMH suelen tener un curso progresivo de inicio más o menos precoz según la entidad. Tienen en común una pérdida de agudeza visual, la aparición de un escotoma central que se suele profundizar y agrandar con el avance de la enfermedad, la alteración de la percepción de los colores y pruebas electrofisiológicas en general normales a excepción del ERG multifocal que demuestra el deterioro central (22).

CASOS CLÍNICOS

Distrofias maculares caso 1. Autor: M R Sanabria

Fundus flavimaculatus/Enfermedad de Stargardt

♀ □ de 48 años de edad que consulta por pérdida de visión y sensación de telas en 1993

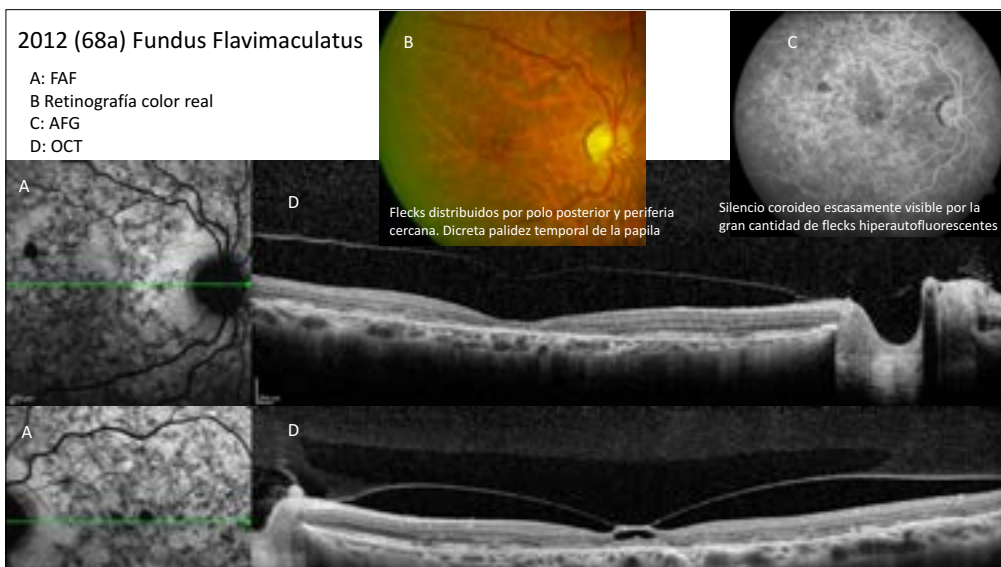
- 1993 (48a)
- AV: OD: 0,6 OI: 1
- BPA. Normal
- F de O: se describe como depósitos amarillos redondeados e área macular compatibles con drusas blandas

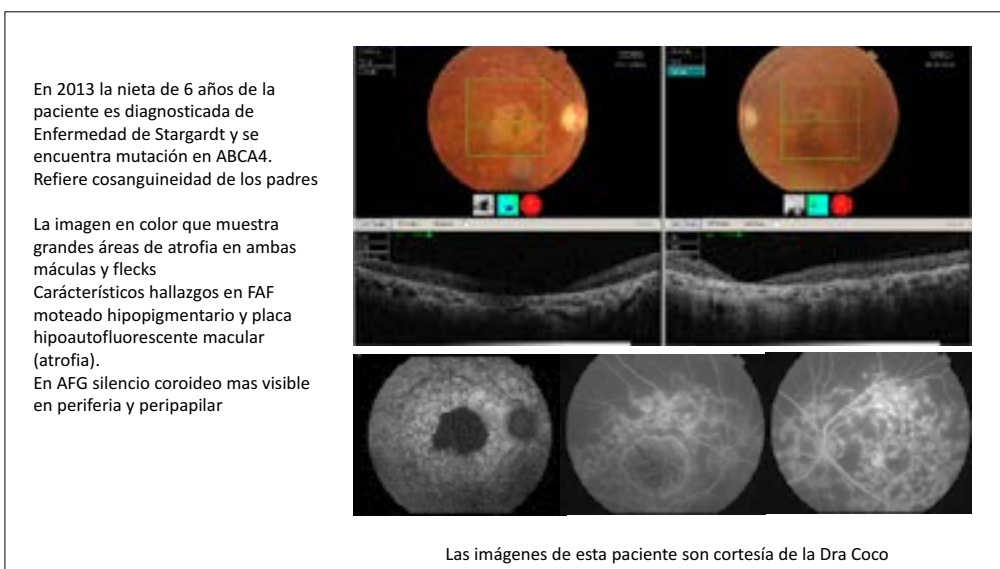
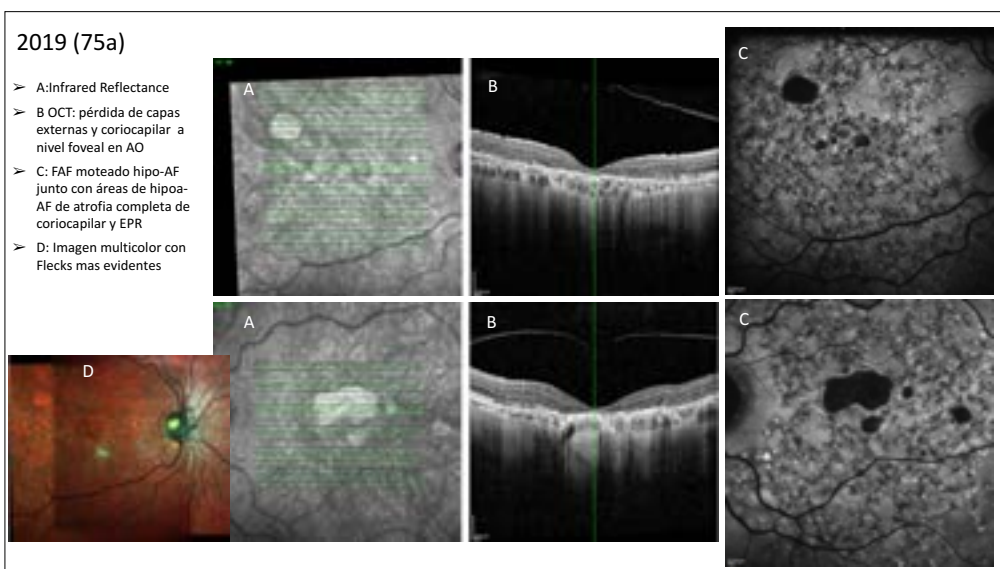
- 2012 (68a)
- AV: OD: 0,25. OI: 0,5
- BPA: opacidades corticales C2
- F de O: Puntos amarillentos en EPR en polo posterior y periferia media

- 2019 (75a)
- AV: OD: CD 1m. OI: 0,3
- BPA: opacidades corticales C2
- F de O: comienzan áreas de atrofia

2012 (68a) Fundus Flavimaculatus

- A: FAF
- B Retinografía color real
- C: AFG
- D: OCT

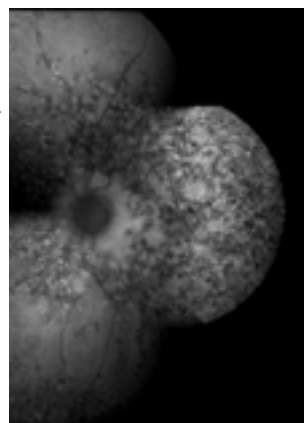




Fundus flavimaculatus/Enfermedad de Stargardt

Recuerda que:

- La enfermedad de Stargardt y el Fundus flavimaculatus constituyen variaciones fenotípicas de una misma enfermedad.
- Es la distrofia macular hereditaria más frecuente y se hereda con patrón autosómico recesivo
- Está causada por la mutación en el gen ABCA4, que conduce a la acumulación de lipofuscina.
- Los pacientes refieren pérdida progresiva e irreversible de la visión central y de los colores, retraso en la adaptación a la oscuridad. La edad de comienzo es muy variable: desde la infancia a la edad adulta tardía.
- Fondo de ojo: lesiones pisciformes o "flecks" alrededor de la mácula o media periferia. Los flecks son depósitos amarillentos a nivel de EPR de bordes nítidos y forma ovalada o pisciforme que son hiper-autofluorescentes (AF) aunque pueden volverse progresivamente más hipoAF.
- Al progresar se desarrolla atrofia macular con imagen en ojo de buey, y/o aspecto de bronce batido.
- AFG: se aprecia una "coroides oscura" o "silencio coroideo"
- Los hallazgos electroretinográficos varían desde leves anomalías (disfunción macular) con ERG de campo completo normal, pasando por pérdida generalizada adicional de la función de conos en las formas de afectación moderada, a la pérdida generalizada de la función de conos y bastones



Distrofias maculares caso 2. Autor: M R Sanabria Distrofia viteliforme del adulto

♀ □ de 52 años de edad que consulta por pérdida de visión en 2018 (en adelante, Paciente II-5)
Su padre y su hermano están diagnosticados de una patología macular

- 2018 (52a)
- AV: OD: 1 OI:0,8
- BPA: facoesclerosis
- F de O: lesión viteliforme en ojo izquierdo. OD normal

- 2019 (57a)
- AV: OD: 0,8. OI: 0,4
- BPA: facoesclerosis
- F de O: lesión viteliforme en ambos ojos

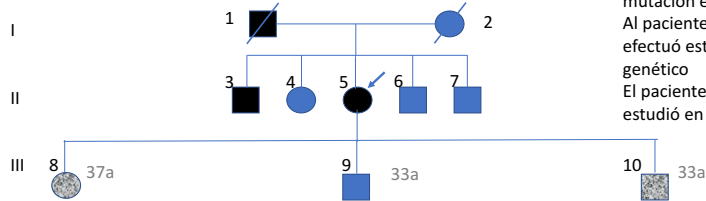
- 2020 (58a)
- AV: OD:0,8 OI: 0,4
- BPA: facoesclerosis
- F de O: regresión del material viteliforme en OI

Se presentan 3 generaciones de una familia con distrofia viteliforme del adulto a partir del caso de esta paciente.

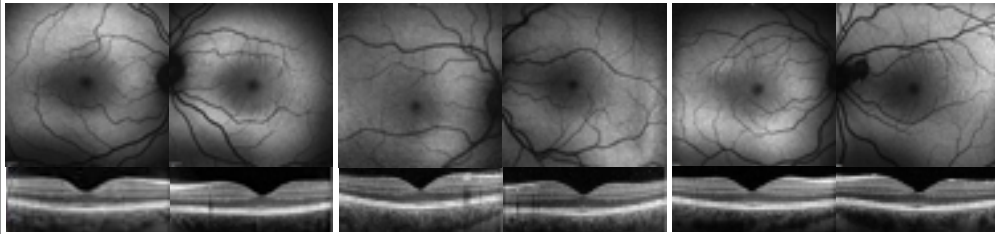
Podemos apreciar todas las características de la enfermedad:

- presentación en edad tardía. El padre de la paciente presenta la forma mas evolucionada y severa, mientras los jóvenes afectados con la mutación (III-8 y III-10) son normales.
- evolución con el tiempo de un mismo paciente: normal inicialmente, lesiones viteliformes bilaterales aunque asincrónicas a veces, en general sin drusas
- Estadios: viteliforme, pseudohipopion (nivel de material viteliforme) y atrófico.

Distrofias maculares caso 2. Autor: M R Sanabria Distrofia viteliforme del adulto

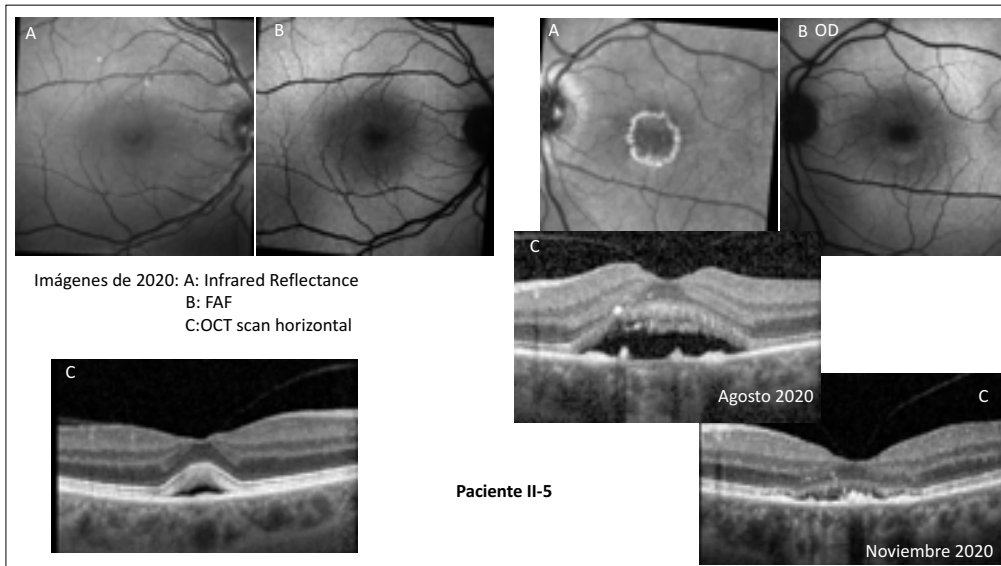
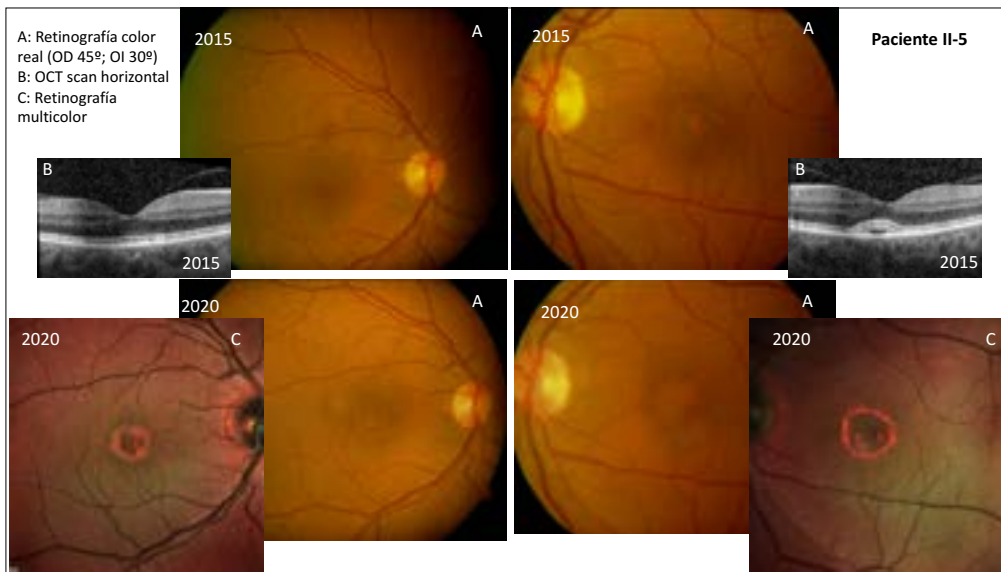


Los pacientes II-5, III-8 y III-10 presentan mutación en Best-1. Al paciente 1-I no se le efectuó estudio genético. El paciente 3-II se estudió en otro centro



Paciente I-1. El paciente (77a) presentaba lesiones viteliformes en ambos ojos el año 2008 (imagen de nivel en OCT vertical) . La lesión de OD evolucionó aumentando de tamaño y la lesión de OI evolucionó hacia la atrofia. (En 2014 se aprecian además signos de trombosis venosa retiniana temporal inferior en OI).

Las imágenes de este paciente son cortesía del Dr García de Arriba



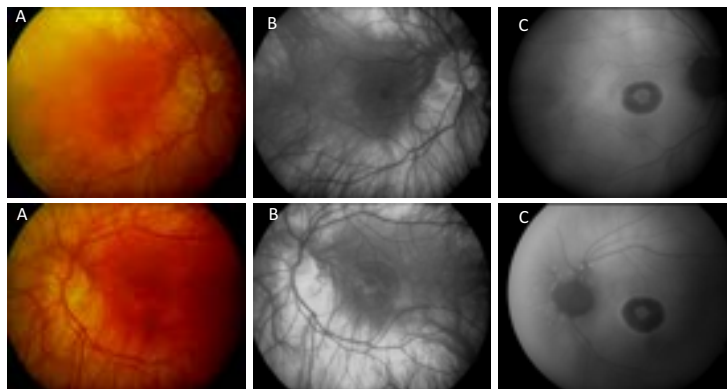
Distrofias maculares caso 3. Autor: M R Sanabria

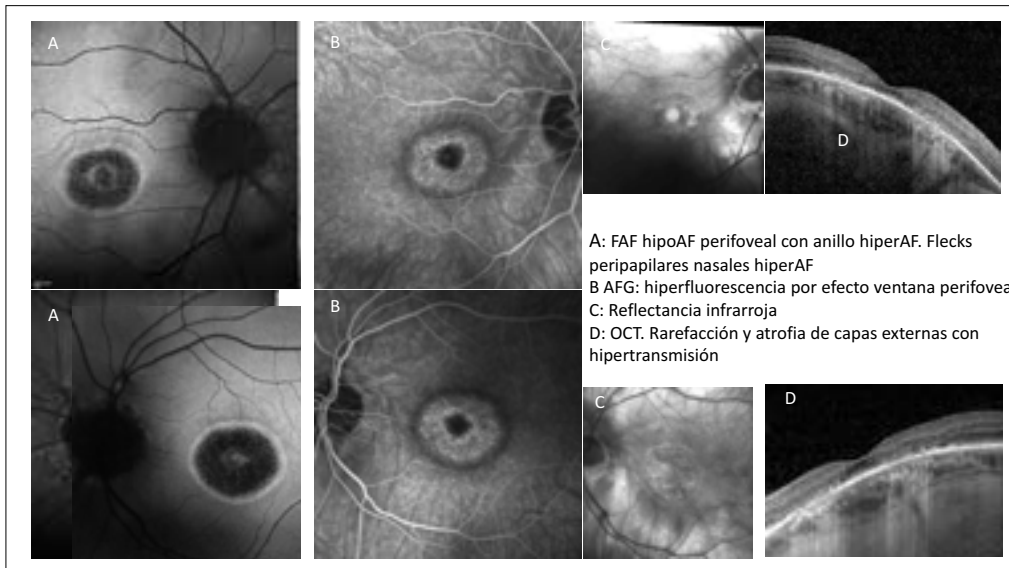
Distrofia Anular Concéntrica Benigna

♂ de 58 años de edad que consulta por pérdida de visión y sensación de pérdida de campo visual en 2017.

- 2018 (58a)
- No antecedentes familiares
- Intervención Lasik 2011 por miopía leve
- AV: OD: 0,63 OI: 0,63
- BPA. facoescclerosis
- F de O: Alteración del EPR macular
- FAF hipoAF perifoveal con anillo hiperAF

A: Retinografía color real
 B: Aneritra
 C: FAF





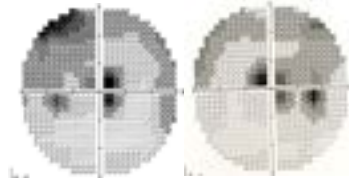
• Pruebas funcionales

Test de colores: Farnsworth Munsell: defecto tritan.

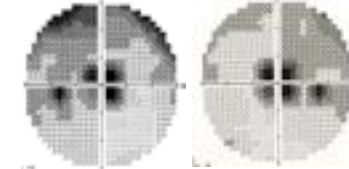
ERG: Pruebas escotópicas normales en el límite bajo de la normalidad
 Pruebas fotópicas/flicker dentro de lo normal

ERG multifocal: disminución de la amplitud de la onda P1 en AO, con una isleta con función mejor conservada en el área macular

2018



2020



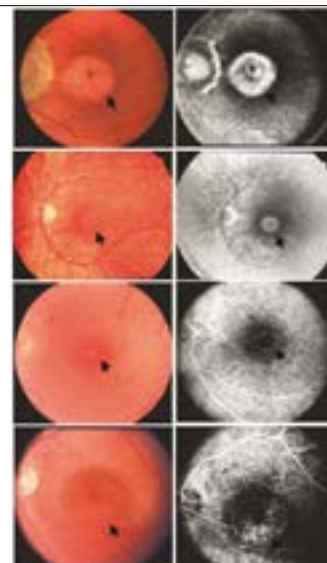
• Estudio genético

Se encontró mutación en el gen RPGR (cromosoma X)
 Este gen se relaciona con retinosis pigmentaria ligada a X y con distrofia anular concéntrica benigna

Distrofia anular concéntrica benigna

- Suele estar producida por una mutación en el gen IMPG1 (Interphotoreceptor matrix proteoglycan), que se hereda con patrón autosómico dominante.
- Se inicia con hipopigmentación parafoveal con una buena AV para progresar hacia un fenotipo similar a la retinosis pigmentaria.
- El caso que se presenta es superponible a los presentados por Ayyagari, con mutación en el gen RPGR. En este artículo se describe literalmente uno de los probandos: "El paciente reportaba una buena agudeza visual hasta la década de los 50 años. Presentaba en ambos ojos un área de atrofia del área macular del EPR. La retina en periferia media mostraba hipopigmentación en relación a adelgazamiento de EPR sin acúmulos pigmentarios ni pérdida de coriocapilar visible en AFG. Estos cambios eran desproporcionados para las 5 dioptrías de miopía del paciente". (figura de la derecha tomada del artículo).

Ayyagari R, Demirci FY, Liu J, Bingham EL, Stringham H, Kakuk LE, Boehnke M, Gorin MB, Richards JE, Sieving PA. X-linked recessive atrophic macular degeneration from RPGR mutation. Genomics. 2002 Aug;80(2):166-71. doi: 10.1006/geno.2002.6815. PMID: 12160730.



BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Coco Martin, R. Distrofias maculares. En *PATOLOGÍA Y CIRUGÍA DE LA MÁCULA*. Armadá Maresca, F. LXXXVI Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. 2010.
- Saksens NT, Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, den Hollander AI, Keunen JE, Boon CJ, Hoyng CB. Macular dystrophies mimicking age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2014 Mar; 39:23-57. doi: 10.1016/j.preteyeres.2013.11.001. Epub 2013 Nov 28. PMID: 24291520.

BIBLIOGRAFÍA

1. Berger W, Kloeckener-Gruissem B, Neidhardt J. The molecular basis of human retinal and vitreoretinal diseases. *Prog Retin Eye Res*. 2010 Sep; 29(5): 335-75.
2. Zaninetti M, Safran AB. Importance de l'ERG Multifocal dans le Diagnostic de Dystrophies Maculaires Discrètes [The value of multifocal ERG in diagnosis of discrete macular dystrophies]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2004 May; 221(5): 379-82.
3. RetNet. Available at: <https://sph.uth.edu/retnet/sum-dis.htm#B-diseases>. Accessed October 1, 2020.
4. Broadgate S, Yu J, Downes SM, Halford S. Unravelling the genetics of inherited retinal dystrophies: Past, present and future. *Prog Retin Eye Res*. 2017 Jul; 59: 53-96.
5. Puech B, Kostrubiec B, Hache JC, François P. Epidémiologie et prévalence des principales dystrophies rétinienne héréditaires dans le Nord de la France [Epidemiology and prevalence of hereditary retinal dystrophies in the Northern France]. *J Fr Ophtalmol*. 1991; 14(3): 153-64.
6. Bocquet B, Lacroux A, Surget MO, Baudoin C, Marquette V, Manes G, Hebrard M, Sénéchal A, Delette C, Roux AF, Claustres M, Dhaenens CM, Rozet JM, Perrault I, Bonnefont JP, Kaplan J, Dollfus H, Amati-Bonneau P, Bonneau D, Reynier P, Audo I, Zeitz C, Sahel JA, Paquis-Flucklinger V, Calvas P, Arveiler B, Kohl S, Wissinger B, Blanchet C, Meunier I, Hamel CP. Relative frequencies of inherited retinal dystrophies and optic neuropathies in Southern France: assessment of 21-year data management. *Ophthalmic Epidemiol*. 2013; 20(1): 13-25.
7. Tsang SH, Aycinena ARP, Sharma T. Mitochondrial Disorder: Maternally Inherited Diabetes and Deafness. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1085: 163-165.
8. Lam, L.A., 2013. Angioid streaks. In: Ryan, J.R. (Ed.), *Retina*. Elsevier, London, New York, Oxford, St. Louis, Sydney, Toronto, pp. 1267e1273.
9. Campos-Romo A, Graue-Hernández EO, Pedro-Aguilar L, Hernández-Camarena JC, Rivera-De la Parra D, Galvez V, Díaz R, Jiménez-Corona A, Fernández-Ruiz J. Ophthalmic features of spinocerebellar ataxia type 7. *Eye (Lond)*. 2018 Jan; 32(1): 120-127.
10. Francis JH, Rao L, Rosen RB. Methylmalonic aciduria and homocystinuria-associated maculopathy. *Eye (Lond)*. 2010 Nov; 24(11): 1731-2.
11. Sanabria MR, Coco RM. Sjögren-larsson syndrome. *Ophthalmology*. 2011 Oct; 118(10): 2101-2.
12. Saksens NT, Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, den Hollander AI, Keunen JE, Boon CJ, Hoyng CB. Macular dystrophies mimicking age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2014 Mar; 39: 23-57.
13. Tanna P, Strauss RW, Fujinami K, Michaelides M. Stargardt disease: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. *Br J Ophthalmol*. 2017 Jan; 101(1): 25-30.
14. Rahman N, Georgiou M, Khan KN, Michaelides M. Macular dystrophies: clinical and imaging features, molecular genetics and therapeutic options. *Br J Ophthalmol*. 2020 Apr; 104(4): 451-460.
15. Boon, C.J., van Schooneveld, M.J., den Hollander, A.I., van Lith-Verhoeven, J.J., Zonneveld-Vrieling, M.N., Theelen, T., Cremers, F.P., Hoyng, C.B., Klevering, B.J., 2007b. Mutations in the peripherin/RDS gene are an important cause of multifocal pattern dystrophy simulating STGD1/fundus flavimaculatus. *Br. J. Ophthalmol*. 91, 1504e1511.
16. Tsang SH, Sharma T. Best Vitelliform Macular Dystrophy. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1085: 79-90.

17. Chowers I, Tiosano L, Audo I, Grunin M, Boon CJ. Adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy: A fresh perspective. *Prog Retin Eye Res.* 2015 Jul; 47: 64-85.
18. Coco Martín, R. Distrofias maculares. En *Patología y Cirugía de la mácula*. Armadá Maresca, F. LXXXVI Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. 2010.
19. Anand-Apte B, Chao JR, Singh R, Stöhr H. Sorsby fundus dystrophy: Insights from the past and looking to the future. *J Neurosci Res.* 2019 Jan; 97(1): 88-97.
20. Piao, C.-H., Kondo, M., Tanikawa, A., Terasaki, H., Miyake, Y. Multifocal electroretinogram in occult macular dystrophy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41: 513-517, 2000.
21. Boon CJ, Klevering BJ, Cremers FP, Zonneveld-Vrieling MN, Theelen T, Den Hollander AI, Hoyng CB. Central areolar choroidal dystrophy. *Ophthalmology.* 2009 Apr; 116(4): 771-82, 782.e1.
22. Zaninetti M, Safran AB. Importance de l'ERG Multifocal dans le Diagnostic de Dystrophies Maculaires Discrètes [The value of multifocal ERG in diagnosis of discrete macular dystrophies]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2004 May; 221(5): 379-82. French.

PREGUNTA TIPO TEST

(pulse en la flecha para comprobar las respuestas)

1. En las siguientes enfermedades podemos encontrar estrías angioides asociada:

- a) Sarcoidosis.
- b) Síndrome de Turner.
- c) Esclerodermia.
- d) Enfermedad de Behcet.
- e) Pseudoxantoma elástico.

Las estrías angioides son líneas irregulares e irradian que desde el disco hasta la retina periférica causadas por roturas en la membrana de Bruch. Las estrías angioides pueden presentarse en el contexto de múltiples enfermedades como el pseudoxanthoma elasticum, osteítis deformans (Enfermedad de Paget) acromegalia, S de Marfan, fibrodisplasia hiperelástica (S de Ehlers-Danlos), anemia de células falciformes, talasemia y esferocitosis. Aproximadamente la mitad de los pacientes con estrías angioides tienen una enfermedad general asociada:

- El pseudoxantoma elástico es una enfermedad hereditaria del tejido conectivo causada por la mutación en el gen ABCC6. Esta enfermedad se caracteriza por la aparición de calcificación, fragmentación y degeneración progresivas de las fibras elásticas de la piel, ojo y sistema cardiovascular. El pseudoxantoma elástico es la más frecuentemente asociada, de forma que hasta el 87% de los casos con estrías angioides se asocian a esta enfermedad.
- El síndrome de Ehlers-Danlos es una rara enfermedad del colágeno, habitualmente autosómica dominante. Existen 11 subtipos, pero solo el tipo 6 (esclerótico ocular) se asocia a manifestaciones oftalmológicas. Las manifestaciones oculares del síndrome de Ehlers-Danlos incluyen microcornea, miopía y estrías angioides; desprendimiento de retina y ectopia lentis.
- La enfermedad de Paget es una osteopatía metabólica crónica y progresiva que se caracteriza por reabsorción y formación excesiva y desorganizada de hueso. Solo aparecen estrías angioides en el 2%-10% de los casos.
- Muchas hemoglobinopatías se asocian ocasionalmente a estrías angioides, como el rasgo y la anemia drepanocítica, y las talasemias.

Referencias bibliográficas

- Conner, P.J., Juergens, J.L., 1961. Pseudoxanthoma elasticum and angioid streaks. A review of 106 cases. Am. J. Med. 30, 537e543. Hamel C. Retinitis pigmentosa. Orphanet J Rare Dis. 2006 Oct 11; 1: 40.

- Saksens NT, Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, den Hollander AI, Keunen JE, Boon CJ, Hoyng CB. Macular dystrophies mimicking age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2014 Mar; 39: 23-57.
- Kanski. *Oftalmología clínica. UN ENFOQUE SISTEMÁTICO.* Octava edición. Brad Bowling. 2016 Elsevier España, S.L.U. Barcelona. pag 650-651.
- Tripathy K, Quint JM. Angioid Streaks (Knapp Streaks). *SourceStatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.* 2019 oct 23.

2. Debemos sospechar que el cuadro clínico que presenta nuestro paciente es una distrofia macular hereditaria de la retina cuando:

- a) No lo sospecharemos si no hay antecedentes familiares.
- b) Si presenta pérdida de agudeza visual bilateral y simétrica.
- c) Cuadro progresivo.
- d) Lo descartaremos si las pruebas electrofisiológicas son normales.
- e) Si presenta anomalías en la visión de los colores y defectos centrales del campo visual.

Las distrofias maculares hereditarias se presentan de forma característica con un cuadro de pérdida de agudeza visual central, bilateral, con defectos campimétricos centrales y alteración de la visión de los colores con afectación bastante simétrica en ambos ojos y que progresa en gravedad a lo largo del tiempo. Muchas distrofias hereditarias que afectan únicamente a la mácula muestran pruebas electrofisiológicas normales. En muchas ocasiones no podemos encontrar antecedentes familiares, aunque es interesante indagar en posible cosanguinidad.

Referencias bibliográficas

- Berger W, Kloeckener-Gruissem B, Neidhardt J. The molecular basis of human retinal and vitreoretinal diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2010 Sep; 29(5): 335-75.
- Coco Martín, R. Distrofias maculares. En *PATOLOGÍA Y CIRUGÍA DE LA MÁCULA.* Armadá Maresca, F. LXXXVI Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. 2010.
- Saksens NT, Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, den Hollander AI, Keunen JE, Boon CJ, Hoyng CB. Macular dystrophies mimicking age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2014 Mar; 39: 23-57.

3. El diagnóstico diferencial de una distrofia macular de comienzo tardío se debe establecer con la degeneración macular asociada a la edad por los siguientes motivos

- a) Si hay neovascularización subretiniana, está claro que es DMAE.
- b) Los flecks pueden parecerse a las drusas.
- c) Ambos cuadros pueden manifestarse con atrofia coriorretiniana.
- d) En ambos casos puede haber o no antecedentes familiares.
- e) si presenta mala adaptación a la oscuridad seguro que es una distrofia.

Tanto la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) como las distrofias maculares pueden presentarse en la clínica de forma muy variada y con muy distinta trascendencia para la función visual. Ambas entidades comparten elementos que nos obligan a hacer diagnóstico diferencial:

- La neovascularización subretiniana también puede aparecer en algunas distrofias maculares como: estrías angioides, Distrofia pseudoinflamatoria de Sorsby, Distrofia viteliforme de Best, distrofia de North Carolina y en raras ocasiones enfermedad de Stargardt.
- Los Flecks pueden parecerse a drusas: ambos son depósitos amarillentos a nivel de EPR, las drusas suelen ser redondeadas y de bordes mal definidos y los Fecks suelen ser mas ovalados o pisciformes de bordes mejor definidos.
- Las distrofias maculares pueden mostrar atrofia coriorretiniana comparable a la atrofia geográfica que aparece en la DMAE y puede ser fácilmente confundida con distrofias maculares de comienzo tardío como la distrofia coroidea areolar central.
- Muchas distrofias maculares son autosómicas recesivas y es posible no encontrar antecedentes familiares. También la DMAE tiene un importante componente genético y no es raro encontrar otros miembros de la familia afectados.
- Los pacientes con distrofias hereditarias de la retina con afectación de bastones referirán mala adaptación a la oscuridad. Sin embargo, este síntoma no es exclusivo de estas entidades, sino que también es una queja habitual y pacientes con DMAE, especialmente aquellos que presentan degeneración reticular periférica y depósitos drusenoides subretinianos.

Referencias bibliográficas

- Saksens NT, Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, den Hollander AI, Keunen JE, Boon CJ, Hoyng CB. Macular dystrophies mimicking age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2014 Mar; 39: 23-57.
- Rishi P, Gupta A, Rishi E, Shah BJ. Choroidal neovascularization in 36 eyes of children and adolescents. *Eye (Lond).* 2013; 27(10): 1158-1168. doi:10.1038/eye.2013.155.
- Laíns I, Park DH, Mukai R, Silverman R, Oellers P, Mach S, Kim IK, Vavvas DG, Miller JW, Miller JB, Husain D. Peripheral Changes Associated with Delayed Dark Adaptation in Age-related Macular Degen-

eration. Am J Ophthalmol. 2018 Jun; 190:113-124. doi: 10.1016/j.ajo.2018.03.035. Epub 2018 Apr 3. PMID: 29621510.

- Laíns I, Miller JB, Park DH, Tsikata E, Davoudi S, Rahmani S, Pierce J, Silva R, Chen TC, Kim IK, Vavvas D, Miller JW, Husain D. Structural Changes Associated with Delayed Dark Adaptation in Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2017 Sep;124(9):1340-1352. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.03.061. Epub 2017 May 10. PMID: 28501377.

4. Son distrofias maculares de comienzo en la infancia o adolescencia:

- a) Distrofia en alas de mariposa.
- b) Distrofia Viteliforme de Best.
- c) Retinosquiasis ligada a X.
- d) Enfermedad de Stargardt.
- e) Distrofia coroidea areolar central.

La distrofia en alas de mariposa es una de las configuraciones de las distrofias en patrón del EPR que suelen aparecer en mayores de 40-50 años.

Las distrofias hereditarias de la retina que tienen un debut infanto-juvenil son muchas y muy variadas. Si las clasificamos según su forma de herencia tenemos:

Autosómica dominante: distrofias de conos, distrofia macular de North Carolina macular, Distrofia en panal de Dooyne (drusas dominantes), distrofia pseudoinflamatoria y la enfermedad de Stargardt autosómico dominante

Autosómico recesivo: Enfermedad de Stargardt, algunas formas de distrofias de conos
Ligada a X: Retinosquiasis ligada a X.

Herencia mitocondrial Diabetes de herencia materna y sordera (MIDD) y síndrome MELAS.
La retinitis pigmentosa se presenta en todas las formas de herencia. La amaurosis congénita de Leber se considera una forma de retinitis pigmentosa «congénita».

Referencias bibliográficas

- North V, Gelman R, Tsang SH. Juvenile-onset macular degeneration and allied disorders. Dev Ophthalmol. 2014; 53:44-52. doi: 10.1159/000357293. Epub 2014 Apr 10. PMID: 24732760; PMCID: PMC4405533.
- Coco Martín, R. Distrofias maculares. En PATOLOGÍA Y CIRUGÍA.
- DE LA MÁCULA. Armada Maresca, F. LXXXVI Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. 2010.