



CASO CLÍNICO

Enfermedad de Best o distrofia macular viteliforme. A propósito de un caso



Sofía López Mendoza^{a,*}, Ana Isabel Díaz Zapien^a y Moisés Alejandro Nuño Suárez^b

^a Servicio de Oftalmología, Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías-ISSSTE, Zapopan, Jalisco, México

^b Servicio de Retina, Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías-ISSSTE, Zapopan, Jalisco, México

Recibido el 6 de marzo de 2015; aceptado el 23 de junio de 2015

Disponible en Internet el 1 de agosto de 2015

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Best;
Distrofia macular viteliforme;
Neovascularización coroidea;
Terapia fotodinámica;
Ranibizumab;
Caso mexicano

Resumen La distrofia macular viteliforme se presenta clásicamente de forma autosómica dominante por mutaciones en VMD2. Este gen codifica la proteína bestrofina, la cual funciona como un canal de cloro; el flujo anormal de dicho ion se presume como causante del acúmulo anómalo de lipofuscina, manifestándose como un depósito amarillento en el epitelio pigmentario de la retina y espacio subretiniano, provocando en la mácula una apariencia viteliforme.

Esta enfermedad progresa a través de 5 estadios, con un pronóstico visual favorable, a menos que se genere hemorragia o neovascularización coroidea, en cuyo caso se ha demostrado una respuesta favorable al tratamiento con terapia fotodinámica, fotocoagulación con láser argón y a la aplicación intravítrea de triamcinolona y/o fármacos antifactor de crecimiento endotelial vascular.

Se presenta el caso de paciente femenino de 16 años de edad, con antecedente de madre y tías con enfermedad oftálmica no esclarecida, que acude por disminución progresiva de la visión en ambos ojos de 4 años de evolución, siendo 1 en ojo derecho y 0.2 en ojo izquierdo (escala logMAR); la fundoscopia de ojo derecho revela lesión macular subretiniana amarillenta, circunscrita, de 3 áreas de disco, con cambios pigmentarios atróficos en el epitelio pigmentario de la retina; en ojo izquierdo, lesión macular subretiniana amarillenta, bien delimitada, de 3 áreas de disco, circundada por un halo bien delimitado, amarillento y líquido subretiniano. Electrooculograma anormal, la secuenciación genética demuestra mutación en el gen VMD2. Se aplica terapia fotodinámica más inyección intravítrea de ranibizumab en ojo izquierdo, respondiendo favorablemente.

© 2015 Publicado por Masson Doyma México S.A. en nombre de Sociedad Mexicana de Oftalmología, A.C. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autora para correspondencia. «Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías» Av. de las Américas 203, El Capullo, Zapopan, Jal. México, C.P. 45100, Teléfono: +0133 3836 0650 Ext 179.

Correo electrónico: dralopez.medcir@gmail.com (S. López Mendoza).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.mexoft.2015.06.003>

0187-4519/© 2015 Publicado por Masson Doyma México S.A. en nombre de Sociedad Mexicana de Oftalmología, A.C. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Best disease;
Best vitelliform
macular dystrophy;
Choroidal
neovascularization;
Photodynamic
therapy;
Ranibizumab;
Mexican case

Best vitelliform macular dystrophy. Case report

Abstract Best vitelliform macular dystrophy is an autosomal-dominant condition in which the gene VMD2 is mutated. This gene codifies the bestrophin protein, which acts as a chloride channel; it is thought that the altered pass of such ion is the responsible of an abnormal accumulation of lipofuscin, which is manifested as a deposition of a yellowish material at the retinal pigment epithelium and subretinal space, giving an egg yolk-like appearance.

This disease progress along 5 stages, with a good prognosis, unless it gets complicated with subretinal hemorrhage or choroidal neovascularization. In this cases, it has been demonstrated a favorable response to treatment with photodynamic therapy, argon laser photocoagulation, and intravitreal injection of triamcinolone and/or anti-vascular endothelial growth factor drugs.

We present the case of a 16-year-old female with familiar history of undefined ophthalmic disease, who complained of decreased vision in both eyes on the past 4 years. Best corrected visual acuity was 1.0 in the right eye and 0.2 in the left eye (logMAR), fundus examination of right eye revealed a yellowish, well defined subretinal macular lesion, of about 3 disc areas sized, with pigmentary atrophic changes of the retinal pigment epithelium; the left eye shows a projected macula, also with a yellowish well limited lesion, surrounded by a yellow halo and subretinal liquid. The electrooculogram was abnormal, the genetic sequence demonstrates mutation of VMD2 gene. We started treatment of left eye with photodynamic therapy and intravitreal injection of ranibizumab, responding very well.

© 2015 Published by Masson Doyma México S.A. on behalf of Sociedad Mexicana de Oftalmología, A.C. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La distrofia macular viteliforme fue descrita por primera vez por Adams, y el primer linaje presentado en 1905 por Friedrich Best, tras lo cual adoptó el nombre de enfermedad de Best; posteriormente, Zanen y Rausin introdujeron el término *viteliforme*. Otros términos con los que se conoce esta enfermedad son distrofia vitelina y degeneración vitelirruptiva¹.

Esta distrofia macular se presenta de forma autosómica dominante por mutaciones en el gen VMD2 (BEST1) localizado en el cromosoma 11q13^{1,2}, con una penetrancia variable¹, aunque recientemente se han descrito patrones autosómicos recesivos^{3,4} secundarios a mutaciones homocigotas o compuestas⁴. Este gen codifica la proteína bestrofina, la cual se localiza en la membrana plasmática del epitelio pigmentario de la retina (EPR) y funciona como un canal de cloro²; el flujo anormal de dicho ion se presume podría ser el causante del acúmulo anómalo de lipofusina, con la consecuente respuesta suprimida a la luz que se registra en el electrooculograma (EOG) de los pacientes afectados³.

Característicamente, existe un depósito de material amarillento en el EPR y espacio subretiniano, el cual provoca en la mácula la apariencia viteliforme o «en yema de huevo»⁴.

Estos cambios distróficos se desarrollan progresivamente en 5 estadios: *previteliforme*, se presenta en la niñez, asintóticamente, el EOG es anormal; *viteliforme*, aparece una lesión macular (o en ocasiones extramacular) bien delimitada, en «yema de huevo», de tamaño entre 0.5 y 2 áreas de disco, generalmente el estadio de desarrollo en ambos ojos es asimétrico y, a veces, solo se afecta uno, la angiografía con fluoresceína muestra hipofluorescencia por bloqueo

y la tomografía de coherencia óptica (OCT) muestra material en el EPR; *seudohipopion*, aparece en la pubertad al reabsorberse parte de la lesión; *vitelirruptivo*, la yema de huevo se rompe dando imagen de «huevo revuelto», la agudeza visual descende; y *atrófico*, en el que desaparece todo pigmento, dejando un área atrófica de EPR⁵.

Como complicación de esta enfermedad puede desarrollarse, durante la fase disruptiva, hemorragia subretiniana, aislada o en asociación con neovascularización coroidea⁶.

Dentro de los cambios característicos observados en los estudios de gabinete cabe destacar los siguientes: el electroretinograma en estos pacientes suele ser normal y el EOG siempre es anormal, mostrando una respuesta a la luz muy disminuida², con un índice de Arden menor a 1.8.

La angiografía con fluoresceína durante la fase viteliforme muestra hipofluorescencia por bloqueo coroideo en el área de la lesión y un halo de hiperfluorescencia por defecto de ventana en el pigmento del EPR; si existe neovascularización coroidea, esta aparecerá como hiperfluorescencia por fuga de los neovasos coroideos al espacio subretiniano⁷.

Presentación del caso

Se presenta el caso de una paciente del sexo femenino de 16 años de edad, con antecedente heredofamiliar de madre y tías con retinopatía idiopática; acude a nuestro servicio refiriendo que hace 4 años inició con disminución leve y progresiva de la visión de ambos ojos, siendo valorada hace 2 años por oftalmólogo, quien diagnosticó probable toxoplasmosis e indicó tratamiento a base de acetazolamida vía oral, seguida de una aplicación intravítrea de medicamento no especificado en cada ojo, con mejoría parcial de síntomas, los cuales recidivaron 6 meses después, por lo que repite tratamiento, con mejoría temporal.

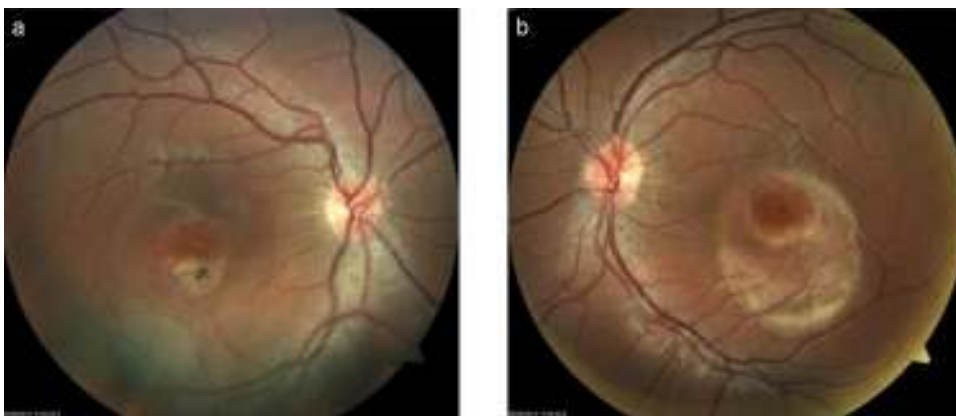


Figura 1 Foto clínica inicial. (a) OD con presencia de lesión macular amarillenta, circunscrita, de 3 áreas de disco aproximadamente, con cambios pigmentarios atróficos en el EPR y (b) OI con mácula proyectada, con lesión amarillenta, bien delimitada, de 3 áreas de disco, circundada por un halo bien delimitado, amarillento y líquido subretiniano.

En agosto de 2014 acude a nuestro servicio refiriendo nuevamente disminución de agudeza visual. A la exploración oftalmológica, se encuentra agudeza visual mejor corregida inicial de 1 en ojo derecho (OD) y 0.2 en ojo izquierdo (OI) en escala logMAR (20/200 y 20/30 en Snellen, respectivamente); la PIO de 11 mmHg en OD y 12 mmHg en OI; segmento anterior sin alteraciones; en la fundoscopia (fig. 1), OD con presencia de lesión macular amarillenta, circunscrita, de 2 áreas de disco aproximadamente, con cambios pigmentarios atróficos en el EPR; OI con mácula de apariencia sobre-elevada, con lesión amarillenta, bien delimitada, de 3 áreas de disco, circundada por un halo bien delimitado, amarillento y líquido subretiniano.

La angiografía con fluoresceína revela lesión macular en ambos ojos con cambios predominantemente atróficos en OD y neovascularización coroidea en OI (fig. 2).

Se realiza OCT (fig. 3), evidenciando líquido subretiniano con edema macular.

Con los datos obtenidos, se llega a diagnóstico presuntivo de distrofia macular viteliforme; por lo que se solicita EOG y secuenciación genética para confirmar dicho diagnóstico.

El EOG reporta un índice de Arden de 1.7 en ambos ojos. La secuenciación genética confirma mutación en el gen VMD2 (BEST1), confirmándose así diagnóstico de enfermedad de Best o distrofia macular viteliforme.

La paciente se encuentra en el estadio vitelirruptivo tornando hacia el atrófico en el OD y en estadio vitelirruptivo en OI, con desarrollo de neovascularización coroidea en ambos ojos, encontrándose activa con consecuente edema macular en OI, por lo que se decide mantener en observación OD y se procede a realizar en septiembre de 2014 terapia fotodinámica más aplicación intravítrea de ranibizumab en OI, lográndose marcada mejoría del edema macular un mes después del tratamiento; se encuentra una nueva OCT (fig. 4) sin líquido subretiniano ni edema macular; la agudeza visual mejor corregida final de OI es de 0 logMAR (20/20 Snellen).

Discusión

Usualmente, el pronóstico visual en la enfermedad de Best es bueno, aun en presencia de lesiones viteliformes grandes;

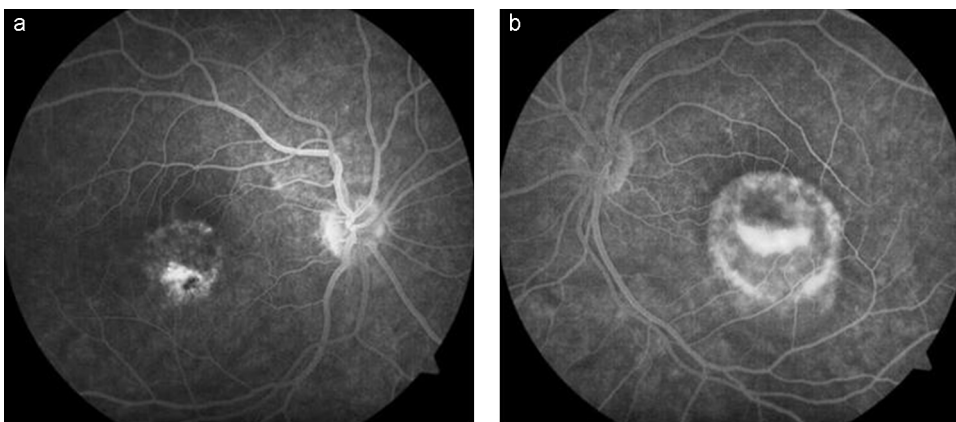


Figura 2 Angiografía con fluoresceína. Hiperfluorescencia por acumulo en región macular de ambos ojos, con zonas de hipofluorescencia intralesionales en ambos ojos, principalmente en OD (a), así como una zona de hiperfluorescencia por fuga circundando lesión principal de ambos ojos, sugerente de líquido subretiniano, principalmente en OI (b).

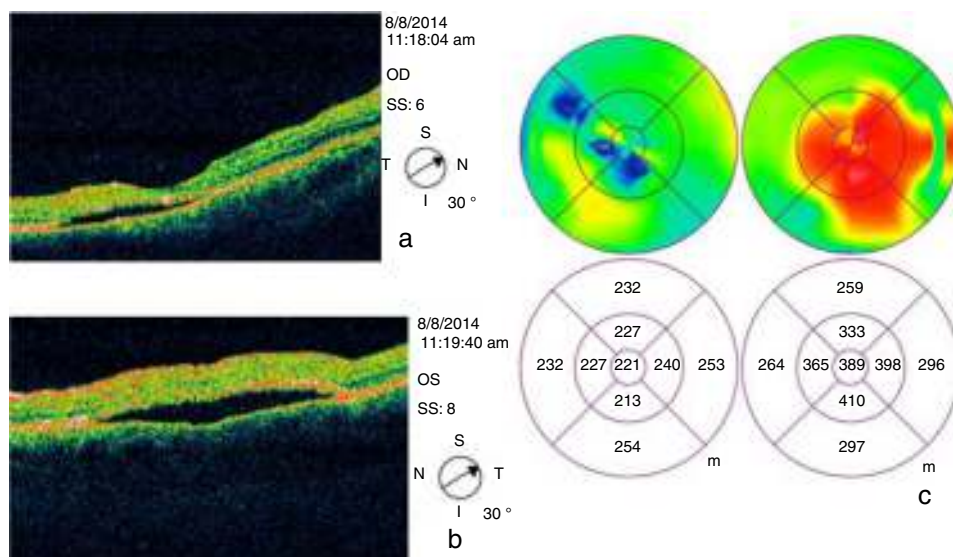


Figura 3 OCT inicial. OCT de dominio temporal que muestra hiporreflectividad subfoveal, con foveosquisis y desprendimiento del EPR en ambos ojos secundarios a la presencia de líquido subretiniano (a y b), principalmente en ojo izquierdo (b), con edema macular en OI como se muestra en el mapa de grosor macular.

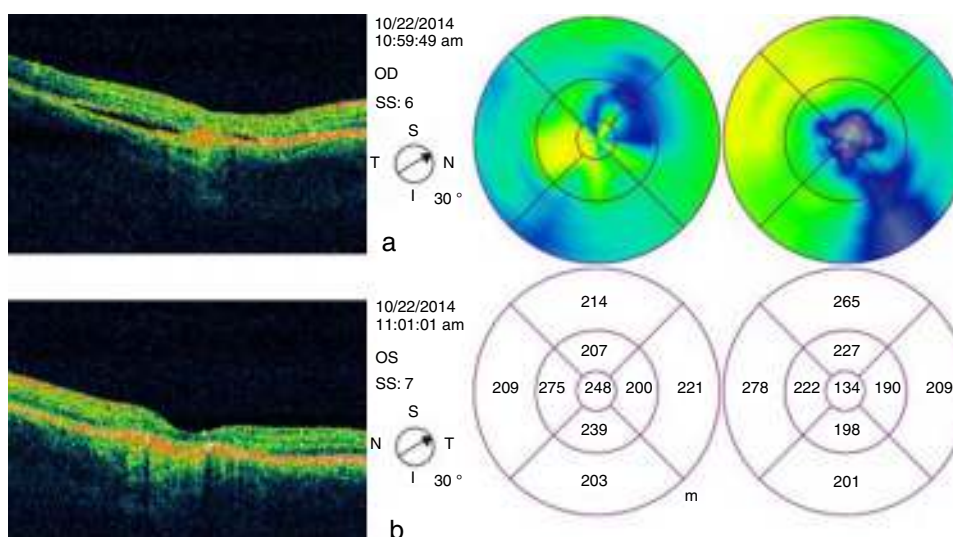


Figura 4 OCT final. OCT de dominio temporal un mes después del tratamiento en OI. (a) Se observa OD con leve disminución espontánea de líquido subretiniano y aumento de cambios atróficos en EPR, (b) OI con remisión de líquido subretiniano y (c) del edema macular.

sin embargo, el desarrollo de neovascularización coroidea puede generar disminución de la agudeza visual⁶ para lo cual se han visto buenos resultados con la terapia fotodinámica con verteporfina como tratamiento único⁸, o acompañada de la inyección intravítrea de triamcinolona⁹, de la foto-coagulación con láser argón¹⁰, o la aplicación intravítrea de antiangiogénicos antifactor de crecimiento endotelial vascular simple^{6,11,12}, o combinado con triamcinolona¹³.

El ranibizumab es un anticuerpo monoclonal, recombinante, humanizado, que neutraliza todas las formas biológicamente activas del factor de crecimiento endotelial vascular, reportado en algunos casos de enfermedad de Best complicada con neovascularización, obteniendo buenos resultados en la regresión de dicha neovascularización⁶.

En el caso de nuestra paciente, se decidió el tratamiento combinado de terapia fotodinámica con inyección intravítrea de ranibizumab, obteniendo una respuesta favorable un mes después de su aplicación.

Conclusiones

La distrofia macular viteliforme o enfermedad de Best es una entidad poco frecuente en nuestro medio; sin embargo, es un diagnóstico que se debe tener en cuenta al abordar a pacientes con cicatrices maculares, así como en neovascularización coroidea, para su diagnóstico y tratamiento oportuno, al igual que el consejo genético correspondiente.

La terapia fotodinámica con aplicación intravítrea de ranibizumab ha demostrado ser una buena opción en el caso de neovascularización coroidea activa, tal como sucedió en el caso presentado.

Existen muy pocos casos de familias mexicanas con enfermedad de Best reportados en la literatura; actualmente, estamos desarrollando el protocolo de estudio en la familia de nuestro caso.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiamiento

No se recibió patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

No existe ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Deutman AF, Hoyng C. Macular dystrophies. En: Ryan SJ, editor. *Retina*. London: Elsevier; 2013. p. 855-64.
2. Regillo C, Holekamp N, Johnson M, et al. Retina and vitreous, section 12. En: American Academy of Ophthalmology editors, editor. *Basic and clinical science course*. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2011-2012. p. 241-2.
3. Iannaccone A, Kerr NC, Kinnick TR, et al. Autosomal recessive Best vitelliform macular dystrophy: Report of a family and management of early-onset neovascular complications. *Arch Ophthalmol*. 2011;129:211-7, <http://dx.doi.org/10.1001/archophthalmol.2010.367>.
4. Zhao L, Grob S, Corey R, et al. A novel compound heterozygous mutation in the BEST1 gene causes autosomal recessive Best vitelliform macular dystrophy. *Eye (Lond) [serial on the Internet]*. 2012; 26: 866-871 [citado 27 Ene 2015 27]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3376281/?report=reader>
5. Kanski JJ, Bowling B. *Oftalmología clínica*. 7.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2012. p. 665.
6. Querques G, Bocco MC, Soubrane G, et al. Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for choroidal neovascularization associated with vitelliform macular dystrophy. *Acta Ophthalmol*. 2008;86:694-5.
7. Andrade RE, Farah ME, Cardillo JA, et al. Optical coherence tomography in choroidal neovascular membrane associated with Best vitelliform dystrophy. *Acta Ophthalmol Scand*. 2002;80:216-8.
8. Andrade RE, Farah ME, Costa RA. Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal choroidal neovascularization in best disease. *Am J Ophthalmol*. 2003;136:1179-81.
9. Nobrega M, Bortolotto C, Farah M. Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone injection for choroidal neovascularization in Best disease. *Can J Ophthalmol*. 2007;42(5):761-2.
10. Andrade RE, Farah ME, Cardillo JA, et al. Optical coherence tomography in choroidal neovascular membrane associated with Best's vitelliform dystrophy. *Acta Ophthalmol Scand*. 2002;80:216-8.
11. Alisa-Victoria K, Jin-Poi T, Shatriah I, et al. Choroidal neovascularization secondary to Best's vitelliform macular dystrophy in two siblings of a Malay family. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:537.
12. Leu J, Schrage NF, Degenring RF. Choroidal neovascularisation secondary to Best's disease in a 13-year-old boy treated by intravitreal bevacizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245:1723-5.
13. Cakir M, Cekic O, Yilmaz OF. Intravitreal bevacizumab and triamcinolone treatment for choroidal neovascularization in Best disease. *J AAPOS*. 2009;13:94-6.