

ENFERMEDAD DE BEST.
REPORTE DE CASO Y
ACTUALIDADES

por

Dr. Guillermo Salcedo Villanueva

Tesis propuesta para la especialidad en

Oftalmología

Universidad Nacional Autónoma de
México

2008

Aprobado por

Dra. Matilde Rubio Lezama
Presidente del Jurado

Medico Adscrito al servicio de Estrabismo

Autorizado por la jefatura de Enseñanza:

_____ Dr. Daniel Ochoa Contreras

Jefe de Enseñanza

Fecha _____ 28 de agosto de 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Universidad Nacional

Autónoma de México

Descripción breve

ENFERMEDAD DE BEST.
REPORTE DE CASO Y
ACTUALIDADES

por Guillermo Salcedo Villanueva

Presidente del comité supervisor: Dra. Matilde Rubio Lezama
Servicio de Estrabismo

La enfermedad de Best o distrofia macular viteliforme se asocia junto con otro grupo de enfermedades (distrofia macular viteliforme del adulto y vitreorretinocoroidopatía autonómica dominante) con mutaciones en la Bestrofina-1 humana (hBest1 o VMD2). Suele mostrar una gran variedad de presentaciones entre los familiares de un mismo árbol genealógico, e incluso asimetría en ambos ojos de un paciente. Un dato característico de la enfermedad de Best es un pico de luz anormal en el EOG (índice de Arden disminuido). Actualmente existen estudios donde el método diagnóstico preferido es por OCT y ERGmf.

A continuación se expone un caso clínico con sus correlaciones por medio de estudios paraclínicos, junto con los conceptos actuales de la enfermedad de Best, su diagnóstico y auxiliares en el diagnóstico, así como manejo de los pacientes.

TABLA DE CONTENIDO

Página 1:.....	Introducción
Página 2:.....	Reporte de caso
Página 9:.....	Discusión
Página 12:.....	Conclusiones
Página 13:.....	Bibliografía

LISTA DE ILUSTRACIONES

<i>Número</i>		
1.	Aspecto fundoscópico, lesión en “huevo estrellado”.	Página 3
2.	Aspecto fundoscópico, lesión atrófica.	Página 4
3.	Angiografía con fluoresceína, ojo derecho.	Página 5
4.	Angiografía con fluoresceína, ojo izquierdo.	Página 6
5.	Imagen por tomografía de coherencia óptica, AO.	Página 6
6.	Ecografía modo B, ojo izquierdo.	Página 7

Introducción

La enfermedad de Best o distrofia macular viteliforme suele mostrar una gran variedad de presentaciones entre los familiares de un mismo árbol genealógico, e incluso asimetría en ambos ojos de un paciente (1, 2). La expresión del fenotipo es tan variable que la mayoría de los casos presentarán un índice de Arden disminuido, sin embargo existen reportes de casos en los cuales este se encuentra normal.

El abordaje tradicional para llegar al diagnóstico en estos pacientes incluye la historia familiar, características fundoscópicas típicas y alteraciones electrofisiológicas, sin embargo existen nuevas modalidades de estudios que apoyan a la clínica para llegar al diagnóstico, como son la tomografía de coherencia óptica (OCT) y el electrorretinograma multifocal (ERGmf) (3).

Reporte de Caso

Presentamos el caso de una paciente de 17 años, proveniente del estado de Veracruz, que ingresa a nuestra institución manifestando un escotoma central en ojo derecho de veinte días de evolución, que inició como metamorfopsias y discromatopsias, y que como único antecedente refiere un cuadro similar en ojo izquierdo tres años atrás, y que en su comunidad fue diagnosticada como una cicatriz macular, sin riesgo a recurrir o suceder en el ojo contralateral. La exploración inicial reveló una capacidad visual de cuenta dedos a 30 y 50 cm en ojos derecho e izquierdo, respectivamente, astigmatismo miópico compuesto en ambos ojos (AO), presión intraocular (PIO) en 12 mmHg AO y segmento anterior con características normales. El fondo de OD mostró una lesión sobre la fóvea, de aproximadamente un diámetro de disco, ligeramente sobreelevada, con cambios del epitelio pigmentado de la retina (EPR) de hiper e hipopigmentación (FIGURA 1), mientras que en OI del mismo modo sobre la fóvea y con un tamaño similar al ojo contralateral se observó una lesión francamente sobreelevada, que creaba tracción sobre la retina sana circundante, hipopigmentada, con probable atrofia del EPR (FIGURA 2).

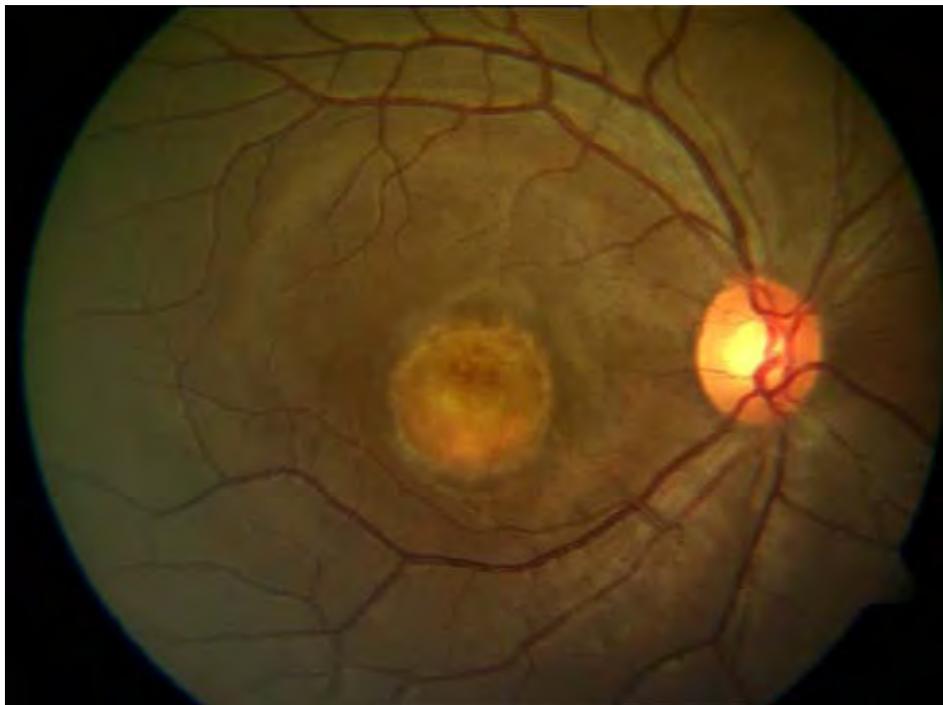


Fig. 1: Fudoscopia de ojo derecho que evidencia lesión macular inferior, que afecta la fovea, sobrelevada, con cambios de color en el tejido subyacente a la retina y acumulo de material “amarillento” dentro de la misma.

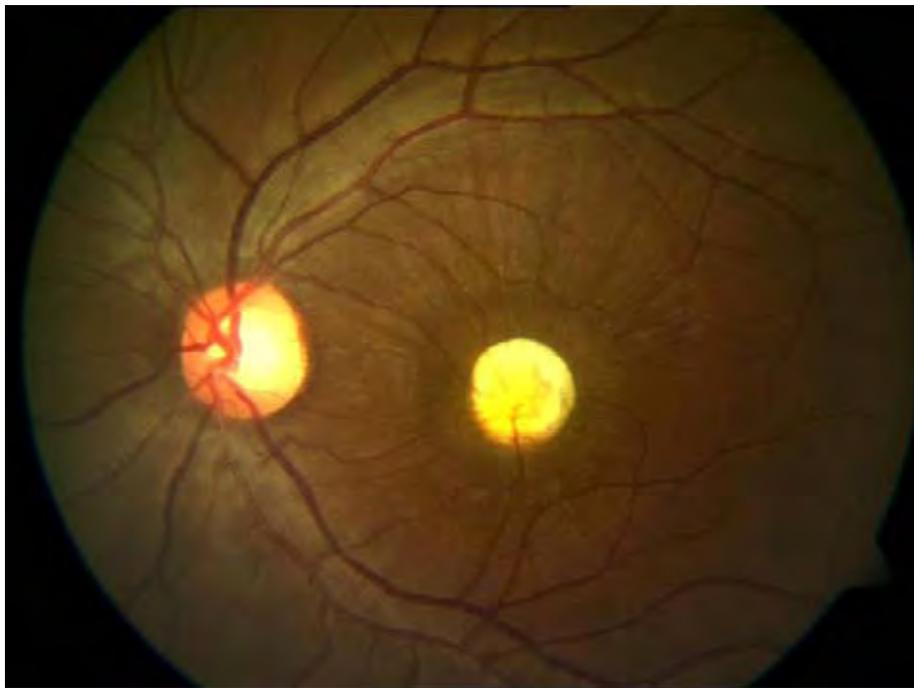


Fig. 2: Fudoscopia de ojo izquierdo con presencia de lesión macular en localización casi idéntica al ojo contralateral, sobreelevada, con franca tracción sobre la retina normal, de aspecto “amarillo-pálido” atrófico.

Al realizar la angiografía con fluoresceína se observó en ambos ojos tinción tisular progresiva en las lesiones, sin fuga de fluoresceína durante el estudio (FIGURAS 3-8).



Fig 3 a 6: Angiografía con fluoresceína de ojo derecho con presencia de tinción tisular en lesión macular.

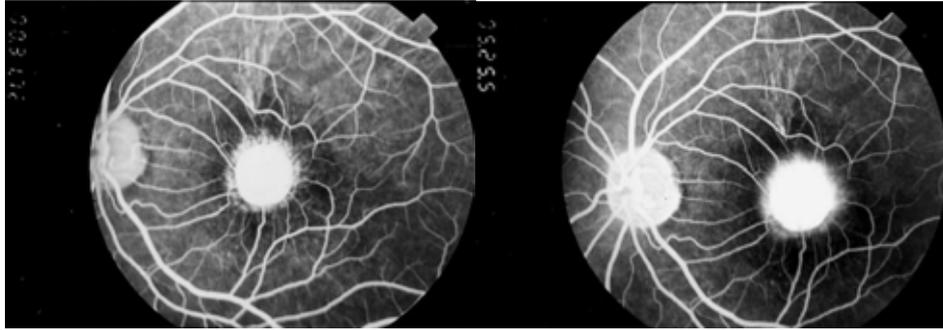


Fig. 7 y 8: Angiografía con fluoresceína de ojo izquierdo donde se observa lesión macular que presenta ligera tinción tisular en los bordes y predominio de defecto en ventana central.

Se obtuvo un grosor macular por medio de tomografía de coherencia óptica (OCT) de $240\mu\text{m}$ y $540\mu\text{m}$, para OD y OI respectivamente, así como la presencia de engrosamiento focal del EPR, principalmente del lado izquierdo (FIGURAS 9 Y 10).

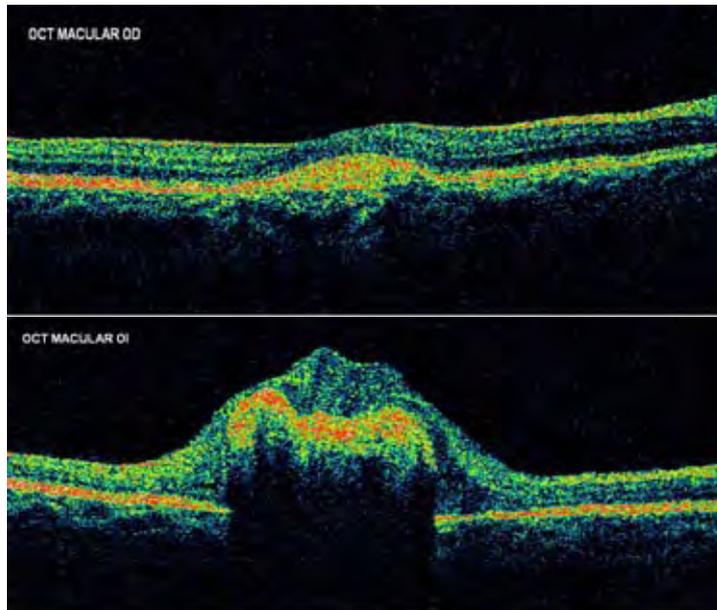


Fig. 9 y 10: Grosor de lesión por OCT: Ojo derecho $240\mu\text{m}$.

Ojo izquierdo $540\mu\text{m}$.

Por medio ecográfico se documento la presencia de la lesión solo en OI, midiendo 1.39 mm, con una reflectividad del 99% (FIGURA 11).



Fig. 11: Ecografía de ojo izquierdo con presencia de lesión sobreelevada en polo posterior con reflectividad alta, sin sombras ecogénicas.

Por último, se obtuvo un registro electroretinográfico (ERG) normal, mientras que el electroculograma (EOG) se caracterizó por presentar un índice de Arden francamente disminuido en ambos ojos, específicamente de 91 y 95 para OD y OI respectivamente (FIGURA 16), con lo cual se integró el diagnóstico de enfermedad de Best.

Se realizó valoración oftalmológica completa en los padres de la paciente sin que ellos presentaran evidencia de alteraciones maculares, y de igual manera fueron valorados por el departamento de electrofisiología, donde no se

documentó ninguna alteración en electroretinograma o electrooculograma. La paciente y su familia fueron referidas al servicio de genética donde se estableció que se trataba de una probable mutación de novo, por lo que se dio asesoramiento genético solo a la paciente afectada.

Discusión

La enfermedad descrita por Franz Best en 1905 y conocida por su epónimo, o distrofia macular viteliforme, se asocia junto con otro grupo de enfermedades (distrofia macular viteliforme del adulto y vitreorretinocoroidopatía autosómica dominante) con mutaciones en la Bestrofina-1 humana (hBest1 o VMD2) (4 - 9).

Un dato característico de la enfermedad de Best es un pico de luz anormal en el EOG. La diferencia entre el pico de luz y el valle de obscuridad en el EOG se conoce como índice de Arden, y generalmente se considera anormal cuando se encuentra por debajo de 1.5 (10). Se cree que el pico de luz se genera a través de un canal de cloro localizado en la membrana basolateral del EP (11 - 13). Se ha propuesto que la luz estimula la liberación de una “substancia LP” (light-peak), probablemente ATP desde la retina neurosensorial, la cual actúa sobre receptores en el EPR elevando los niveles citosólicos de calcio, activando la conductividad de cloro en la membrana basolateral (12, 14)

La expresividad del fenotipo viteliforme es variable en la enfermedad de Best. En contraste a las lesiones viteliformes, que puede o no presentarse, un pico de luz disminuido se observa en casi todos los pacientes. Sin embargo existen varios reportes de casos de mutaciones en el hBest1 con picos de luz

normales, lo cual genera las siguientes preguntas: 1) Si el pico de luz es normal en los pacientes con mutaciones en el hBest1, puede ser que la mutación no afecte la función de los canales de cloro hBest1, o que el pico de luz no se genere por el hBest1. 2) Es posible que el pico de luz disminuido sea una consecuencia secundaria de la enfermedad, y que no esta relacionado en la misma vía fisiopatológica que genera la degeneración macular (15).

De las 25 mutaciones conocidas para hBest1 todas, excepto L567F y T216I producen anomalías en el funcionamiento en los canales de cloro. Las mutaciones que presentan evidencia amplia de ausencia de anomalías en el EPR junto con lesiones viteliformes corresponde a Δ I295 y A243V, mientras que en D312N y E119Q la evidencia no ha sido tan concluyente. Con estos datos se apoya la teoría de que el pico de luz no solo se genera por el hBest1 (15, 16).

Actualmente existen estudios donde el método diagnóstico preferido es por OCT, ya que en etapas tempranas de la enfermedad en la cual la mácula puede tener una apariencia normal por medio de oftalmoscopia, el estudio demuestra cambios anatómicos como la presencia de cavidades subfoveales entre la retina y EPR y la formación de depósitos nodulares en dicho espacio. Se han demostrado también anomalías en el ERGmf correspondientes con las alteraciones documentadas por OCT, específicamente tiempos implícitos prolongados, 3 a 4 milisegundos para N1 y 3 a 6 milisegundos para

P1. Estos retardos en el ERGmf se observaron independientemente de la profundidad de la lesión (17).

Conclusiones

La enfermedad de Best tiene una gran variedad de cuadros clínicos, por lo que el oftalmólogo debe valerse de una serie de estudios además de las pruebas electrofisiológicas estándar, para así poder llegar a un diagnóstico preciso. Actualmente el único procedimiento que hace un diagnóstico certero es la detección de la mutación por medio de estudios moleculares. Es necesario que el medico oftalmólogo conozca las formas de presentación clínicas y paraclínicas, así como sus implicaciones hereditarias, para poder brindar al paciente y su familia un consejo genético adecuado y bien fundamentado.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Gass JDM. A clinicopathologic study of a peculiar foveomacular dystrophy. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1974; 72: 139-156.
- (2) Lisch W. The various stages of vitelliform macular degeneration. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1980; 76: 214-221.
- (3) Glybina IV, Frank RN. Localization of multifocal electroretinogram abnormalities to the lesion site. Findings in a family with Best disease. *Arch Ophthalmol.* 2006; 124: 1593-1600.
- (4) Best F. Ubre eine hereditäre Makulaafektion: Beiträge zur Verebungslehre. *Z Augenheikd.* 1905; 13: 199.
- (5) Petrukhin K, Koisti MJ, Bakall B, et al. Identification of the gene responsible for Best macular dystrophy. *Nat Genet.* 1998; 19: 241-247.
- (6) Marquardt A, Stohr H, Passmore LA, et al. Mutations in a novel gene, VMD2, encoding a protein of unknown properties cause juvenile-onset vitelliform macular dystrophy (Best's disease). *Hum Mol Genet.* 1998; 7: 1517-1525.

(7) Kramer F, White K, Pauleikhoff D, et al. Mutations in the VMD2 gene are associated with juvenile-onset vitelliform macular dystrophy (Best's disease) and adult vitelliform macular dystrophy but not age-related macular degeneration. *Eur J Hum Genet.* 2000; 8: 286-292.

(8) Allikmets R, Seddon JM, Bernstein PS, et al. Evaluation of the Best disease gene in patients with age-related macular degeneration and other maculopathies. *Hum Genet.* 1999; 104: 449-453.

(9) Yardley J, Leroy BP, Hart-Holden N, et al. Mutations of VMD2 splicing regulators cause nanophthalmos and autosomal dominant vitreoretinopathopathy (ADVIRC). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004; 45 (10): 3683-3689.

(10) Arden GB. Alterations in the standing potential of the eye associated with retinal disease. *Trans Ophthalmol Soc UK.* 1962; 82: 63-72.

(11) Gallemore RP, Hughes BA, Miller SS. Retinal pigment epithelial transport mechanisms and their contributions to the electroretinogram. *Prog Retinal Eye Res.* 1997; 16: 509-566.

(12) Gallemore RP, Hughes BA, Miller SS. Light-induced response of the retinal pigment epithelium. In: Marmor MF, Wolfensberger TJ, ed. *The*

Retinal Pigment Epithelium. Oxford, UK: Oxford University Press; 1998: 175-198.

(13) Hughes BA, Gallemore RP, Miller SS. Transport mechanism in the retinal pigment epithelium. In: Marmor MF, Wolfensberger TJ, ed. The Retinal Pigment Epithelium. Oxford, UK: Oxford University Press; 1998: 103-134.

(14) Peterson WM, Meggyesy CF, Yu KF, Miller SS. Extracellular ATP activates calcium signaling, ion, and fluid transport in the retinal pigment epithelium. *J Neurosci.* 1997; 17: 2324-2337.

(15) Yu K, Qu Z, Cui Y, Hartzell HC. Chloride channel activity of the bestrophin mutants associated with mild or late-onset macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48: 4694-4705.

(16) Marmorstein LY, Wu J, McLaughlin P, et al. The LP of the electroretinogram is dependent on voltage-gated calcium channels and antagonized by bestrophin (Best-1). *J Gen Physiol.* 2006; 127: 577-589.

(17) Glybina IV, Frank RN. Localization of multifocal electroretinogram abnormalities to the lesion site. Findings in a family with Best disease. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1593-1600.

