

Enfermedad de Stargardt

María Turégano Cabañero, MSc^{1*}

1: Opticalia Islas Canarias, España.

* maria.turegano.1987@gmail.com

Significancia: La enfermedad de Stargardt es una patología de la retina que como tal debe ser tratada por los profesionales que sea necesario y es deber del óptico optometrista intentar poner en manos del paciente aquellas ayudas visuales que hagan que este pueda mejorar su calidad de vida y llevar las actividades cotidianas con más precisión.

Resumen: Cualquier óptico optometrista es hoy en día una herramienta de gran utilidad en un mundo que vive cada día más informatizado. Patologías como el Stargardt se pueden tratar como un problema de visión central, y sin irnos tan lejos, la tan conocida DMAE deja cada día más pacientes perdidos al verse privados de la visión central, por ello es menester del óptico optometrista formarse y ofrecer la mejor visión y calidad de vida a sus pacientes. El óptico optometrista, como primera línea de atención visual, tiene entre sus muchas funciones la de conocer las muchas patologías que pueden afectar al ojo y como tal pueden afectar a la visión en sí. Una de las patologías visuales más desconocidas es la Enfermedad de Stargardt (ES). La ES es una enfermedad que afecta a la retina central causando problemas en la visión central y disminuyendo la calidad de vida del paciente desde su comienzo. Por ello el objetivo de este artículo es hacer una revisión bibliográfica sobre el tema y ayudar a la difusión de esta enfermedad.

Palabras clave: Baja Visión, Enfermedad de Stargardt.

INTRODUCCIÓN

El óptico optometrista como primera línea de atención visual primaria tiene entre sus muchas funciones la de conocer las muchas patologías que pueden afectar al ojo y como tal pueden afectar a la visión en sí. Una de las patologías visuales más desconocidas es la Enfermedad de Stargardt (ES). La ES es una enfermedad que afecta a la retina central causando problemas en la visión central y disminuyendo la calidad de vida del paciente desde su comienzo. Por ello el objetivo de este artículo es hacer una revisión bibliográfica sobre el tema y ayudar a la difusión de esta enfermedad.

Prevalencia

La ES es una enfermedad considerada "rara"; debido a la prevalencia que tiene: 1:10.000 (1).

Aunque el resultado de un estudio publicado en el año 2009 para evaluar la frecuencia de la enfermedad en la población española, revela que ese dato es mucho mayor en España, afectando a 1:1000 (2). A pesar de todo, esta prevalencia es baja si se la compara con otras enfermedades más conocidas como pueden ser las cataratas cuya prevalencia es del 20%. En el caso de las cataratas, dicha prevalencia aumenta con la edad, llegando a valores de más del 50% en poblaciones de más de 75 años (3). A pesar de lo nombrado anteriormente, cabe decir que, del grupo de enfermedades hereditarias de la retina, la ES es la segunda en frecuencia tras la retinitis pigmentosa (4).

La característica que le hace poseer una incidencia tan baja es poseer un carácter autosómico recesivo (5). Debido a esto, la patología se va a transmitir de padres a hijos, pero para que se pueda desarrol-

lar en un individuo, necesita poseer dos copias del gen mutado. Es decir, en el caso de que solo uno de los padres sea portador, no habrá ningún hijo enfermo y solo habrá un 50% de posibilidades de que sea portador. En cambio, si ambos padres son portadores solo habrá un 25 % de probabilidades que un hijo salga enfermo y un 50% que sea portador (6). Por esa razón, el análisis genético podría ser una opción para parejas que en un futuro quieran tener descendencia sana, en donde un miembro de la pareja posea la enfermedad y el otro miembro pueda ser portador (7).

Génesis

Esta patología es debida al resultado de ciertas mutaciones en un gen de nuestro ADN llamado "ABCA4". El "ABCA4" es un gen que tenemos todas las personas y que codifica una proteína del mismo nombre, encontrándose en el interior de las células fotorreceptoras de la retina. Esta proteína pertenece a la familia de las proteínas que participan en transporte de sustancias a través de membrana y transporta a un complejo llamado "N-retinilideno-fosfatidiletanolamina" que se convierte en "N-retinilideno-PE" y que acaba ayudando a la producción de la regeneración del pigmento visual, proceso que ocurre en todas las personas con visión normal (8).

Por el contrario, en los pacientes con ES, la proteína "ABCA4" es defectuosa e impide que este complejo pueda pasar al exterior del fotorreceptor y no pueda regenerar el pigmento visual; de modo que el complejo es enviado al epitelio pigmentario de la retina. La acumulación de esta sustancia lleva a la formación de un derivado tóxico de la vitamina A, llamado "A2E". Este "A2E" se acumula en forma de depósitos de lipofuscina y acaba siendo tóxica para la célula (5,6). Como no se puede regenerar el pigmento visual, conforme pasa el tiempo, acaban muriendo las células del epitelio pigmentario incluyendo la degeneración progresiva de los conos y bastones, produciendo así las alteraciones características de fondo ojo que produce esta enfermedad. Para acabar con este punto, es necesario comentar que la ES no es la única enfermedad ocular que aparece de la mutación del gen "ABCA4", la retinitis pigmentosa y la degeneración macular asociada a la edad son también la consecuencia de una mutación en este gen (2,9). Además, cabe señalar que se han descrito casos heredados de esta distrofia

macular pero con carácter dominante donde la mutación no ocurre en el ABCA4 y la proteína ahora es una enzima (10).

Clasificación

Como se ha comentado anteriormente en la Génesis, la ES aparece por una determinada mutación en el gen "ABCA4" que impide la regeneración del pigmento visual, provocando así la acumulación de lipofuscina en el epitelio pigmentario de la retina (6,8).

Gracias a la acumulación de lipofuscina y a las lesiones que debido a ello aparecen en el fondo de ojo es posible clasificar la enfermedad en cuatro estadios:

1- Fondo ocular bronce y silencio coroideo:

En este estadio inicial la fovea puede permanecer intacta o mostrar un breve molde. El fondo de ojo es normal salvo por el excesivo pigmento que se puede encontrar en el epitelio pigmentario de la retina y que oscurece los detalles de fondo en la superficie de la coroides a la hora de realizar una angiografía (26).

2- Maculopatía atrófica con o sin Flecks amarillentos:

Es a lo que se ha llamado clásicamente la ES. Aquí aparecen las lesiones amarillas y el almacenamiento de lipofuscina se hace evidente. Es común que aparezca una lesión ovalada en la mácula, creando un patrón en "ojo de buey" o de "baba de caracol" con un tamaño de 1,4 veces el diámetro del disco y que va a producir un escotoma anular. Estos pacientes pueden desarrollar cambios en el epitelio pigmentario y membranas neovasculares en la mácula.

3- Maculopatía atrófica con signos y síntomas tardíos de Retinitis pigmentosa:

En este apartado aparecen los mismos signos que en el apartado anterior salvo con la diferencia de que han evolucionado con el paso del tiempo. Se incluyen signos y síntomas típicos de la retinitis pigmentosa como pueden ser la nictalopía o el estrechamiento de los vasos retinianos. También van a aparecer anomalías en el electroretinograma y pérdida difusa del pigmento en el epitelio pigmentario de la retina, creando puntos blancos y amarillos. Se suele mencionar que este tipo de pacientes padecen una distrofia de conos y bastones.

4- *Fundus flavimaculatus (FF)*: Durante mucho tiempo, a la ES y al FF se les ha considerado patologías diferentes, pero hoy en día se considera que el FF es un estado muy avanzado de la ES. Este estadio se presenta en la enfermedad adulta, estos pacientes pueden tener lesiones amarillentas centrales y paracentrales alrededor de todo el polo posterior. La agudeza visual puede ser normal si el centro de la fovea no está afectado (11,12).

Incidencias en la visión

A lo largo del desarrollo de este trabajo, se ha intentado explicar de una manera sencilla que ocurre en la retina de estos pacientes, pero también se ha podido intuir que no solo en la retina tienen problemas estos pacientes (27). Como un óptico optometrista no solo realiza la exploración de fondo de ojo, se citan a continuación una serie de pruebas optométricas que puede realizar un óptico optometrista y que en el caso de un paciente con ES van a salir alteradas. Pero antes, es necesario comentar que en esta patología ambos ojos están afectados aunque uno de los dos ojos puede estar más afectado que otro (11; 12; 13; 14; 15).

1- *Agudeza Visual (AV)*: Este es uno de los primeros indicios que nos va a indicar que la enfermedad ha comenzado a manifestarse. La AV va a verse afectada mostrando un fondo de ojo intacto. Cuando es alcanzado el nivel de 0.5 de AV, esta cae rápidamente logrando niveles de 0.1; nivel donde comienza a estabilizarse y que va a explicar por qué a los pacientes que padecen la ES son pacientes de baja visión. Por ello, la baja visión y las ayudas que esta proporciona, son el siguiente punto a tratar. (11; 12; 16; 17)

2- *Campo Visual (CV)*: El campo visual no comenzará a verse afectado hasta que no comience el daño en la visión central, una vez han empezado los signos en la retina, puede observarse un escotoma central que será absoluto o relativo dependiendo del grado de afectación del epitelio pigmentario de la retina (14;15). Cabe la redundancia explicar que en la ES el campo periférico permanece intacto y es solo en el FF donde se ve afectado.

3- *Visión del color (VC)*: La VC se ve afectada debido al daño en la mácula y en los fotorrecep-

tores. Tras una breve revisión bibliográfica sobre el tema en cuestión, se observa que la VC está afectada generalmente, produciéndose un mayor daño en el eje rojo - verde que en el eje azul - amarillo de las direcciones cardinales del diagrama cromático (11; 14; 15).

4- *Sensibilidad al contraste (SC)*: La realización de esta prueba, puede darnos datos anómalos antes de que la retina se vea afectada. Por ello, dependiendo del estadio en el que se encuentre la patología, el resultado de este test será una caída en todas las frecuencias, predominando la caída de las frecuencias altas (14; 15).

Se ha podido observar que, aunque no es competencia del óptico optometrista diagnosticar la enfermedad, cabe decir que este si posee en su mano herramientas para indicar que este paciente posiblemente tenga una patología y es capaz de remitirlo al especialista oportuno, en este caso a un retinólogo. Una remisión temprana al especialista adecuado, puede facilitar mucho el camino a este tipo de pacientes.

Como se ha descrito en la prevalencia, existe una variante de la ES donde la herencia es dominante, las características de esta forma son las siguientes: pérdida precoz de la visión, cambios atróficos en mácula aunque pueden o no haber "Flecks", buena función visual, mínimos defectos en la visión del color y ausencia de cambios significativos en el electroretinograma. (11; 12)

Diagnóstico diferencial

En la ES, el papel del óptico optometrista no es el de diagnosticar la enfermedad, pero si es capaz de realizar una correcta exploración de fondo de ojo y determinar si existe presencia de signos anómalos. Por esa razón se va a desarrollar la explicación de una serie de patologías que pueden mostrar también fondos de ojos con signos anómalos y cuyo parecido con el de la ES es muy similar.

Las patologías son las que citan a continuación:

1- *Degeneración macular asociada a la edad (DMAE)*: Además de que la DMAE y la ES son diferentes mutaciones del mismo gen, ambas son distrofias maculares. La DMAE como su nombre lo indica, es una degeneración de la mácula asociada

a la edad y por tanto, comienza a hacer acto de presencia en pacientes mayores de los 55 años. En cambio la ES hace su aparición mucho antes, entre la primera y segunda década de la vida, por lo que si un paciente acude a la consulta con problemas en su visión central, una pregunta importante para realizarle es saber la edad aproximada de presentación de esos problemas (17).

2- Retinosis Pigmentosa o Pigmentaria (RP): Al igual que ha ocurrido con la DMAE y del mismo modo que se ha comentado, la RP tiene un origen similar que la ES. En la RP aparece al igual que en la ES una disminución de la AV y también se presenta en la infancia o adolescencia. La principal diferencia con la ES es que en la RP está afectada la retina periférica y no la retina central como ocurre en el ES (18).

3- Distrofia macular viteliforme o enfermedad de Best: Esta enfermedad de herencia dominante es una distrofia del epitelio pigmentario de la retina. Existe acumulación de lipofuscina y la edad de presentación es en la adolescencia. Se diferencia de la ES y de otras distrofias maculares en que en esta patología el pronóstico visual es bueno y el electroretinograma es normal. (19 – 20; 21).

4- Distrofia corioidea areolar central (CACD): Es una distrofia macular con herencia dominante donde hay una pérdida de la capa coriocapilar cerca de una región foveal. La principal diferencia con la ES, es que aparece en la cuarta o quinta época de la vida consiguiendo agudezas visuales de 0.1, motivo por el cual también puede confundirse con la DMAE (12; 22; 23).

5- Enfermedad de Leber: Es al igual que la ES, una distrofia retiniana grave con pérdida de fotorreceptores incluida y con herencia autosómica recesiva. Lo único que las distingue es que la enfermedad de Leber está asociada a más signos oculares como pueden ser el nistagmus y las pupilas poco reactivas. También está asociado a retraso mental y alteraciones neurológicas (20; 24).

6- Retinopatía por cloroquina: Esta retinopatía puede confundir el diagnóstico con la ES debido a que provoca un fondo de ojo con el mismo patrón característico de la ES denominado "ojo

de buey". El principal modo de diferenciarla con la ES sería preguntar si el paciente padece lupus o artritis reumatoide, ya que la cloroquina es el medicamento utilizado en estas enfermedades (25; 26).

CONCLUSIÓN

El óptico optometrista es un profesional sanitario y está en su deber estar informado de cualquier patología que pueda influir en la visión del paciente.

En el caso de la enfermedad de Stargardt, una correcta remisión puede ahorrar muchos problemas futuros al paciente.

Es en la formación continuada y en la permanente actualización de los conocimientos, los que hacen que mejore la calidad de un profesional y como tal, mejore su atención al paciente que es al fin y al cabo uno de los principales objetivos de esta profesión.

CONFLICTO DE INTERESES

La autora declara no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS

- 1- Allikmets R, Singh N, Sun H, Shroyer NF, Hutchinson A, Chidambaram A et al. A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nat Genet.* 1997 Mar; 15 (3): 236-46.
- 2- Riveiro-Alvarez R, Aguirre-Lamban J, Lopez – Martinez MA, Trujillo – Tiebas MJ, Cantalapiedra D, Vallespin E. et al. Frequency of ABCA4 mutations in 278 Spanish controls: an insight into the prevalence of autosomal recessive Stargardt disease. *Br J Ophthalmol.* 2009; 93 (10): 1359 - 1364
- 3- Acosta R, Hoffmeister L, Román R, Comas M, Castilla M, Castells X. Systematic review of population-based studies of the prevalence of cataracts. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2006; 81 (9): 509-16.
- 4- Riveiro-Alvarez R, Vallespin E, Wilke R, Garcia-Sandoval B, Cantalapiedra D, Aguirre-Lamban J et al. Molecular analysis of ABCA4 and CRB1 genes in a Spanish family segregating both Stargardt disease and autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Mol Vis.* 2008; 14 (2): 262-7.
- 5- Weleber R. G. Stargardt's Macular Dystrophy. *Archives of Ophthalmology.* 1994; 112 (6): 752 – 754.
- 6- Enciclopedia Médica A.D.A.M. [Internet]. Atlanta (GA): A.D.A.M., Inc.; ©2005. Autosómico recesivo; [actualizado 16 may 2012; consulta 15 de may 2014].
- 7- Sohrab MA, Allikmets R, Guarnaccia MM, Smith RT. Preimplantation genetic diagnosis for stargardt disease. *Am J Ophthalmol* 2010; 149 (4): 651-655.
- 8- Allikmets R, Singh N, Sun H, Shroyer NF, Hutchinson A, Chidambaram A et al. A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nat Genet.* 1997 Mar; 15 (3): 236-46.
- 9- Allikmets R, Shroyer NF, Singh N, Seddon JM, Lewis RA, Bernstein PS, et al. Mutation of the Stargardt disease gene (ABCR) in age-related macular degeneration. *Science.* 1997. 19; 277(5333): 1805-7.
- 10- Molday RS, Zhang K. Defective lipid transport and biosynthesis in recessive and dominant Stargardt macular degeneration. *Prog Lipid Res.* 2010; 49 (4): 476 – 92.
- 11- Distrofias hereditarias del fondo de ojo. En: Kanski JJ. *Oftalmología clínica.* Quinta edición. Elsevier; 2004. p. 506 – 507.
- 12- Coco Martin RM, Navarro Alemany, RM. Guía clínica para el diagnóstico diferencial y el manejo de las enfermedades hereditarias de la retina y la coroides. *Sociedad Española de Retina y Vítreo* 2009.
- 13- Shastry BS. Evaluation of the common variants of the ABCA4 gene in families with Stargardt disease and autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Int J Mol Med* 2008; 21: 715-720.
- 14- Fernández Velazquez FJ. Tratamiento optométrico de la enfermedad de stargardt: Caso clínico. *Gaceta óptica* 1993; 18-26.
- 15- Pérez M. A, García R, Gomez, L., Soler, M., Rodríguez, A., Bautista, I et al. Tratamiento optométrico de la enfermedad de Stargardt. *Gaceta Óptica* 1998; 314:10-16.
- 16- Lois N, Holder GE, Fitzke FW, Plant C, Bird AC. Intrafamilial variation of phenotype in Stargardt Macular Dystrophy-Fundus Flavimaculatus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 2668-2675.
- 17- North V, Gelman R, Tsang SH. Juvenile-onset macular degeneration and allied disorders. *Dev Ophthalmol* 2014; 53 (4): 44-52.
- 18- Duncker T, Lee W, Tsang SH, Greenberg JP, Zernant J, Allikmets R, et al. Distinct characteristics of inferonasal fundus autofluorescence patterns in stargardt disease and retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54 (10): 6820-6.
- 19-Torcal Villarrubia B, Carrascosa Ibáñez D. Distrofia macular viteliforme o enfermedad de Best. A propósito de un caso. *Gaceta de Optometría y óptica oftálmica* 2013; 484 (9): 34–36.
- 20- Cubas – Lorenzo V, Gutiérrez JC, López Ramos L. Enfermedad de Stargardt con fondo flavimaculatus y degeneración de la capa de fibras nerviosas de la retina semejando glaucoma. Presentación de un caso y su progresión en diez años. *Rev Mex Oftalmol* 2008; 82 (3): 179-183.
- 21- Distrofias hereditarias del fondo de ojo. En: Kanski JJ. *Oftalmología clínica.* Quinta edición. Elsevier; 2004. p. 508 – 509.
- 22- Padilla Pérez CA, Leiva González Y, Herrera Lazo Z. "Enfermedad de Stargardt con fondo flavimaculatus. Presentación de un caso." *Mediciego* 2010; 16 (1).
- 23- Distrofias hereditarias del fondo de ojo. En: Kanski JJ. *Oftalmología clínica.* Quinta edición. Elsevier; 2004. p. 518.
- 24- Distrofias hereditarias del fondo de ojo. En: Kanski JJ. *Oftalmología clínica.* Quinta edición. Elsevier; 2004. p. 514.
- 25- Orozco-Gómez, LP, Ruiz-Morfin, I. Maculopatía en ojo de buey. *Rev Mex Oftalmol* 2005; 79(1): 51-3.
- 26- Ferreras A, Pinilla I, Abecia E, Pajarín A.B, Honrubia FM. Toxicidad retiniana secundaria a tratamiento con cloroquina. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2007; 82 (2): 103–8.

ABREVIATURAS

- ES: Enfermedad de Stargardt:
- FF: Fundus flavimaculatus
- AV: Agudeza Visual
- CV: Campo Visual
- VC: Visión del color
- DMAE: Degeneración macular asociada a la edad
- RP: Retinitis pigmentosa
- CACD: Distrofia corioidea areolar central