



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA
EN MÉXICO, I.A.P.**

HOSPITAL "DR. LUIS SÁNCHEZ BULNES"

DISTROFIA VITELIFORME DE BEST

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER
EL TÍTULO DE:**

ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGÍA

PRESENTA

DRA. MARÍA GUADALUPE MARTÍNEZ SERRANO.

TUTOR: DR. JUAN MANUEL JIMÉNEZ SIERRA.

AGOSTO DEL 2013



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.

JURADO

Dr. Juan Manuel Jiménez Sierra.

PRESIDENTE

Dra. Cristina Villanueva Mendoza.

SECRETARIO

Dr. Susana Peniche Moreno

VOCAL

DEDICATORIAS

A Dios, por darme la vida y la salud.

A mi papá, por transmitirme el gusto por la oftalmología y enseñarme que debo tratar a los pacientes como si fueran mis familiares siempre actuando con ética y honestidad.

A mi mamá, por darme la vida y haber cuidado de mi en la infancia. Gracias por tus sabios consejos en la adolescencia y por haberme dado fortaleza durante los años de la carrera.

A mi hermano, mi más grande admiración por ser valiente y luchador ante la los obstáculos de la vida.

Al Dr. Juan Manuel Jiménez Sierra por su amplia dedicación a la enseñanza de la Oftalmología y por haberme apoyado y asesorado en la realización de ésta tesis.

A la Dra. Cristina Villanueva Mendoza y el Dr. Juan Carlos Zenteno por enriquecer con sus conocimientos el campo de la Oftalmología.

A las Dras. Vianney Cortés y Verónica Giordano por su amistad, sencillez disponibilidad para compartir momentos agradables dentro y fuera del Hospital.

A todos mis amigos pero en especial a Lorena y Lis por estar dispuestas a escucharme y apoyarme en momentos difíciles.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
EMBRIOLOGÍA DE LA RETINA	6
ORGANIZACIÓN DE LA RETINA	9
ESTUDIOS DE GABINETE EN EL ESTUDIO DE ENFERMEDADES RETINIANAS	15
CLASIFICACIÓN DE DISTROFIAS RETINIANAS	18
DISTROFIA VITELIFORME DE BEST	20
PRESENTACIÓN DE CASO	30
DISCUSIÓN	42
CONCLUSIÓN	46
BIBLIOGRAFÍA	47

INTRODUCCIÓN

El 80% de las entradas sensoriales en seres humanos se produce a través de la retina, implicando en su procesamiento cerca del 30% del encéfalo humano, lo que hace que el estudio de la retina sea interesante¹.

La retina es una estructura fácilmente observable del Sistema Nervioso Central y el único lugar del cuerpo donde las arterias se hacen visibles, convirtiéndose en “la ventana del organismo”.

En la mácula se encuentra la zona retiniana de mejor visión para los humanos por lo que es necesaria su normalidad tanto anatómica como funcional para mantener una buena agudeza visual.

Debido a su gran complejidad estructural y funcional, la retina requiere de la función coordinada de genes para lograr una formación embriológica adecuada y una función eficiente en la vida posnatal.

En conjunto, las distrofias retinianas son un amplio grupo de trastornos retinianos fenotípica y genéticamente heterogéneos representando la forma más frecuente de discapacidad visual hereditaria.

El proyecto del genoma humano iniciado a finales de la década de 1980, ha determinado la secuencia de nucleótidos (3 mil millones de nucleótidos) facilitando el aislamiento de los genes responsables de las distrofias retinianas².

El diagnóstico molecular cada vez se encuentra más disponible en centros especializados teniendo un gran impacto en el diagnóstico y consejo genético de las enfermedades retinianas³.

EMBRIOLOGÍA DE LA RETINA

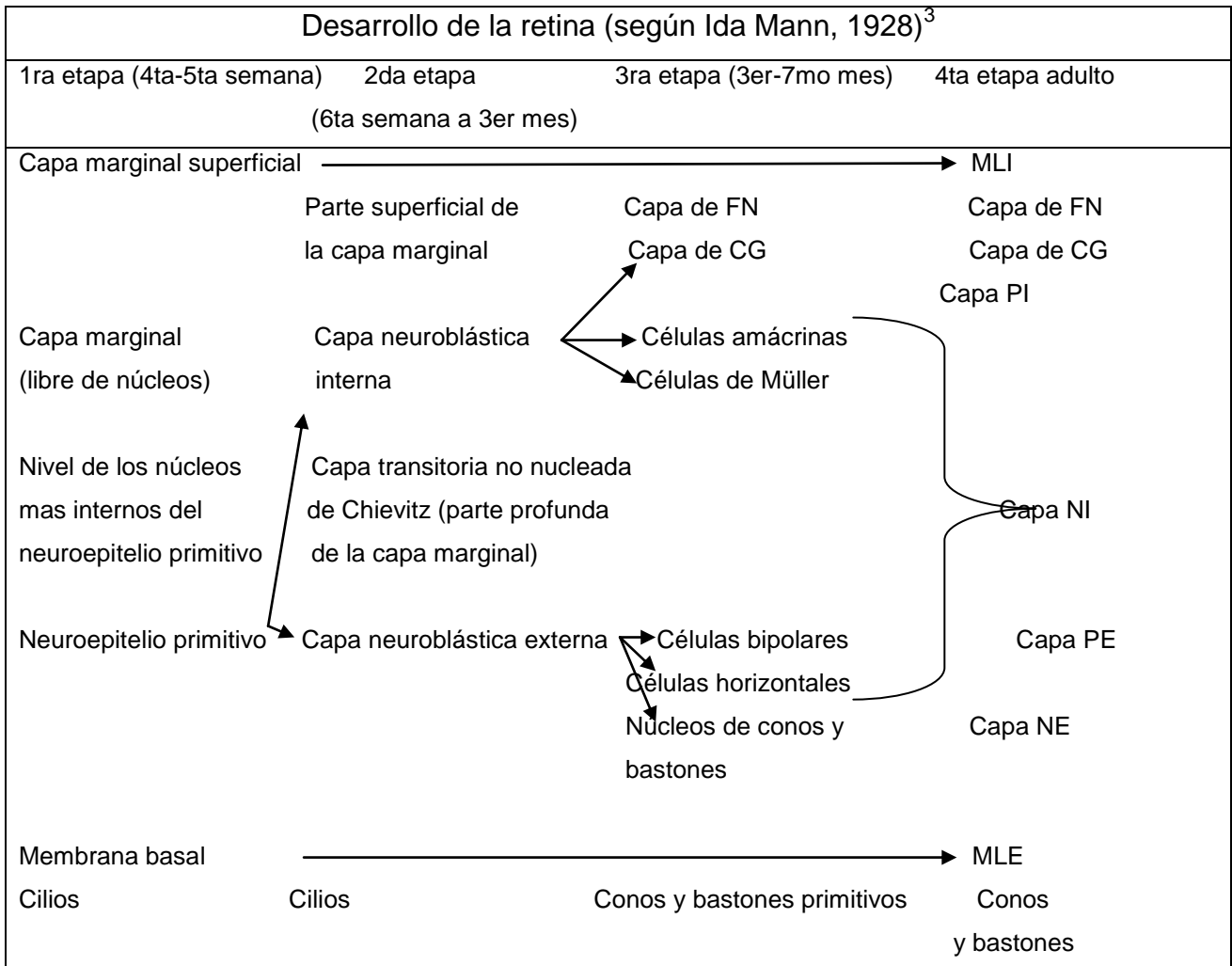
La placa neural, que deriva del ectodermo, es el precursor embrionario de la retina. A medida que se forma la placa neural, diferentes regiones de la misma están predeterminadas para constituir partes individualizadas del Sistema Nervioso Central entre las que se encuentran los elementos neuronales del ojo².

En los seres humanos los primeros esbozos de los ojos en desarrollo aparecen sobre la tercera semana de gestación (estadio de 2.6 mm), cuando el encéfalo se encuentra aún en fase de tres vesículas. Sobre los pliegues neurales transversales se forman las vesículas ópticas. Las paredes externa e inferior de la vesícula se invaginan y descansan sobre las paredes superior y posterior formando una copa bilaminar: la copa óptica. La división celular en la pared externa de la copa óptica crea una capa simple de células en las que empiezan aparecer gránulos de pigmento. Al final de la octava semana del desarrollo intrauterino (estadio de 30 mm) puede identificarse el epitelio pigmentario de la retina como una capa simple de células. Hacia el estadio de 12 mm, a partir de la capa interna de la copa óptica 2 capas nucleares: *neuroblástica interna* y *neuroblástica externa*. Estas capas son separadas por una banda acelular llamada capa fibrilar transitoria de Chievitz³. El desarrollo se extiende en dirección radial a través de la copa óptica y las dos capas neuroblásticas se desarrollan hasta el ecuador.

Así pues, el desarrollo de la retina es un proceso complejo que se divide en cuatro etapas (Tabla 1)

- 1.- Diferenciación en zonas (4-10 mm, 20 a 32 días)
- 2.- Diferenciación en capas transitorias (10 a 68 mm, final de la quinta semana a finales del tercer mes)
- 3.- Emigración y diferenciación de las células (tercero a séptimo mes)
- 4.- Organización final de las capas (del séptimo mes al primero después del nacimiento)

Tabla 1



MLI: membrana limitante interna, CG: células ganglionares, FN: fibras nerviosas, PI: plexiforme interna, MLE: membrana limitante externa, NE: nuclear externa, NI: nuclear interna, PE: plexiforme externa

El factor de crecimiento transformante alfa, los factores de crecimiento de los fibroblastos ácido y básico así como los factores de crecimiento epidérmico estimulan la proliferación de células progenitoras retinianas en cultivo. Los factores de crecimiento regulan la proliferación celular a través de cascadas de señalización intracelular que ejercen influencia sobre sistema de control del ciclo celular¹.

La proliferación finaliza primero en la retina central y después en zonas más periféricas. Las primeras células en abandonar el ciclo celular son las células ganglionares, los conos, las células horizontales y algunas amácrinas. A continuación se forman los bastones siendo las células bipolares las últimas en diferenciarse.

En los seres humanos, las células ganglionares y las horizontales, la mayoría de los conos y las células amácrinas están presentes al nacimiento; sin embargo algunos bastones de la retina periférica, algunas células de Müller y conos continúan su diferenciación hasta el tercer mes de vida posnatal.

La capa de células ganglionares aparece como resultado de la capa plexiforme interna. La capa plexiforme externa se forma durante el cuarto mes de gestación, a continuación las células situadas entre ambas capas se consolidan para formar la capa nuclear interna, eliminándose la capa transitoria de Chievitz, excepto un pequeño resto que permanece a nivel de la mácula la cual va a desaparecer con la madurez macular no dejando ningún remanente identificable en la vida adulta.

Existen indicios histológicos de desarrollo de la fovea entre la undécima y duodécima semana de vida embrionaria sobre la cara temporal del disco óptico⁴. En los estadios iniciales del desarrollo, la región macular se encuentra elevada sobre la superficie de la retina debido a la acumulación de células ganglionares a este nivel. Hacia el 6to mes de gestación hay mas de 9 hileras de células ganglionares a nivel macular; ésta región comienza a adelgazarse y tanto las células ganglionares como otros tipos celulares de la retina interna comienzan a desplazarse centrífugamente provocándose una depresión en el centro de la mácula constituyéndose la fovea.

La distribución celular en el espesor de la retina no es simétrica. En los seres humanos, la retina presenta un índice de crecimiento de 1.8 desde el nacimiento hasta los 6 años¹, debido en gran medida al aumento de la retina periférica, lo que provoca un descenso relativo en la densidad celular en ésta zona. La densidad de conos y células ganglionares es también mayor incluso antes del nacimiento en la retina nasal y temporal.

Al momento del nacimiento la densidad de conos en la fovea es tan solo el 20% de la del adulto, la cual se alcanza a los 4-5 años de edad como consecuencia de una migración centrípeta de conos hacia la fovea¹. Por otro lado el área foveal disminuye durante el desarrollo contribuyendo a un incremento en la densidad de conos.

La apoptosis (muerte celular programada) es acontecimiento importante durante el desarrollo de la mayoría de los tejidos, incluida la retina. Alrededor del 70% de las células ganglionares mueren durante el desarrollo de la retina. No esta claro cómo se produce una fovea sin bastones no habiendo evidencia de apoptosis selectiva dentro de ella¹.

ORGANIZACIÓN DE LA RETINA

En general, la organización del sistema visual es similar al de otros sistemas sensoriales del cuerpo. Todos ellos poseen receptores que hacen converger la información hacia el encéfalo a través de la sinapsis neuronal.

ORGANIZACIÓN HISTOLÓGICA

Desde el punto de vista histológico la retina se divide en dos partes:

- A) Epitelio pigmentario de retina
- B) Neuroretina

Antes de continuar la descripción histológica es importante recalcar que en el estudio anatómico e histológico, se llama interno a lo que está más cerca del centro del ojo por lo tanto la neuroretina se encuentra interna respecto al epitelio pigmentario.

EPITELIO PIGMENTARIO DE RETINA (EPR)

Es una monocapa de células epiteliales cuboideas ordenadas de forma hexagonal.

En la papila óptica, el EPR se hace más delgado y termina poco antes de que lo haga la membrana de Bruch, en su periferia se continua con el epitelio pigmentario del cuerpo ciliar. Existen alrededor de 3.5 millones de éstas células en el ojo humano, siendo su densidad celular de 5, 000 células/mm² en la fóvea la cual se reduce a 2, 000 células/mm² en la periferia¹.

Dichas células presentan diferentes características de acuerdo a su localización: en la fóvea la forma y tamaño son homogéneos y miden alrededor de 14 μ m de diámetro; hacia el ecuador se hacen más grandes y delgadas, mientras que en la periferia pierden constancia en su tamaño. Su cara basal tiene estrecha relación con la membrana de Bruch mientras que en su superficie apical presentan microvellosidades de 5 a 7 μ m de longitud que se extienden hacia los segmentos externos de los foto eceptores. Dato curioso, es que estas microvellosidades parecen aislar completamente los segmentos externos de los conos de los pertenecientes a los bastones. El citoplasma de las células del EPR está cargado de melanina, siendo mayor en las células situadas en el ecuador y

a nivel macular. Las superficies laterales de células adyacentes están unidas mediante zónulas ocludens. Estos complejos de unión forman la barrera hematoretiniana externa.

NEURORETINA

Es la capa mas interna del globo ocular y está constituida por 9 capas histológicas las cuales se describirán a detalle a continuación.

Fotoreceptores (FR)

Son células especializadas que convierten la luz en señales nerviosas mediante la fototransducción. Existen dos tipos fundamentales de fotoreceptores: *los conos* y *bastones*. Ambos están formados por un cuerpo celular, un segmento externo (SE) y otro interno (SI) y una fibra interna. El segmento externo está formado por discos superpuestos rodeados por una membrana, mientras que en el segmento interno se identifican 2 estructuras:

- Elipsoide: constituida por múltiples mitocondrias
- Mioide: es rico en glucógeno y ribosomas .

Tanto el segmento externo como interno se sitúan entre el EPR y la membrana limitante externa. Los segmentos internos sintetizan los componentes necesarios para la renovación de los segmentos externos y sus mitocondrias proporcionan la energía necesaria para la fototransducción.

A pesar de ser células especializadas, existen diferencias entre los conos y los bastones:

- 1.- Membrana de los discos de los SE: en los conos es continua y mientras que en los bastones es discontinua.
- 2.- Densidad
- 3.- Función principal
- 4.- Rodopsinas

Conos

En cada ojo humano existen 6 millones de conos⁴. Son los encargados de la visión fina y al color. Existen tres tipos de opsinas sensibles a las tres regiones distintas del espectro luminosos siendo su máxima absorción en 420 nm (conos azules), 531 nm (conos verdes)

y 588 nm (rojo). Se estima que el 50%- 54% de los conos de la retina son sensibles al verde, 33-35% sensibles al rojo y 10-15% al azul¹. Los conos sensibles a la luz roja y verde predominan en la foveola no existiendo conos sensibles a longitudes de onda corta en ésta región.

Bastones

En cada ojo humano existen 120 millones de bastones⁴. Se encargan de la visión nocturna y todos contienen la misma rodopsina. La rodopsina consta de una parte proteica (opsina) y un cromóforo (11 cis retinal). Su densidad máxima se alcanza alrededor de 20° de la foveola donde alcanzan una densidad máxima de 160,000 bastones/mm².¹

Membrana limitante externa (MLE)

Forma una barrera entre la neuroretina y el complejo formado por el EPR y los SE/SI de los fotorreceptores. Está formada por las uniones de las células de Müller con el sector interno de los fotorreceptores.

Capa nuclear externa (NE)

En ella se encuentran los cuerpos celulares de los fotorreceptores. Alcanza su máximo grosor en la región foveal donde mide 50 μ m conteniendo alrededor de 10 hileras de núcleos de conos haciéndose más delgada hacia la periferia. En el límite nasal del disco óptico es tan gruesa como en la región foveal mientras que en el lado temporal contiene solo 4 hileras de núcleos.

Capa plexiforme externa (PE)

En ella hacen sinapsis los fotorreceptores con las células bipolares y horizontales. En la región macular esta capa se encuentra en forma radiada teniendo como centro la foveola y se denomina *Capa de Henle*.

Capa nuclear interna (NI)

Contiene 4 tipos de células: horizontales, bipolares, amácrinas y células de Müller. Las primeras se localizan en la parte distal de ésta capa mientras que las células amácrinas están distribuidas en la parte proximal. Los núcleos de las células bipolares y células de Müller ocupan las partes medias.

Capa plexiforme interna (PI)

Las células bipolares, amácrinas y ganglionares establecen sus conexiones en ésta capa. Su grosor varía entre 18-36 μm y está ausente en el centro de la foveola.

Capa de células ganglionares (CCG)

Se encuentran los núcleos de las células ganglionares. Su grosor es máximo en la región macular donde mide 60-80 μm y contiene 8-10 hileras de núcleos. Al igual que sucede con los fotorreceptores, la densidad de células ganglionares es mayor en la retina central que en la periférica.

Capa de fibras nerviosas(CFN)

En ésta capa convergen los axones de las células ganglionares, los cuales formarán el nervio óptico. No existe en la fovea ni en la ora serrata.

Membrana limitante interna (MLI)

Es la capa mas interna de la neuroretina, separando ésta del vítreo. Está formada por las partes internas de las células de Müller y de los astrocitos.

ORGANIZACIÓN ANATÓMICA

Como ya se ha comentado la retina comprende una porción neurosensorial y EPR, extendiéndose desde el nervio óptico hasta la ora serrata donde se continua con el epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar. La ora serrata mide 2.1 mm en su lado temporal y 0.7-0.8 mm en su lado nasal. La retina por sí sola es un tejido transparente cuyo máximo grosor se encuentra alrededor del nervio óptico donde llega a medir 0.56 mm y disminuye a 0.18 en el ecuador, llegando a medir 0.1 mm en la ora serrata¹.

Para el estudio de la localización anatómica de los procesos patológicos que afectan a la retina, ésta se divide en :

- retina periférica (periferia cercana, media o ecuador, periferia lejana y extrema periferia)
- retina central.

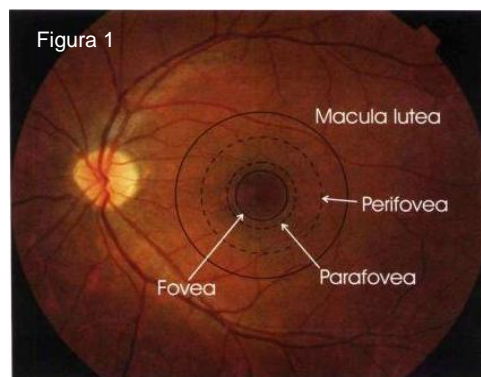
La periferia cercana mide 1.5 mm de ancho mientras que el ecuador 3mm, la periferia lejana se extiende desde el ecuador hasta la ora serrata siendo variable su ancho

dependiendo de factores como el tamaño del globo ocular y el defecto refractivo. El diámetro promedio del ojo es 72mm en el ecuador y 60 mm en la ora serrata².

La retina central corresponde a la mácula, zona ubicada entre las arcadas vasculares temporales principales y cuyo diámetro es de 5.5 mm. Se encuentra situada a 4mm temporal y 0.8 mm inferior a la papila óptica⁶. Como ya ha sido mencionado, contiene una mayor concentración de conos y en la capa de fibras nerviosas se encuentra gran cantidad de pigmento xantófilo que absorbe longitudes de onda cortas contribuyendo a la protección celular de la misma. Es en la mácula donde la coriocapilar adopta un patrón de circulación lobular contrastando con el patrón triangular de la periferia. En la tabla 2 se describe la terminología de la mácula⁶, ejemplificándose en la figura1.

Tabla 2

TERMINO	DEFINICION HISTOLÓGICA	OBSERVACIÓN
Fóvea	Depresión en la superficie interna de la retina. Solo existen conos (120, 000mm ²)	Mide 1.5 mm de diámetro
Foveola	Es el área central de la fóvea. No hay capa nuclear interna ni capa de células ganglionares. Carece de capilares.	Mide 0.35mm de diámetro.
Umbo	Sólo existe una lámina basal, células de Müller y conos.	Punto luminoso en la exploración (en retina sana). La alineación de los fotorreceptores con la luz entrante es perfecta-
Parafovea	Las capa de células ganglionares, nuclear interna y de Henle son mas gruesas.	Anillo de 0.5 mm de diámetro
Perifovea	-	Límite mas externo de la parafovea hasta el límite externo de la mácula. Anillo de 1.5 mm de ancho que rodea la parafovea



Irrigación

La *parte interna de la retina* recibe su aporte de nutrientes a través de la *arteria central de la retina*, rama de la arteria oftálmica, primera división de la arteria carótida interna, mientras que la *parte externa* lo hace de la *circulación coroidea*. Los vasos retinianos se encuentran sobre la capa de fibras nerviosas mientras que los capilares llegan hasta la capa nuclear interna. En cerca del 20% de las personas el haz papilomacular recibe irrigación de una arteria proveniente de la circulación coroidea llamada arteria cilioretiniana². Por su parte el drenaje venoso se realiza a través de las *venas vorticosas* hacia la *vena oftálmica superior*.

ORGANIZACIÓN FUNCIONAL

Como se mencionó previamente la retina tiene funciones de fototransducción (SE de los FR) y propagación de impulsos hacia el nervio óptico. Sin embargo, tanto los FR como los capilares de la coroides dependen del EPR para su supervivencia⁵.

Las células del epiteliales pigmentarias retinianas actúan como células de apoyo para los FR. Entre estas funciones se encuentran:

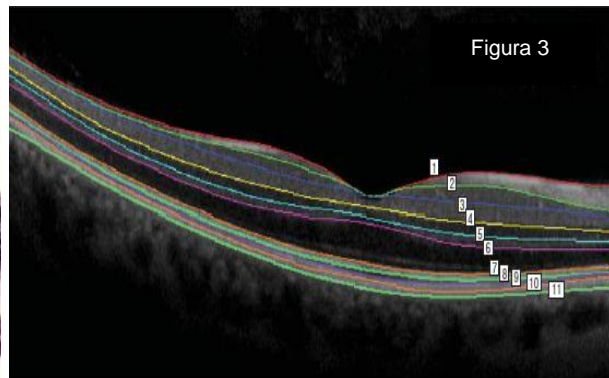
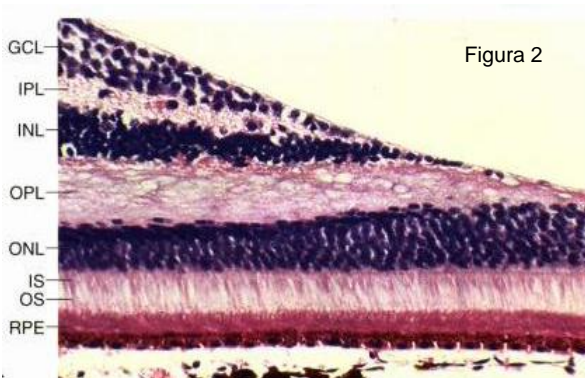
- 1.- Renovación de los SE de los FR: ésta sucede durante el día en los bastones y durante la noche en los conos.
- 2.- Metabolismo retinoide y ciclo visual: participa en la absorción, almacenamiento y metabolismo de la vitamina A y compuestos relacionados denominados retinoides. Se sabe que la fotorrecepción implica el blanqueamiento de los pigmentos visuales y que el EPR es necesario para la regeneración de los mismos.
- 3.- Barrera hematoretiniana externa
- 4.- Mantenimiento del espacio subretiniano: al localizarse entre la coriocapilar y los FR, el EPR controla el intercambio de nutrientes y metabolitos solubles en agua entre ambas estructuras debido a las uniones estrechas que en el existen.

ESTUDIOS DE GABINETE EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES RETINIANAS

Son varios los estudios auxiliares que apoyan al oftalmólogo en el diagnóstico de la patología retiniana, como lo son la angiografía con fluoresceína, pruebas de visión al color y sensibilidad al contraste. Sin embargo solo se hablará de los que tienen significado en la patología en estudio, es decir, la Distrofia Viteliforme de Best.

ESTRUCTURALES

Tomografía de coherencia óptica (OCT): es un estudio de imagen no invasivo que provee imágenes de alta resolución, análogo a un corte histológico como se muestra en la figuras 2 y 3.



Corte histológico. GCL: capa de células ganglionares, IPL: capa plexiforme interna, INL: capa nuclear interna, OPL: capa plexiforme externa, ONL: capa nuclear externa, IS: segmentos internos, OS: segmentos externos, RPE: epitelio pigmentario de retina.⁶

Tomografía de coherencia óptica: 1 Membrana limitante interna, 2-3 capa de células ganglionares, 3-4 plexiforme interna, 4-5 nuclear interna, 5-6 plexiforme externa, 6-7 nuclear externa, 7 membrana limitante externa. 7-8 sección mitocondrial de los segmentos internos. 8 segmentos internos, 9 segmentos externos, 10 superficie interna del EPR, 11 EPR y membrana de Bruch.⁷

Su principio óptico se basa en la interferometría de baja coherencia midiendo la reflectividad óptica⁶.

Los tejidos con mayor reflectividad como el EPR presentan colores calientes mientras que las menos densas como el vítreo, líquido subretiniano se presentan en colores negros⁶. Las imágenes obtenidas a través de la tomografía de coherencia óptica se han clasificado como de dominio espectral y de dominio temporal.

A continuación se detallan diferencias entre ambas modalidades:

	Tiempo (segundos)	Resolución
Dominio espectral	0.072	18, 000 a 400, 000
Dominio temporal	1.23	400

FUNCIONALES

Electroretinograma (ERG): es el registro de la actividad eléctrica de la retina ante un estímulo luminoso. Para la realización de la prueba se requiere dilatación pupilar. En la oscuridad existe a nivel de los bastones una salida continua de sodio en el segmento interno y entrada del mismo por el segmento externo. Cuando llega el fotón a la rodopsina localizada en los discos de los SE se produce una serie de cambios químicos que separan a la rodopsina en dos porciones: la proteína opsina y el transretinal (derivado de la vitamina A). Cuando el fotón activa a la rodopsina se libera el calcio acumulado en los discos bloqueándose la entrada de sodio en el SE y al mismo tiempo continua la salida del mismo por el segmento interno lo cual lleva a la célula fotorreceptora a un estado de *hiperpolarización*. Esta respuesta se registra a nivel de un electrodo que se coloca a nivel corneal. Dicha respuesta está representada en la *onda a (positiva)* del electroretinograma. La hiperpolarización de los FR modifica la liberación de los mediadores químicos a nivel de la siguiente sinapsis produciendo *despolarización de las células bipolares*, lo cual se registra como la *onda b (positiva)* en el electroretinograma.

Por su parte, las *células de Müller* absorben potasio lo que provoca pequeñas deflexiones en la rama ascendente de la onda b (*potenciales oscilatorios*). A la respuesta exclusiva de conos se le denomina respuesta fotópica mientras que la de los bastones se le llama escotópica².

Cuando el ojo se adapta a la obscuridad y posteriormente se estimula con flash intenso habrá respuesta simultánea de conos y bastones, lo que se le conoce como respuesta mesópica. Es importante recalcar que este estudio no es una prueba de agudeza visual, sino de función retiniana.

Electroretinograma por patrones reversibles (PERG): valora la respuesta de células ganglionares por lo que es útil en el estudio de patología de nervio óptico, por ejemplo: glaucoma².

Electroretinograma multifocal (ERGM): registra la actividad eléctrica de múltiples puntos de la retina del área macular sin separar respuesta de conos y bastones².

Electrooculograma (EOG): es un estudio complementario del electroretinograma. Su utilidad radica en que aporta información sobre la función de FR, espacio subretiniano y EPR. Este estudio se realiza bajo dilatación pupilar. Su respuesta se basa en lo siguiente: al prender la luz después de la obscuridad, se genera un potencial corneal negativo generado por una hiperpolarización retrasada de la membrana basal del EPR en respuesta a la disminución de potasio subretiniano inducida por la luz. Esta respuesta se llama oscilación rápida y es seguida por un pico de luz con potencial corneal positivo llamado oscilación lenta, generado por el incremento de la conductancia de cloro de la membrana basal del EPR la cual es despolarizada. Si después de la adaptación a la luz se apaga la luz, los movimientos de iones van en la dirección opuesta con potenciales invertidos².

La amplitud de este potencial se altera por cambios en la iluminación retiniana. Arden y Forjas notaron que la información mas valiosa no era la amplitud absoluta del potencial, sino la comparación de las amplitudes bajo adaptación a la luz y bajo adaptación a la obscuridad. El *índice de Arden* es el máximo del voltaje del pico de luz, entre el mínimo voltaje en el canal de oscuridad. Un EOG normal tiene que ser al menos 1.7 veces mayor durante la iluminación que en oscuridad. El valor normal es de >1.8, subnormal entre 1.65 y 1.8 mientras que menor a 1.65 es anormal².

El EOG por lo general es anormal en cualquier condición en donde el ERG sea anormal, sin embargo un EOG anormal con ERG normal es característico de la Distrofia Viteliforme de Best².

DISTROFIAS RETINIANAS

Las distrofias son padecimientos hereditarios por lo general no congénitos, bilaterales, simétricos o asimétricos y progresivos⁶. La Academia Americana de Oftalmología divide las distrofias retinianas según la capa y zona afectada (Tabla 3).

Tabla 3

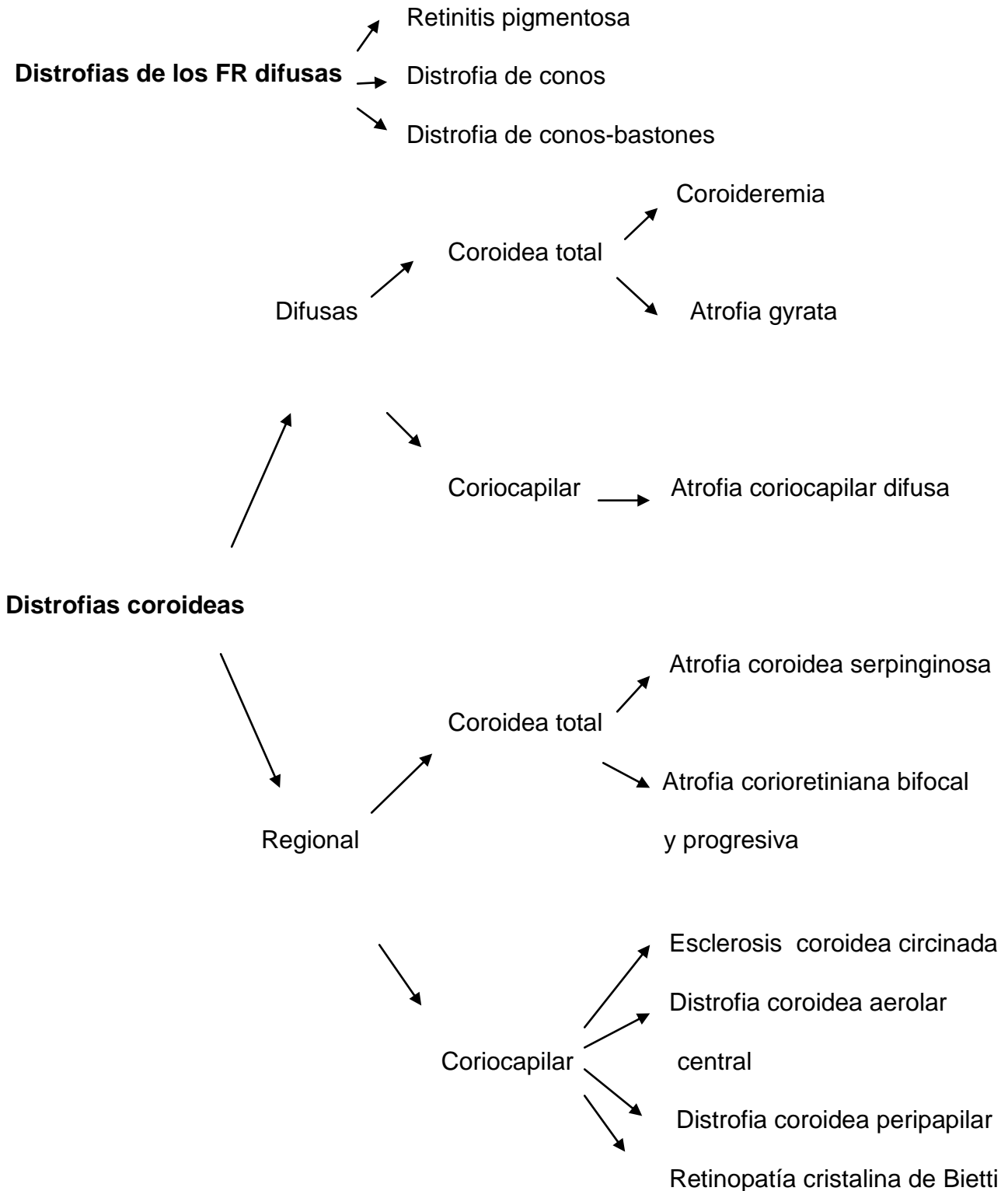
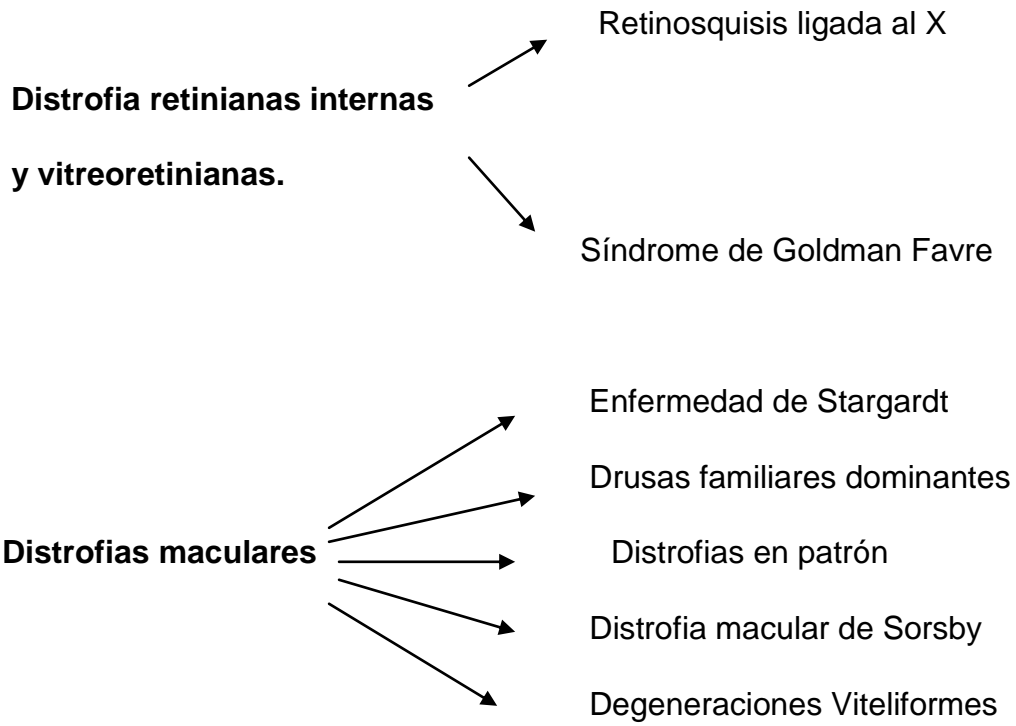


Tabla 3. Continuación



DISTROFIA VITELIFORME DE BEST

En 1905, el oftalmólogo alemán Frederich Best reportó una maculopatía hereditaria en 8 miembros de una familia⁸.

Afecta tanto a hombres como a mujeres ya que se hereda con patrón autosómico dominante.

El gen responsable es el *BEST1* el cual fue identificado en 1998 y designado originalmente como VMD2^{9,10}.

Petrukhin⁹ y Marquardt¹⁰ examinaron la distribución del gen *BEST1* en ARNm en seres humanos. El primero encontrando su expresión tanto en retina como en EPR y otros tejidos como cerebro, médula espinal y testículos.

El gen *BEST1* se localiza en la región 12 del brazo largo del cromosoma 13¹¹.

Contiene 12 exones¹¹, de los cuales 10 codifican para proteínas, la bestrofina es una de ellas siendo la responsable de la patogenia de la Distrofia Viteliforme de Best.

La bestrofina está constituida por 585 aminoácidos y no es única del ser humano, sino que ha sido encontrada en todo el reino animal, tanto en genomas eucariotas como procariontas¹². Su estructura se representa en las figuras 4 y 5.

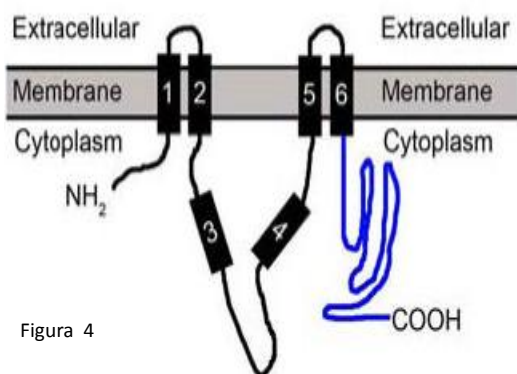


Figura 4

La bestrofina es una proteína de membrana con 4-6 potencias transmembrana que abarca α -hélices

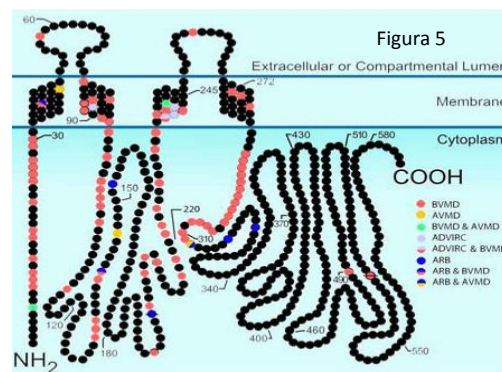


Figura 5

La bestrofina está compuesta de 585 aminoácidos. Varias enfermedades pueden resultar de la alteración en la misma. los distintos colores ejemplifican algunas de ellas

Las bestrofinas se encuentran en la membrana basolateral del EPR y varias son sus funciones.

Funciones de la bestrofina en la retina humana

A.- *Generación del pico de luz*: el pico de luz es producido por la activación del canal de cloro dependiente de calcio localizado en la membrana basolateral del EPR. En la figura 6 se muestra la generación del pico de luz ¹².

Figura 6

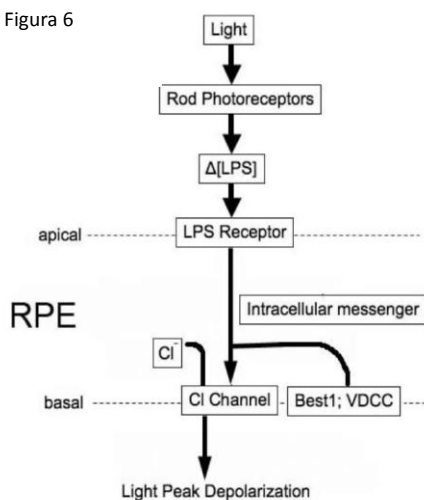


Diagrama de la generación del pico de luz. La activación de los bastones por la luz provoca una alteración la concentración de la "sustancia de pico de luz" (LPS) en el espacio subretiniano. Se desconoce el origen de la misma pero algunos estudios apoyan que es producida por los FR. Este cambio es detectado por los receptores de la sustancia de pico de luz localizados en la membrana apical del EPR. Estos receptores inician una señal intracelular mediada por *BEST1* lo cual aumenta la conductancia de los canales de cloro despolarizando las células del EPR.

B.- *Fagocitosis*: análisis histopatológicos revelan acumulación de un pigmento amarillo a nivel del EPR llamado "lipofusina". El principal componente fluorescente de la lipofusina es el AE2 (N-retinilidene-N-retinylethanolamine) el cual es el metabolito del retinal. Se ha documentado que la acumulación del AE2 promueve la apoptosis del EPR alterando su función de fagocitosis ¹³. (Figura 7)

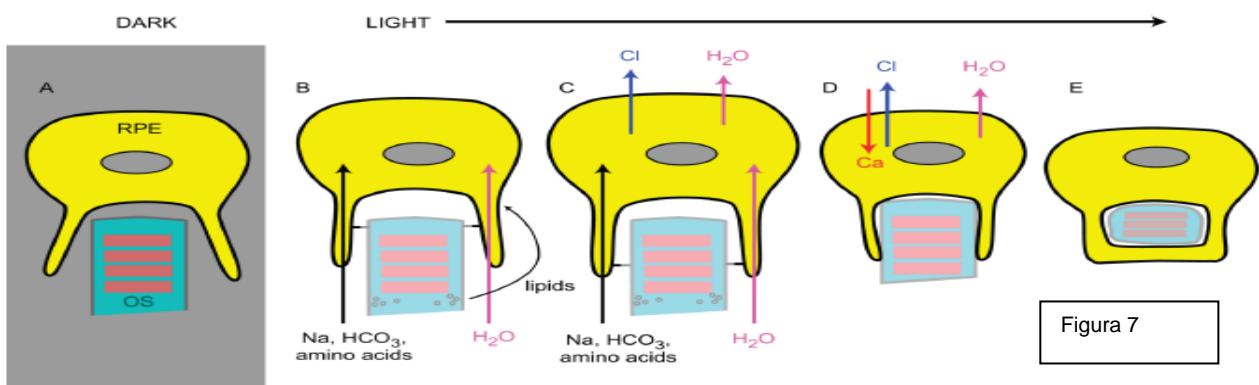
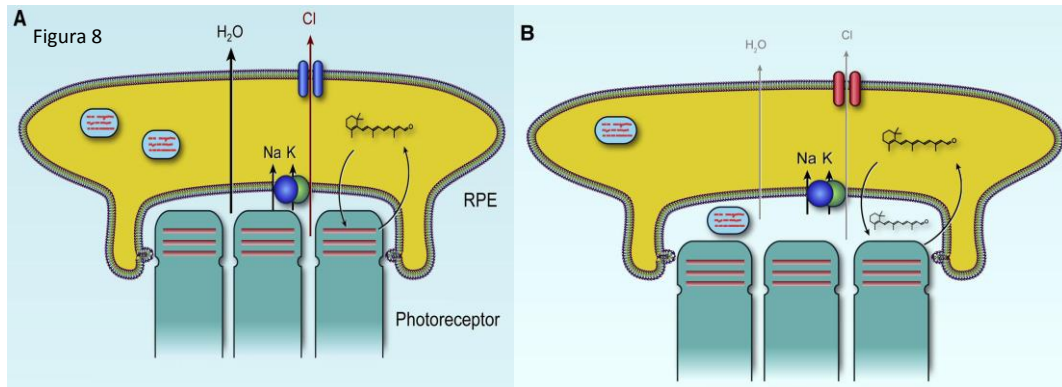


Figura 7

Modelo de la bestrofina como canal de cloro regulador de volumen y fagocitosis de segmentos externos de los FR. A) En la oscuridad los FR y el EPR no se encuentran en interacción. B) Con la luz una gran cantidad de osmolitos como glutamato, aspartato y glicina se acumulan en el espacio extracelular y posteriormente se transportan en el RPE el cual absorbe agua. C) Entra agua al EPR. Las células edematosas activan a la bestrofina. D) La apertura de los canales de cloro causan flujo de salida ocasionando que las células presenten una disminución reguladora de volumen reduciendo su tamaño. E) Fagocitosis de los segmentos externos.

c) Regulación de iones: los canales de cloro son activados por la hipoosmolaridad e inhibidos por la hiperosmolaridad ¹⁴ (Figura 8 A y B)



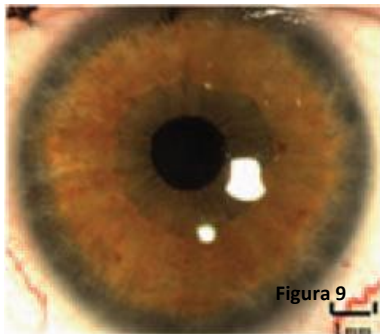
A) El transporte de iones del espacio subretiniano hacia la coroides es realizado por un canal de cloro regulado por un co-transportador de Na-K-Cl en la membrana apical del EPR y el canal de cloro de la membrana basolateral. El EPR juega un papel importante en la fagocitosis de los segmentos externos de los FR (los fagosomas están representados en el EPR como color rojo y azul). B) Modelo de la distrofia Viteliforme de Best. Si el transporte está alterado, la interfase entre el EPR y los FR se encuentra debilitada resultando en la acumulación de líquido en el espacio subretiniano. Esta interfase alterada resulta en una fagocitosis anormal por lo que hay acumulación de sustancias (material viteliforme).

En el 2011 Cohn reporta 13 mutaciones en el gen *BEST1* (p.Ile76Val, p.Val81Met, p.Asn99Tyr, p.Gly135Ser, p.His178del, p.Ile201Thr, p.Arg218His, p.Cys221Phe, p.Tyr284Cys, p.Ile295Val, p.Asn296Ser, p.Ile310Thr, p.Val9Met) en los exones 2-8 en un meta-análisis de familias australianas¹⁵. Por su parte Sodi y colaboradores en el 2012 reportaron nuevas mutaciones en Italia, las mutaciones reportadas son: p.Arg25Trp, p.Arg218Cys, p.Arg218Gly, p.Ala243Val, p.Phe298Ser, p.Ile73Leu, p.Phe80Cys, p.Ile295del, p.Asp303Asn, p.Asp304Gly¹⁶. En un estudio realizado en Italia y Francia publicado en el 2009, Querques y colaboradores¹⁷ encontraron las siguientes: c.C>T 728, c.G>A 275, c.C>T 274, c.G>A 44, c.T>C 791, c.C>T 272, c.A>G10, c.C>T 73, c.T>C 26. En Dinamarca¹⁸ las mutaciones reportadas son: p.Asp302Ser, p.Asp302Ala, p.Leu20Val, p.Asn99His, p.Asp302Asp. Por su parte, Davidson y colaboradores encontraron lo siguiente: p.Asp302Ala, p.Tyr227Asn, p.Arg218His, p.Gln316Pro, p.Lys30Arg, p.Thr241Asn, p.Thr307Ile, p.Asn133Lys¹⁹.

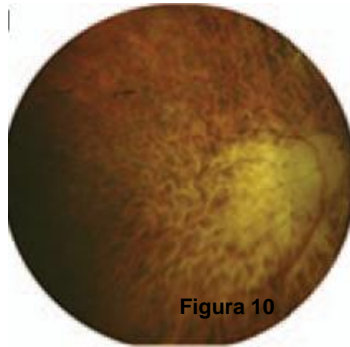
Mutaciones en el gen *BEST1* causan distrofias de retina clínicamente heterogéneas llamadas bestrofinopatías, éstas incluyen¹⁴:

- Distrofia Viteliforme de Best
- Bestrofinopatía autosómica recesiva
- Distrofia macular viteliforme de inicio en la edad adulta
- Retinitis pigmentosa.

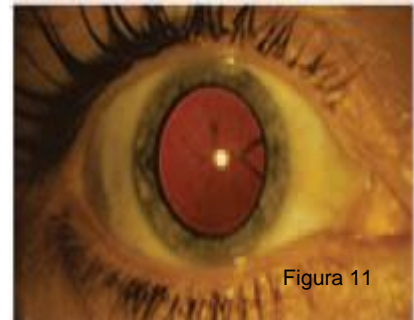
Por lo tanto, las alteraciones oculares pueden ser variadas ²⁰. (Figura 9-11)



Ausencia de las criptas de iris y anomalías en el collarete.



Disco óptico pálido, vasos atenuados y cambios pigmentarios.



Opacidad capsular posterior

Mohler y Fine en 1981 describieron 5 estadios clínicos de la enfermedad basadas en la apariencia de las lesiones reitínianas ^{21, 12}. Figura 12 (A- E)

0 No suele haber hallazgos en el fondo de ojo, los pacientes se encuentran asintomáticos pero existe alteraciones en el EOG. Se conoce como etapa **subclínica**.

I Existe granularidad con defecto en ventana del EPR y se le conoce como **previteliforme**

II Se caracteriza por la presencia de la lesión **viteliforme** clásica a nivel foveal. Se divide en:

Ila Lesión redonda en forma de domo, de 1 a 2 diámetros de disco de bordes bien definidos en forma de “yema de huevo” debido al acúmulo de lipofuscina.

Ilb Los bordes y el color amarillo de la lesión se hacen irregulares dando la imagen de “huevo revuelto”

III.- La lipofuscina comienza a organizarse dando la imagen de **pseudohipopion**. Puede existir líquido subretiniano debido a pérdida de la función del EPR

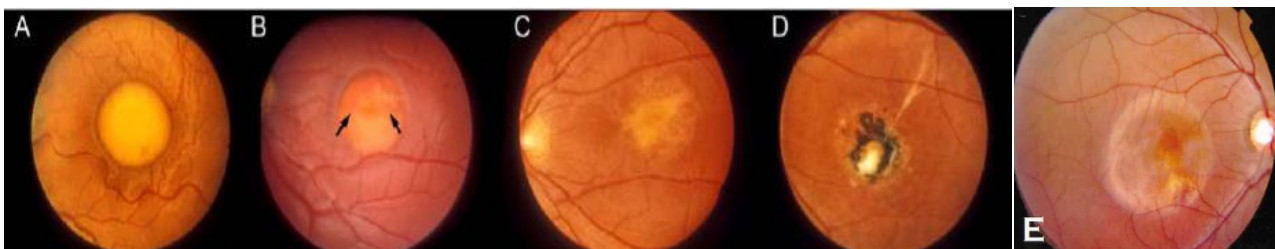
IV.- Se subdivide en:

IVa. retina **atrófica** e hipopigmentada

IVb. retina hiperpigmentada con **fibrosis**

IVc. **neovascularización**. Esta se presenta en alrededor del 20% de los casos.

Figura 12

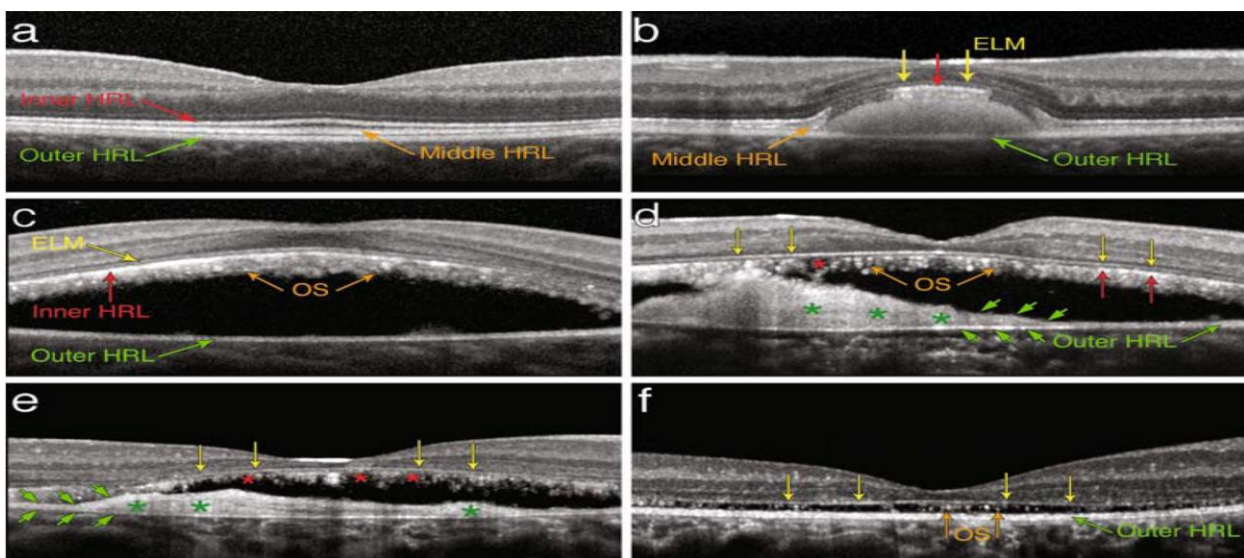


A) Lesión viteliforme clásica "yema de huevo" del estadio IIa. B) El estadio IIb es caracterizado por la presencia de líquido en la lesión (flechas). C) La reabsorción parcial del líquido da la apariencia de "huevo revuelto o pseudohipopion". D) Estadío IV es caracterizado por tejido gliótico acompañado de lesiones hipo e hiperpigmentadas. E) El estadío IV c correspondiente a neovascularización.

Los estadios no siempre ocurren consecutivamente ni tampoco se producen inevitablemente en todos los pacientes.

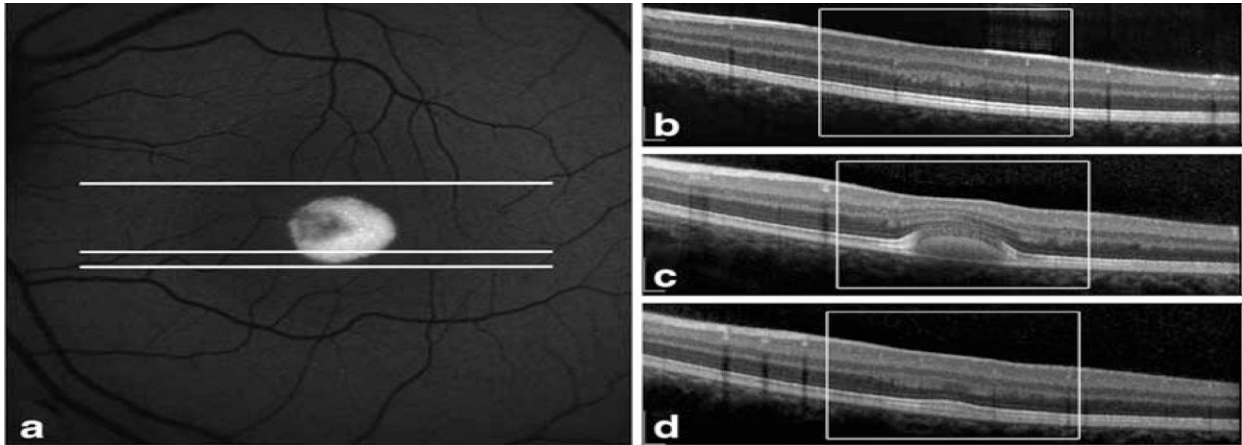
Varias alteraciones pueden encontrarse en la tomografía de coherencia óptica y autofluorescencia²² (figura 13 y 14)

Figura 13



Tomografía de coherencia óptica en los diferentes estadios de la Distrofia Viteliforme de Best: a) Estadio subclínico: la capa hiperrefléxica media (HRL) correspondiente a los segmentos externos (OS) de los FR se encuentra engrosada. Debe hacerse notar que el paciente presentaba una agudeza visual mejor corregida (AVMC) de 20/20. b) Estadio II: se observa una material hiperrefléxico entre la capa hiperrefléxica externa (HRL) y la capa hiperrefléxica media (HRL). Sobre el material, los segmentos externos aparecen elongados, la capa nuclear externa (OLN) esta adelgazada. Este paciente presentaba una AVMC de 20/32. c) La HRL interna se encuentra preservada (con desplazamiento inferior del material viteliforme). Los OS se encuentran elongados e irregularmente alineados. La capa nuclear externa se encuentra adelgazada. A pesar de dichos cambios la BCVA era de 20/32. d) y e) los OS se encuentran acortados y desalineados (flechas naranjas), se observa atenuación y fragmentación de HRL (asteriscos), en este caso la AVMC era de 20/100. f) Estadio IV: se observa pérdida de los FR (flechas naranjas). La HRLA externa se encuentra moderadamente preservada. La AVMC era de 20/320.

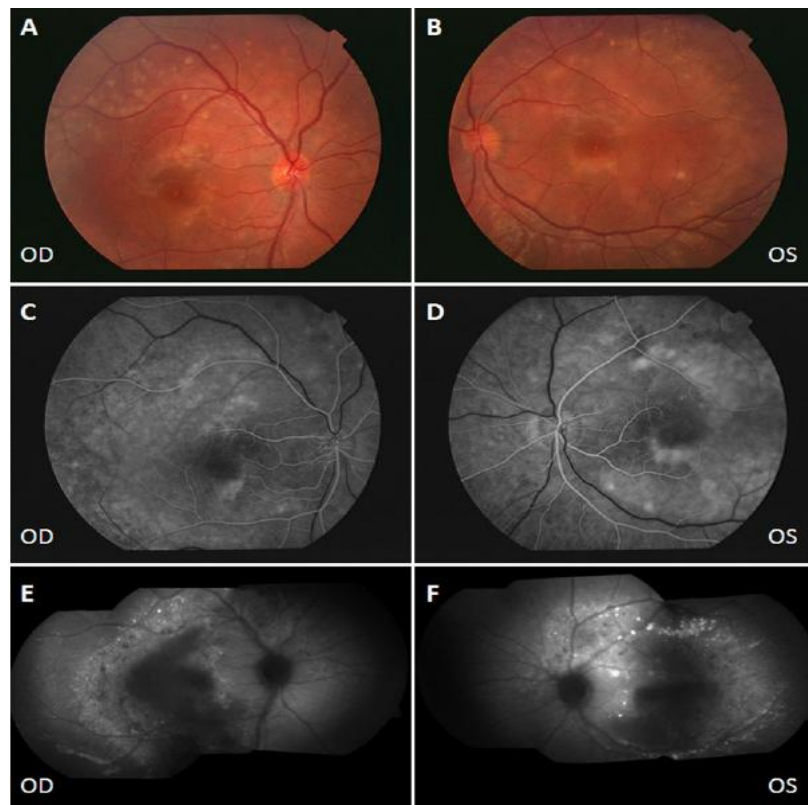
Figura 14



Autofluorescencia .Paciente masculino de 6 años de edad con Distrofia Viteliforme de Best estadio IIa. En (a) se observa hiperautofluorescencia de la lesión. En b, c y d se observa engrosamiento de los SE aun en áreas con autofluorescencia normal.

En la figura 15 se muestran los hallazgos clínicos y fluorangiográficos de una paciente femenina española con Distrofia Viteliforme de Best. La mutación encontrada fue p.Arg130Ser en el gen *BEST1*²³

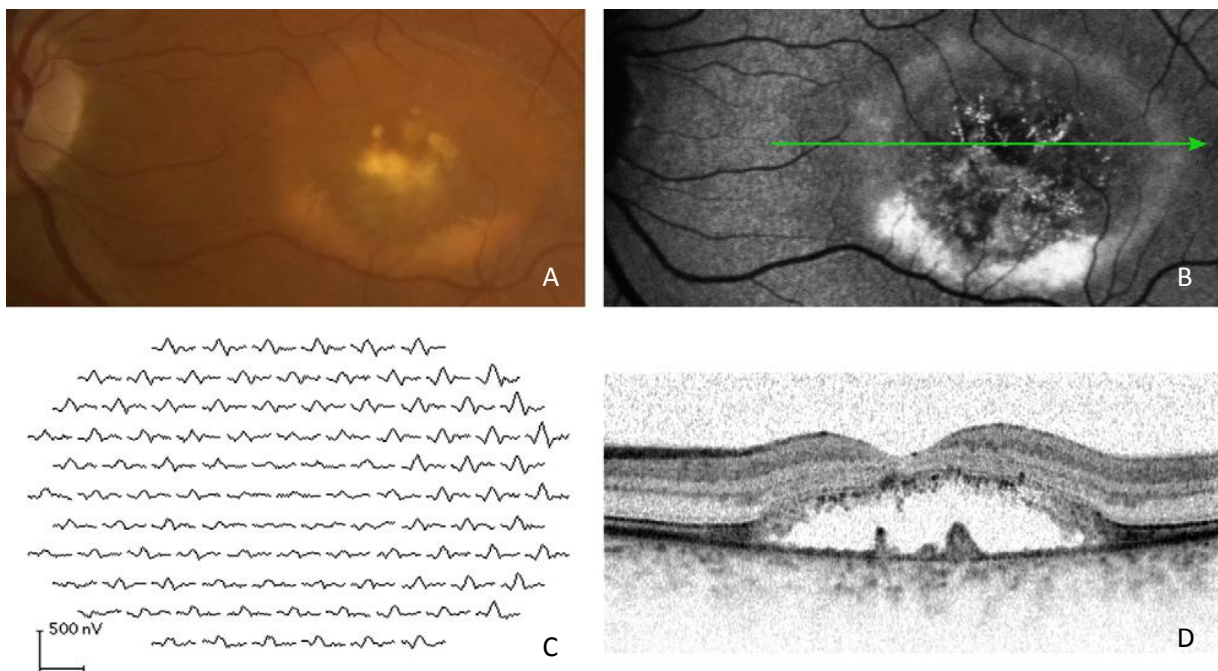
Figura 15



A)Fotografía clínica de ojo derecho. B) Fotografía clínica de ojo izquierdo. C y D La angiografía con fluoresceína demuestra múltiples áreas hiperfluorescentes tanto por acúmulo como por defecto en ventana. En E y F se observan lesiones hipoautofluorescentes correspondientes a depósitos de lipofuscina. La AVMC era de 8/10 en ambos ojos.

Los estudios de electrofisiología son indispensables para realizar el diagnóstico de Distrofia Viteliforme de Best. En la figura 16 se muestran fotografías clínicas, autofluorescencia, OCT y ERGM de una paciente masculino de 42 años de edad con Distrofia Viteliforme de Best positivo para la mutación encontrada p.Asn99His²³

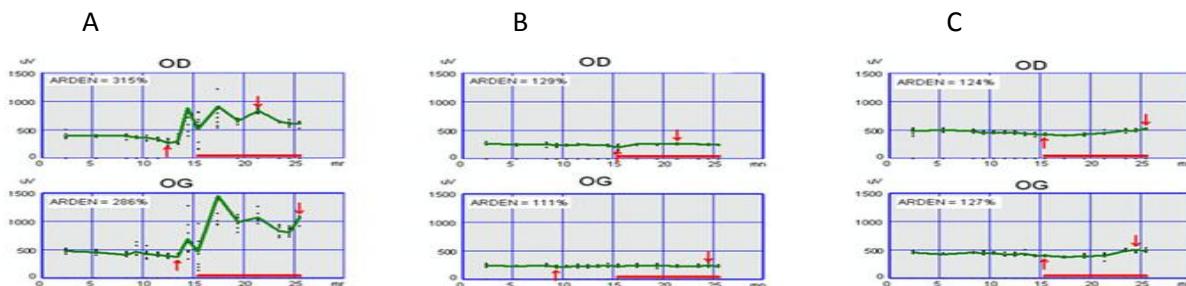
Figura 16



A) fotografía clínica. B) Se observa hiperautofluorescencia correspondiente con C) Disminución del voltaje del en el ERGM. D) Acúmulo de material en la superficie externa de los segmentos externos (D) El índice de Arden era de 1.6

Es característico presentar un ERG normal con una EOG anormal. En la figura 17 se observan los EOG de tres casos de pacientes de origen francés con Distrofia Viteliforme de Best²⁴.

Figura 17

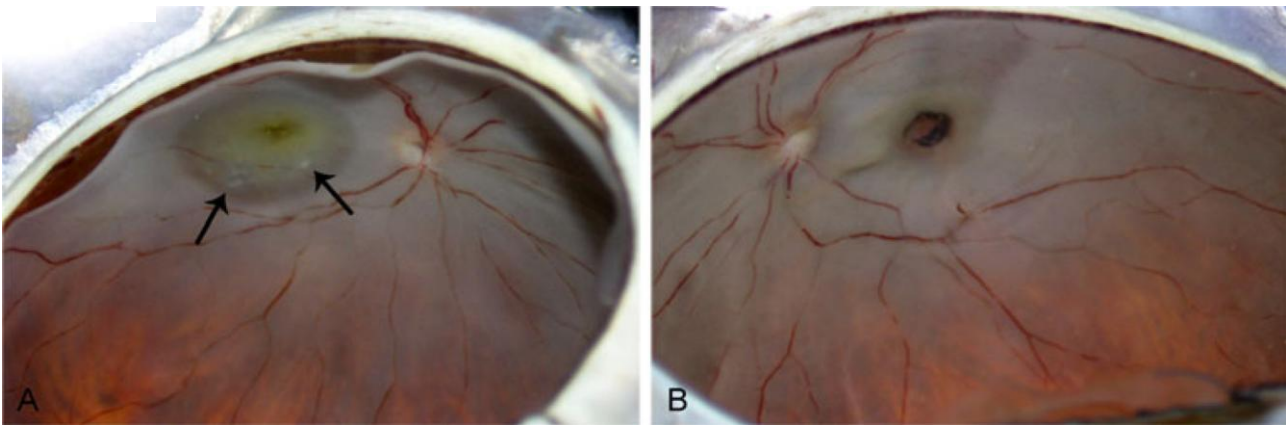


A) Paciente de 48 años de edad, ERG, OCT y fundoscopia normales (c.15C>A). B) Paciente de 23 años, ERG, OCT y fundoscopia alterados (se encontraron 2 mutaciones .15C>A, c430A>G). C) Paciente de 19 años, ERG, OCT y fundoscopia normales (c430A>G).

Ha sido posible realizar estudios postmortem en pacientes con Distrofia Viteliforme de Best.

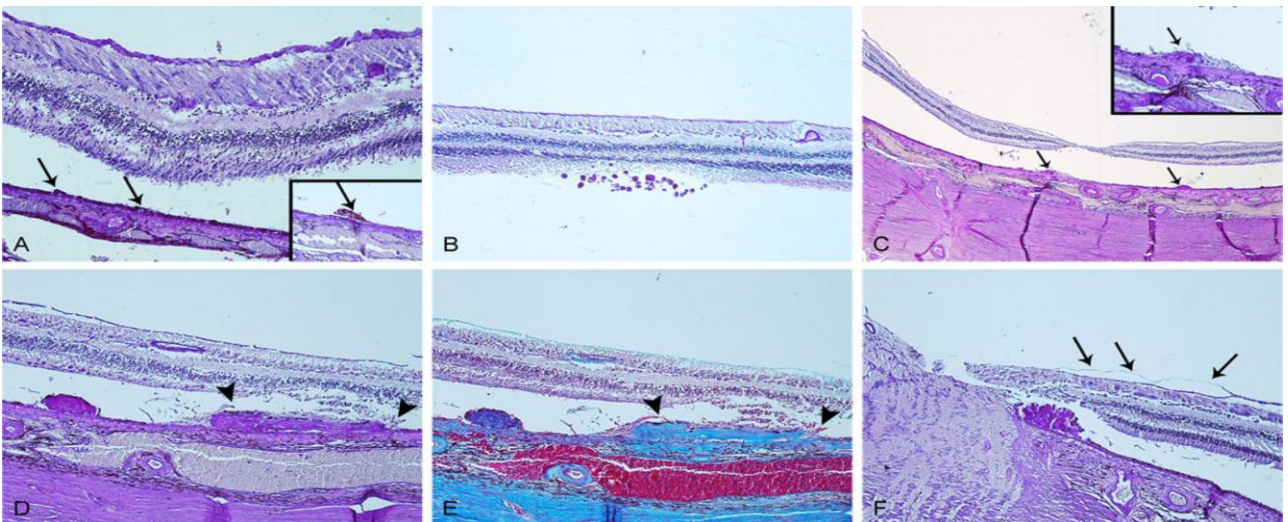
A continuación se describe un paciente masculino fallecido a los 82 años de edad por cardiopatía isquémica. Presentaba un agudeza visual de 20/400 y 20/150 en ojo derecho e izquierdo respectivamente ²⁵. (Figuras 18-22)

Figura 18



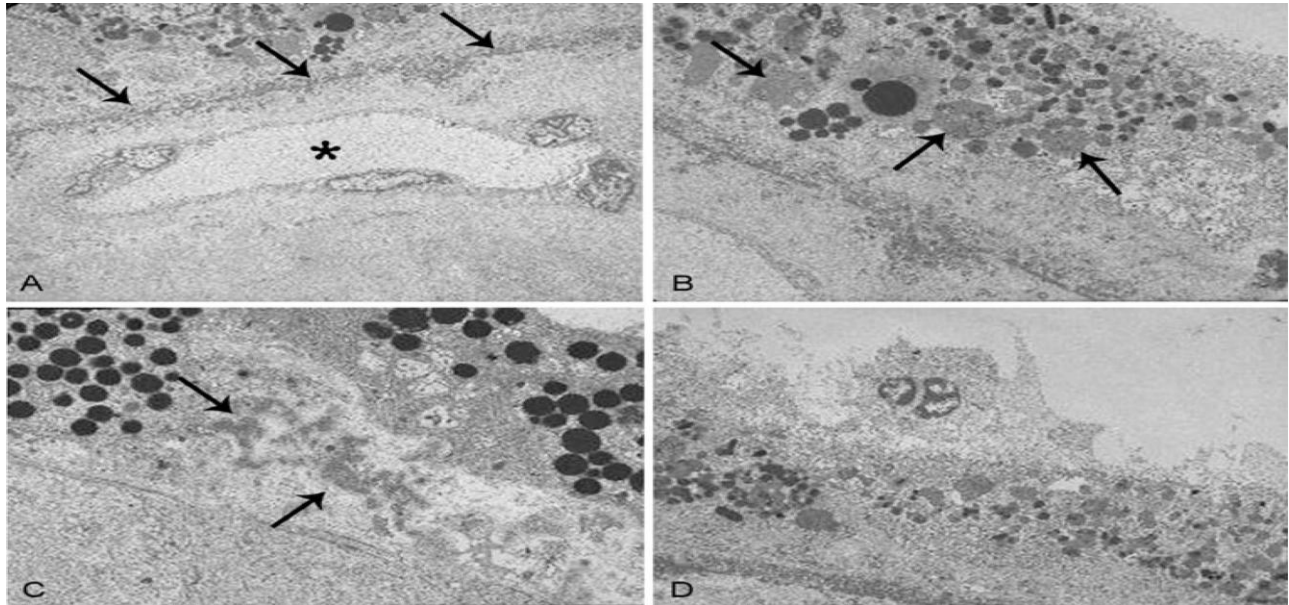
Estudio macroscópico. A) El ojo derecho presenta una lesión amarilla de 3 diámetros de disco, bien circunscrita con apariencia de "yema de huevo". Se observa un material amarillento en el espacio subretiniano (flechas). B) Podemos observar un área macular atrófica con áreas de hiperbiamentación

Figura 19



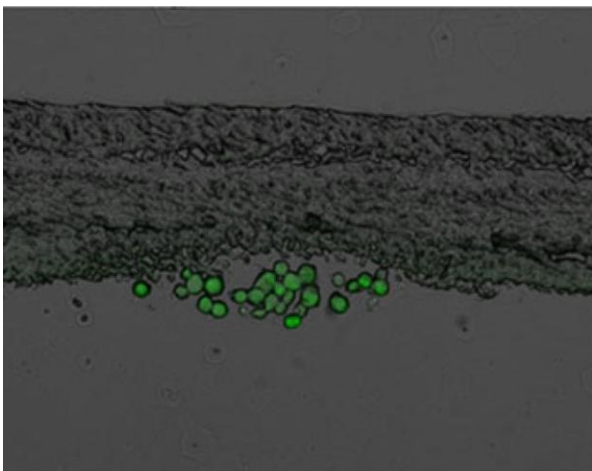
Exploración microscópica: A) la capa de células ganglionares y las capas nucleares (interna y externa) se encuentran edematosas. El EPR (flechas) contiene gránulos PAS (+) correspondientes a lipofuscina (recuadro). B) macrófagos con depósitos PAS (+). C) Existen drusen (flechas) PAS (+) a nivel foveal. La membrana de Bruch está intacta, excepto en el área de los drusen existentes subEPR (D) El material PAS (+) también es positivo para tricrómico de Masson (E). F) se observa la presencia de membrana epiretinal temporal al nervio óptico.

Figura 20

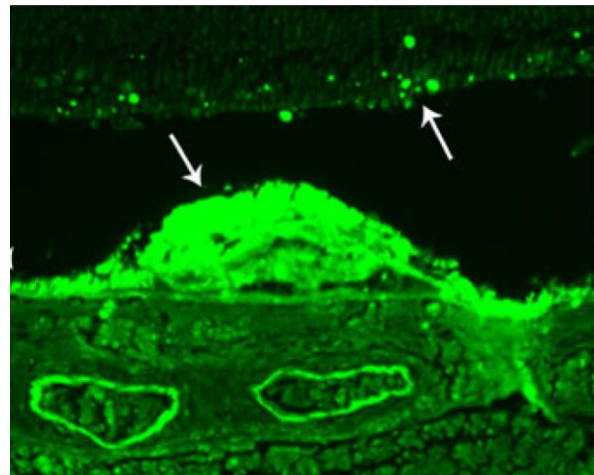


Microscopía electrónica. A) Se identifica la ultraestructura del EPR, membrana de Bruch y corpiocapilar (asteriscos) intacta. B) Acúmulos de gránulos de lipofuscina (flechas) se observan en el EPR. Estos gránulos citoplasmáticos varían en tamaño y forma. C) Los melanosomas del EPR son electron-opacos. Se identifica colágeno (flechas). D) Macrófagos en el espacio subretiniano que contienen gránulos de lipofuscina.

Figura 21

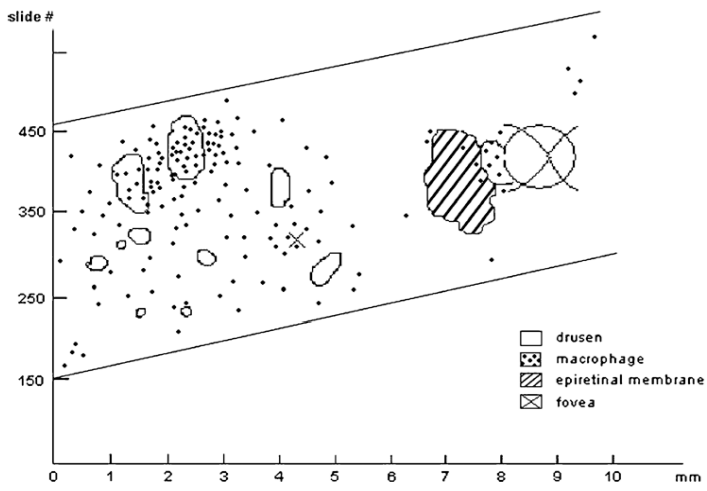


Inmunofluorescencia. Se observan macrófagos (100x)



Verde brillante en el EPR (flechas), drusas y macrófagos en retina externa. (200x)

Figura 22



Reconstrucción histológica bidimensional. Se demuestra la localización de los drusen, macrófagos y membrana epirretinana.

PRESENTACIÓN DE CASO

Se trata de paciente del sexo femenino de 47 años de edad originaria y residente de Irapuato, Guanajuato, de ocupación comerciante.

Motivo de consulta: Disminución de agudeza visual y nictalopía en ojo derecho de 10 años de evolución, en los últimos 4 años ha empeorado. Refiere fotofobia hace 5 meses.

Antecedentes personales: Histerectomía por miomatosis uterina. Niega tóxicos y crónico degenerativos.

Antecedentes familiares: Diabetes Mellitus (hermanos) y Cáncer de pulmón (1 hermano)

Oftalmológicos: Negados

Exploración oftalmológica (Tabla 4)

Tabla 4

20/200	Agudeza visual	20/50
20/50	Capacidad visual	20/40
16	Presión intraocular	14
Normal	Párpado	Normal
Punto permeable	Vía lagrimal	Punto permeable
Pingüécula nasal	Conjuntiva	Pingüécula nasal
Transparente	Córnea	Transparente
Regular, reactivo	Iris	Regular, reactivo
IV/IV	Cámara anterior	IV/IV
Transparente	Cristalino	Transparente
Ver figura 33	Segmento posterior	Ver figura 34



Figura 23

OD: se observa papila de color naranja, bordes regulares, emergencia central de vasos, excavación de 40%. Lesión amarilla subretiniana parafoveal rodeada de lesiones amarillentas bien delimitadas.

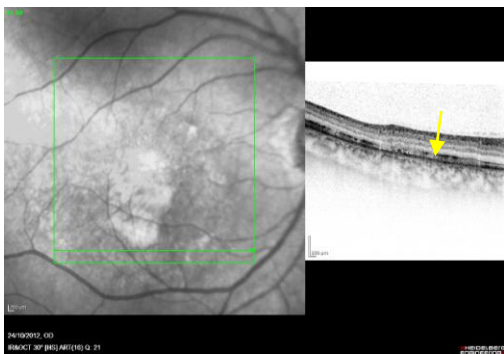


Figura 24

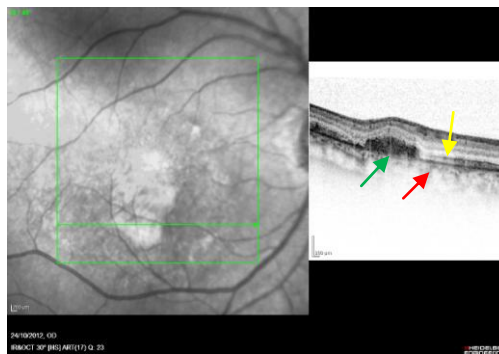
OI: se observa una papila de color naranja, bordes regulares, emergencia central de vasos, excavación de 40%. Áreas hiper e hipopigmentadas subretinianas parafoveales rodeada de lesiones amarillentas bien delimitadas.

Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral.

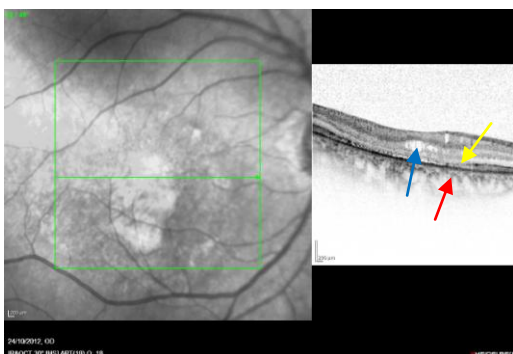
Ojo derecho



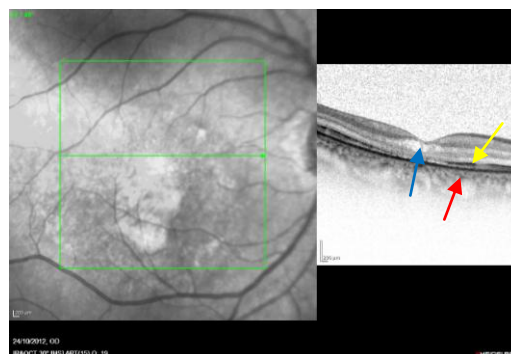
Disrupción de la unión de SE/SI (flecha amarilla).



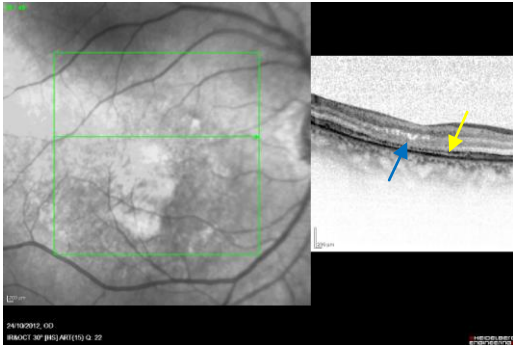
Disrupción de SE/SI (flecha amarilla), adelgazamiento del EPR (flecha roja), área hiperrefléxica en las capas externas de la retina correspondiente a depósito de material viteliforme (flecha verde).



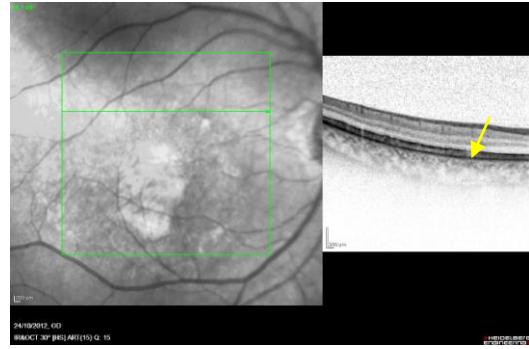
Adelgazamiento generalizado del EPR, (flecha roja) disrupción de los la unión SE/SI (flecha amarilla) áreas hiporrefléxicas en las capas nucleares y plexiformes internas (flecha azul)



Adelgazamiento generalizado del EPR, (flecha roja) disrupción de los la unión SE/SI (flecha amarilla) áreas hiporrefléxicas en las capas nucleares y plexiformes internas (flecha azul)

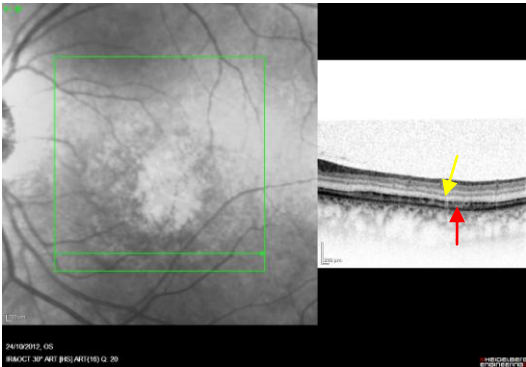


Disrupción de la unión de SE/SI (flecha amarilla), áreas hiporrefléxicas en capas medias de la retina (flecha azul)

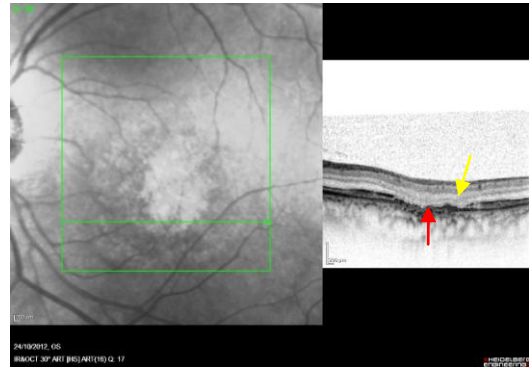


Corte más superior donde se observa adelgazamiento generalizado de la retina. Disrupción de la unión SE/SI (flecha amarilla)

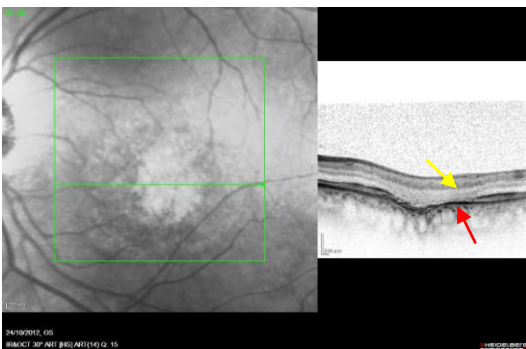
Ojo izquierdo



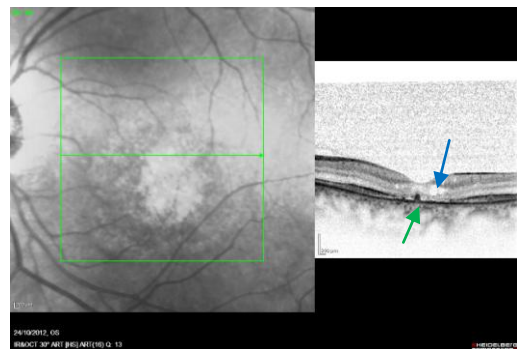
Adelgazamiento generalizado de todas las capas retinianas, disrupción de la unión SE/SI (flecha amarilla). Adelgazamiento del EPR (flecha roja)



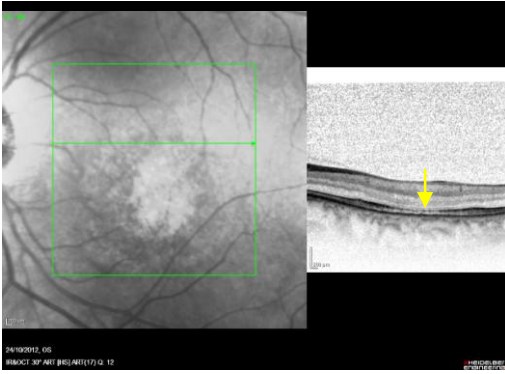
Pérdida de la arquitectura del EPR (flecha roja) y disrupción de la unión de segmentos externos e internos SE/SI (flecha amarilla).



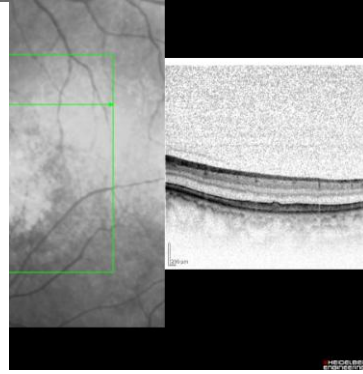
Pérdida de la arquitectura del EPR (flecha roja) y disrupción de la unión de segmentos externos e internos SE/SI (flecha amarilla).



Área hiperrefléxica abajo de la unión de SE/SI correspondiente a depósito de material viteliforme (flecha verde), áreas hiporrefléxicas a nivel de las nuclear y plexiforme interna (flecha azul)

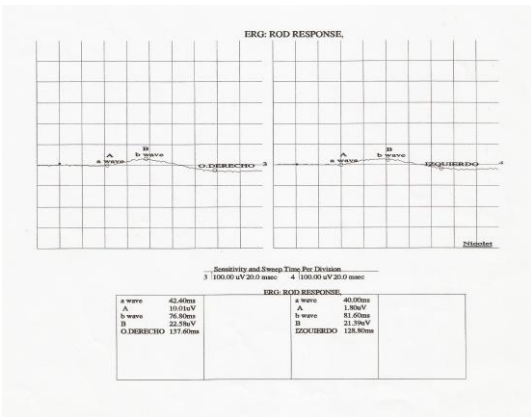


Adelgazamiento en la unión SE/SI (flecha amarilla) con adelgazamiento generalizado de todas las capas retinianas.

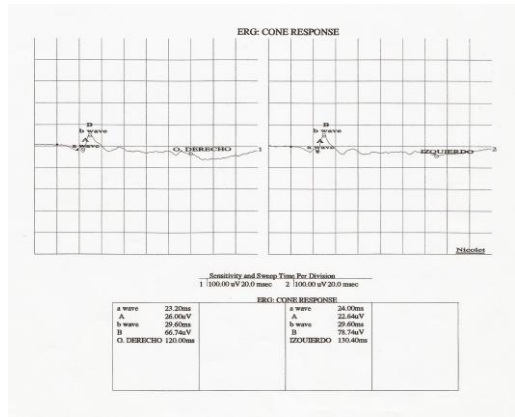


Adelgazamiento de todas las capas retinianas

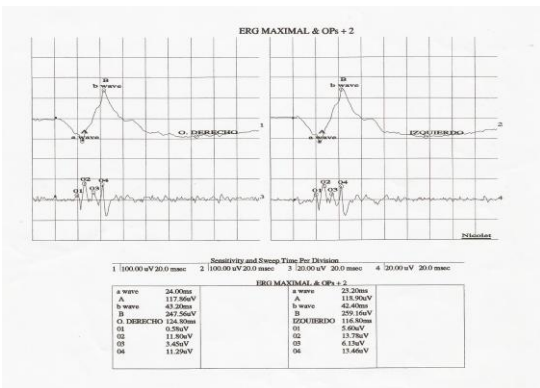
Electrofisiología.



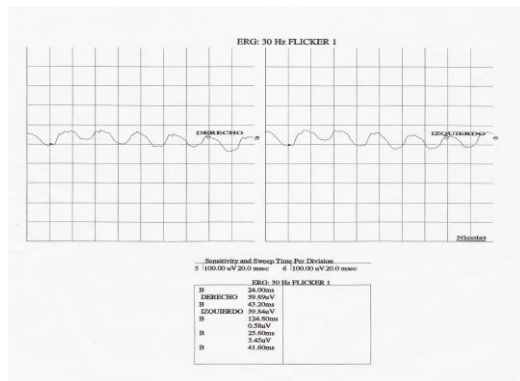
ERG. Respuesta de bastones ligeramente disminuida en ambos ojos.



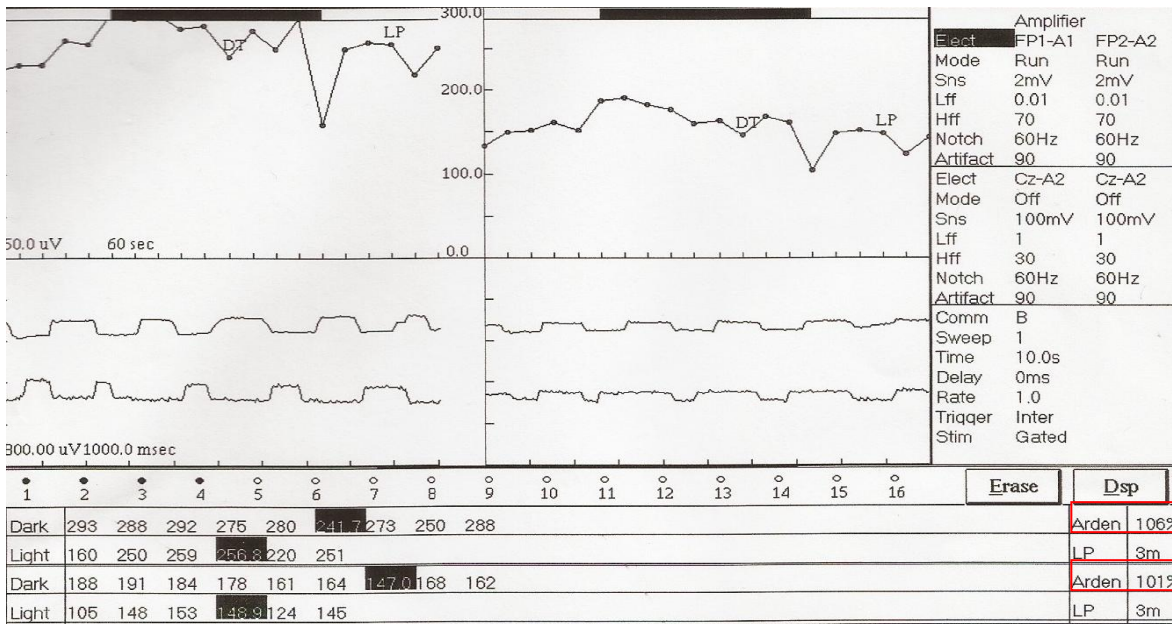
ERG. Respuesta de conos normal en ambos ojos.



ERG. Respuesta máxima, ojo derecho e izquierdo. Dentro de parámetros normales.



ERG. Flicker, ojo derecho e izquierdo. Dentro de parámetros normales.

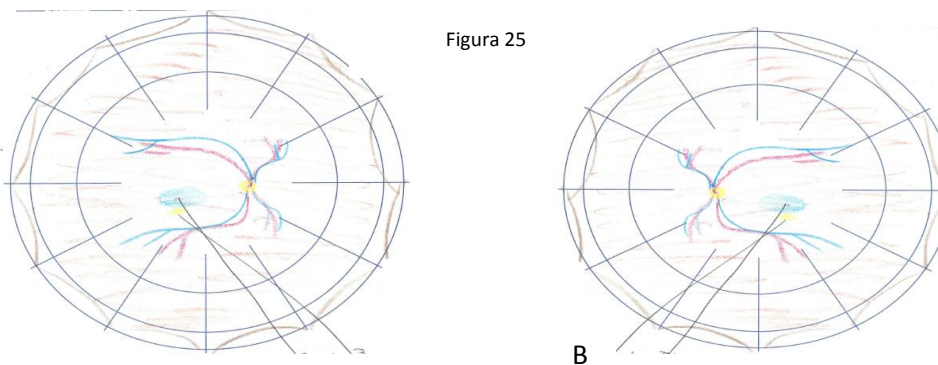


EOG: Se observa disminución del índice de Arden en ambos ojos.

Los datos clínicos y los resultados de los estudios realizados son compatibles con el diagnóstico de Distrofia Viteliforme de Best.

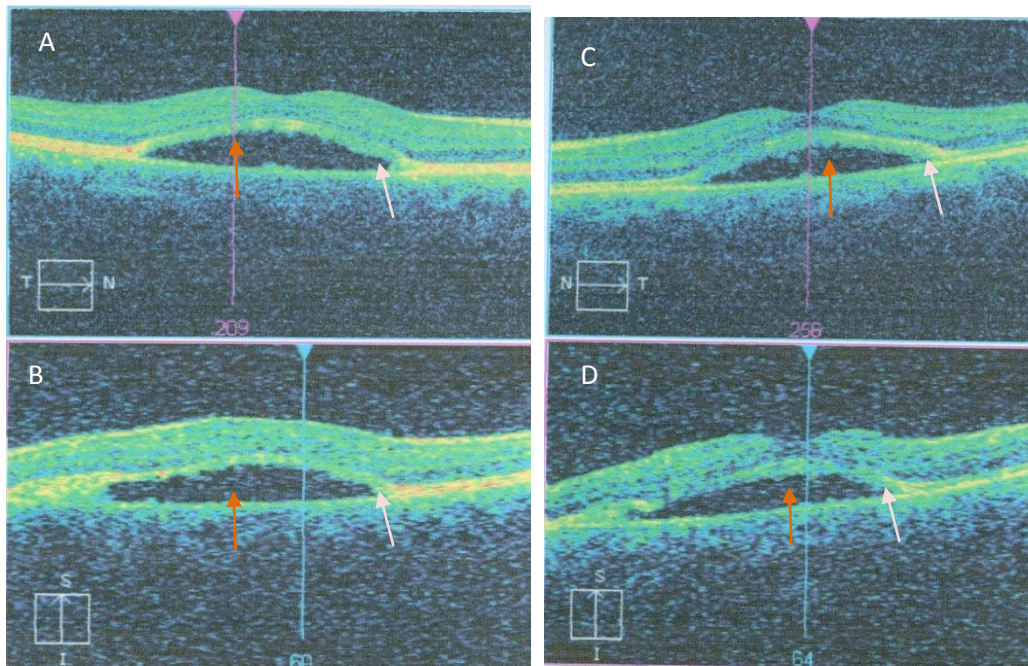
Se realizó estudio familiar con los siguientes datos:

Hijo de 20 años diagnosticado 2 años antes con corioretinopatía serosa central. Los hallazgos de retina y del OCT realizados se muestran en las figuras 25 y 26. La capacidad visual en ese tiempo era de 20/25 y 20/40 en ojo derecho e izquierdo respectivamente.



Esquema de la valoración de segmento posterior. A) Ojo derecho. B) ojo izquierdo. Líquido subretiniano a nivel de mácula así como depósitos subretinianos amarillos.

Figura 26



Tomografía de coherencia óptica. A) Corte de nasal a temporal de ojo derecho, se observa líquido subretiniano (flecha café), pérdida del EPR (flecha lila). B) Corte de superior a inferior ojo derecho se observa líquido subretiniano (flecha café), pérdida del EPR (flecha lila). C) Corte de nasal a temporal ojo izquierdo se observa líquido subretiniano (flecha café), pérdida del EPR (flecha lila). D) Corte de superior a inferior ojo izquierdo se observa líquido subretiniano (flecha café), pérdida del EPR (flecha lila).

Actualmente se encuentra con los siguientes datos:

20/150	Capacidad visual	20/60
--------	------------------	-------

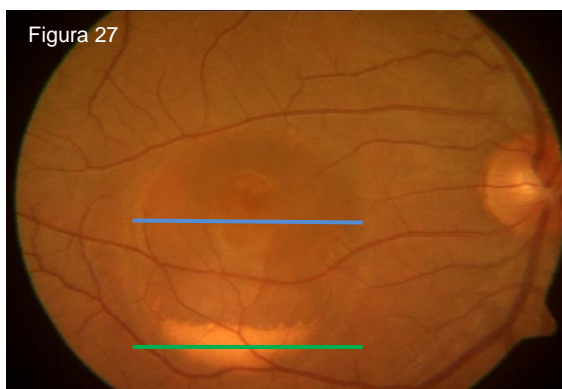


Figura 27
Foto clínica de polo posterior de ojo derecho. Líquido subretiniano (línea azul). Depósito (viteliforme) subretiniano (línea verde)

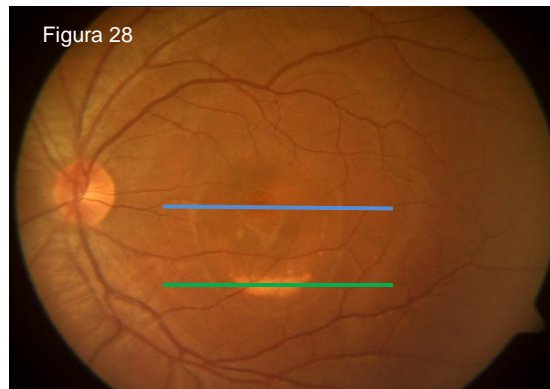


Figura 28
Foto clínica de polo posterior de ojo derecho. Líquido subretiniano (línea azul). Depósito (viteliforme) subretiniano (línea verde)

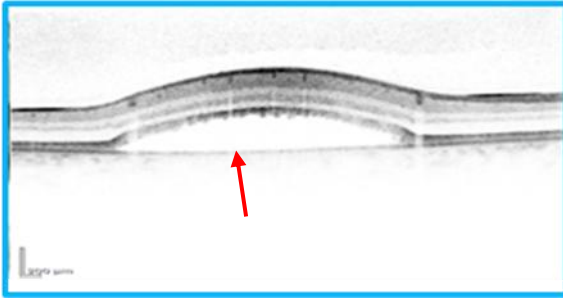


Imagen tomográfica correspondiente al nivel de la línea azul de la figura 27 donde podemos observar un área hiporrefléxica correspondiente a líquido subretiniano (flecha roja)

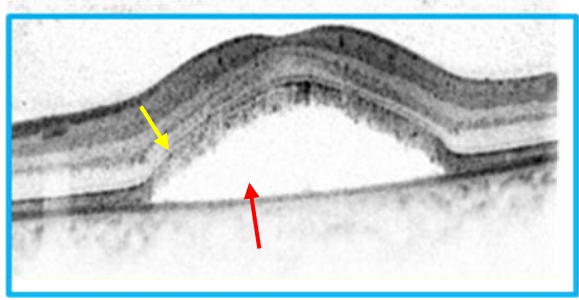


Imagen tomográfica correspondiente al nivel de la línea azul de la figura 28 donde podemos observar un área hiporrefléxica correspondiente a líquido subretiniano (flecha roja). La flecha amarilla muestra alteración en el EPR y la unión de SE/SI.

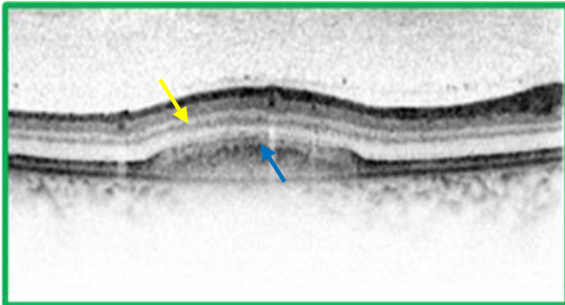


Imagen tomográfica correspondiente al nivel de la línea verde de la figura 27, se observa un área hiperrefléxica correspondiente a material viteliforme (flecha azul) así como alteración en la unión de SE/SI (flecha amarilla)

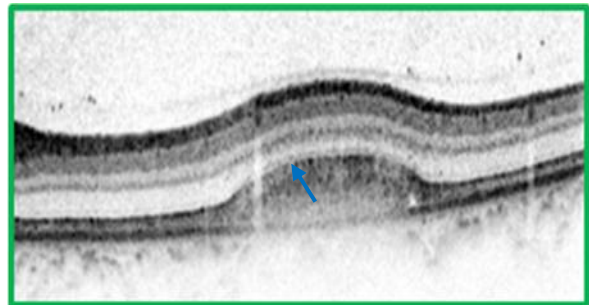
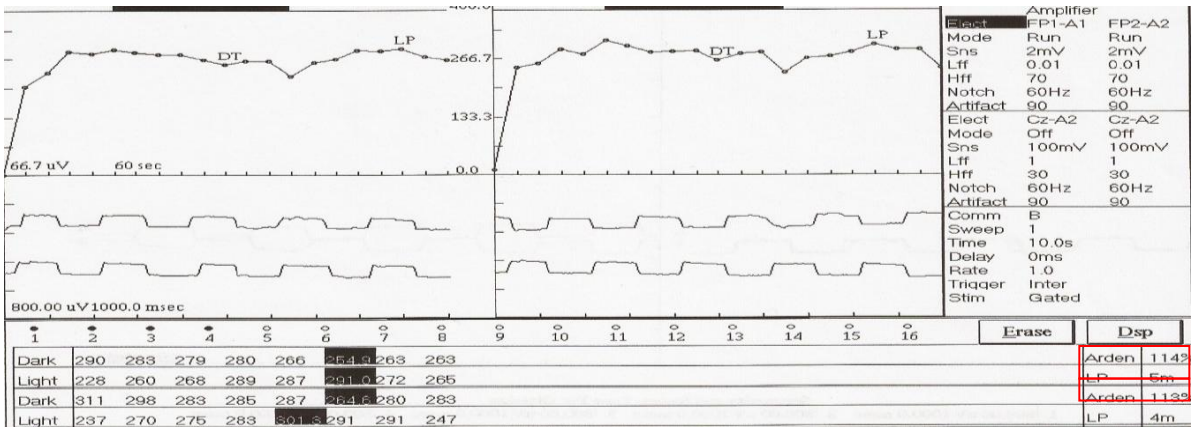
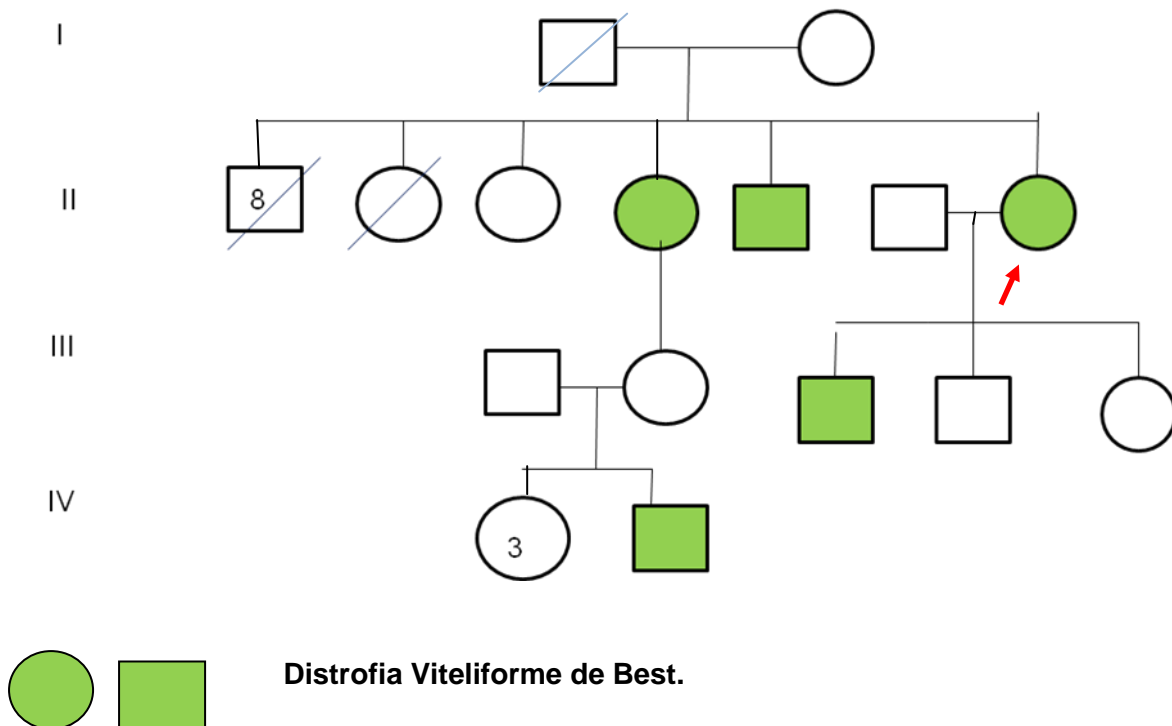


Imagen tomográfica correspondiente al nivel de la línea verde de la figura 28, se observa un área hiperrefléxica correspondiente a material viteliforme (flecha azul)



EOG: Se observa disminución del índice de Arden en ambos ojos.

Árbol Genealógico



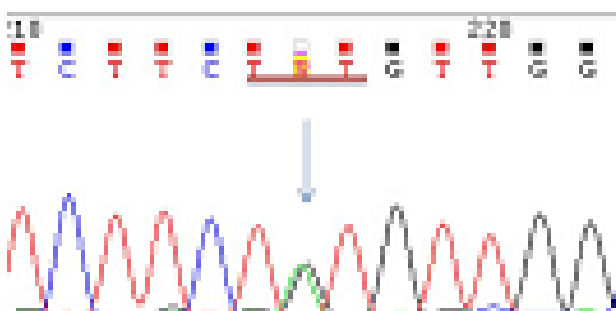
El árbol genealógico demuestra un patrón de herencia *autosómico dominante*.

Hay 3 generaciones con individuos de ambos sexos afectados (árbol vertical). En la generación III hay una mujer no afectada con un hijo con la patología, esto podría corresponder con no penetrancia, sin embargo se tiene que estudiar y descartar un estado subclínico.

Análisis molecular gen *BEST1*.

Se obtuvo ADN genómico a partir de leucocitos de sangre periférica utilizando el KIT semiautomatizado Sistema Quickgene (Fujifilm, Japón). Mediante PCR (reacción en cadena de la polimerasa) se amplificó toda la secuencia de codificación de *BEST1*. Los resultados demostraron una mutación puntual en el exón 7: c.851A>G, p.Tyr284Cys. (Figura 29).

Figura 29



Electroferograma del exón 7 del Gen *BEST1* donde observamos un cambio de adenina por guanina en el codón 851 dando como resultado un cambio de la tirosina por cisteína en la posición 284 para la proteína codificada.

La mutación se confirmó en 3 individuos de la familia, el caso índice no se pudo estudiar.

Los resultados de la valoración realizada en otros familiares se muestran a continuación:

Paciente masculino de 51 años (hermano de caso índice). Refiere visión borrosa de aproximadamente 10 años de evolución.

20/30	Capacidad visual	20/40
-------	------------------	-------

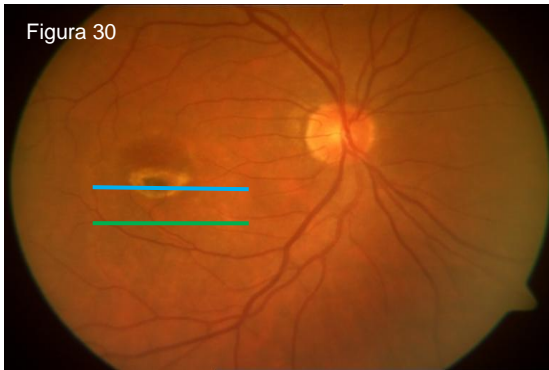


Foto clínica de polo posterior de ojo derecho. Líquido subretiniano asociado a cambios de hiperpigmentación (línea azul). Cambios de pigmento (línea verde).

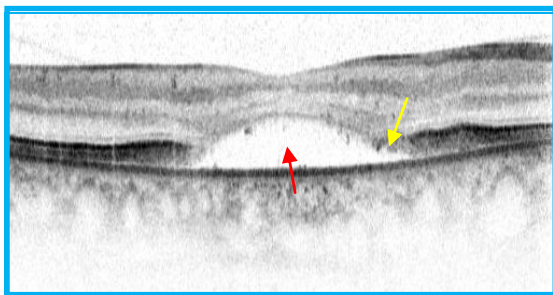


Imagen tomográfica correspondiente al nivel de la línea azul de la figura 30 donde podemos observar un área hiporefléjica correspondiente a líquido subretiniano (flecha roja) así como alteración en la unión de SE/SI (flecha amarilla)

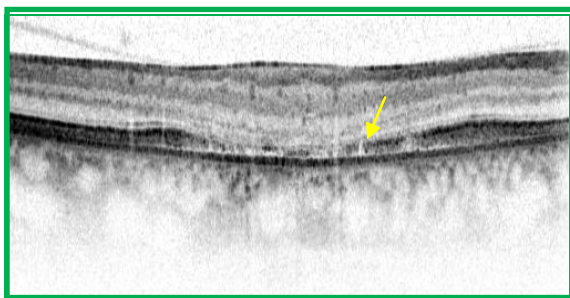


Imagen tomográfica correspondiente al nivel de la línea verde de la figura 30 donde podemos observar alteración en la unión SE/SI (flecha amarilla)

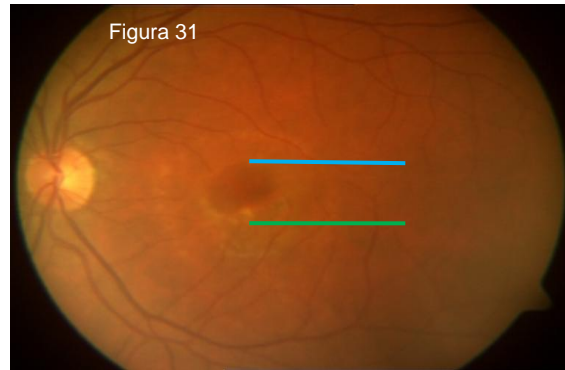


Foto clínica de polo posterior de ojo derecho. Líquido subretiniano asociado a cambios de hiperpigmentación (línea azul). Cambios de pigmento (línea verde).

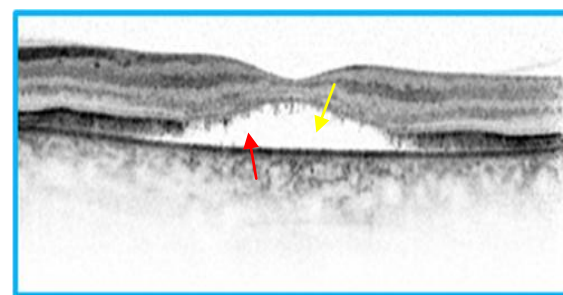


Imagen tomográfica correspondiente al nivel de la línea azul de la figura 31 donde podemos observar un área hiporefléjica correspondiente a líquido subretiniano (flecha roja) así como alteración en la unión de SE/SI (flecha amarilla).

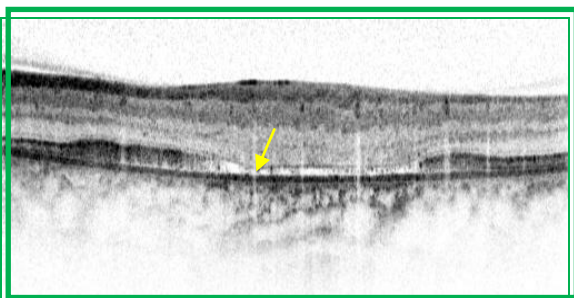
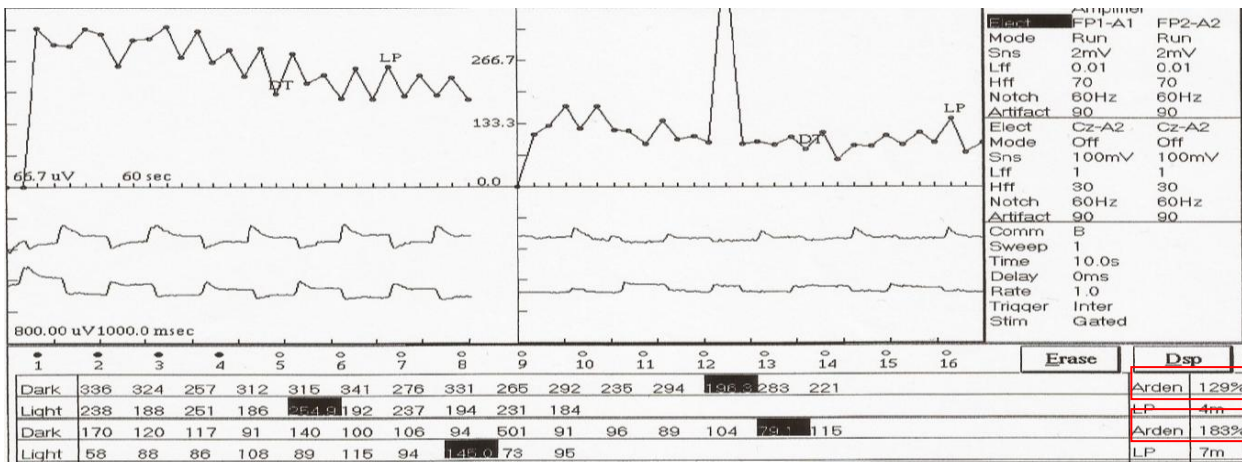


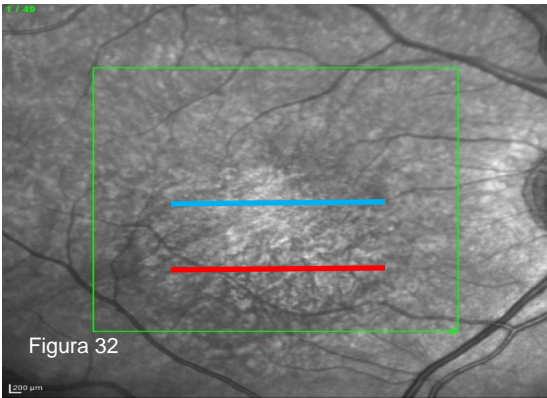
Imagen tomográfica correspondiente al nivel de la línea verde de la figura 31 donde podemos observar alteración en la unión SE/SI (flecha amarilla)



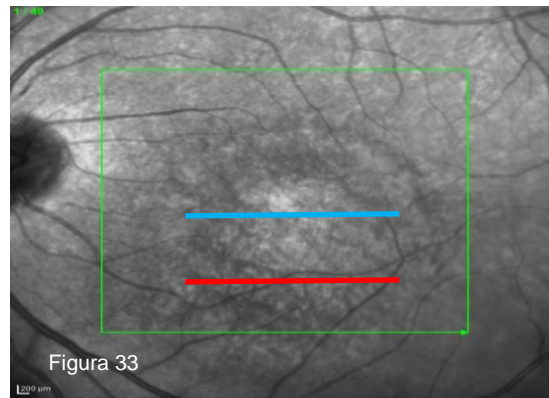
EOG: Se observa disminución del índice de Arden en ambos ojos.

Paciente femenina de 53 años (hermana del caso índice). Refiere dolor ocular de 2 años de evolución.

20/80	Capacidad visual	20/50
-------	------------------	-------



Fotografía libre de rojo de polo posterior ojo derecho.



Fotografía libre de rojo de polo posterior izquierdo.

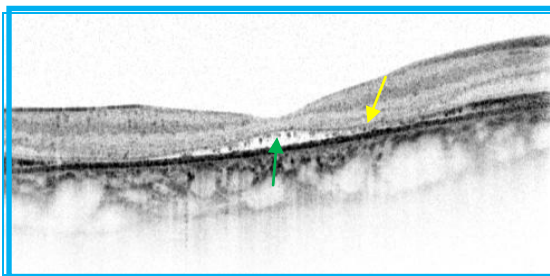


Imagen tomográfica correspondiente al nivel de la línea azul de la figura 32 donde podemos observar un área hiporrefléxica correspondiente a líquido subretiniano (flecha verde) así como alteración en la unión de SE/SI (flecha amarilla).

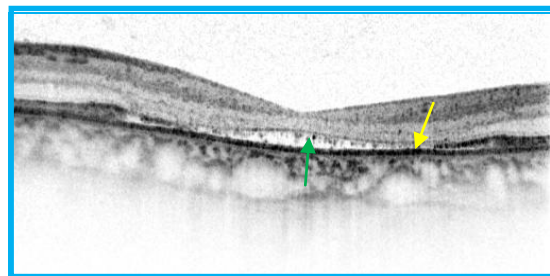


Imagen tomográfica correspondiente al nivel de la línea azul de la figura 33 donde podemos observar un área hiporrefléxica correspondiente a líquido subretiniano (flecha verde) así como alteración en la unión de SE/SI (flecha amarilla).

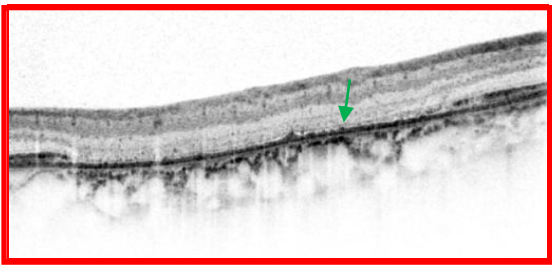


Imagen tomográfica correspondiente al nivel de la línea verde de la figura 32 donde podemos observar ausencia de EPR (flecha verde). Además se aprecia adelgazamiento generalizado de todas las capas retinianas.

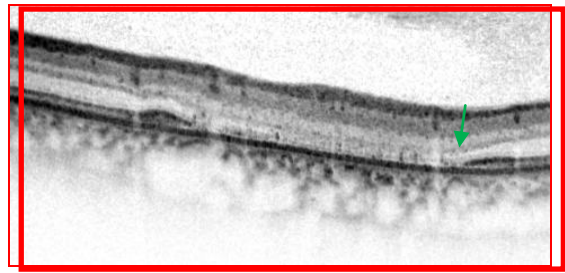
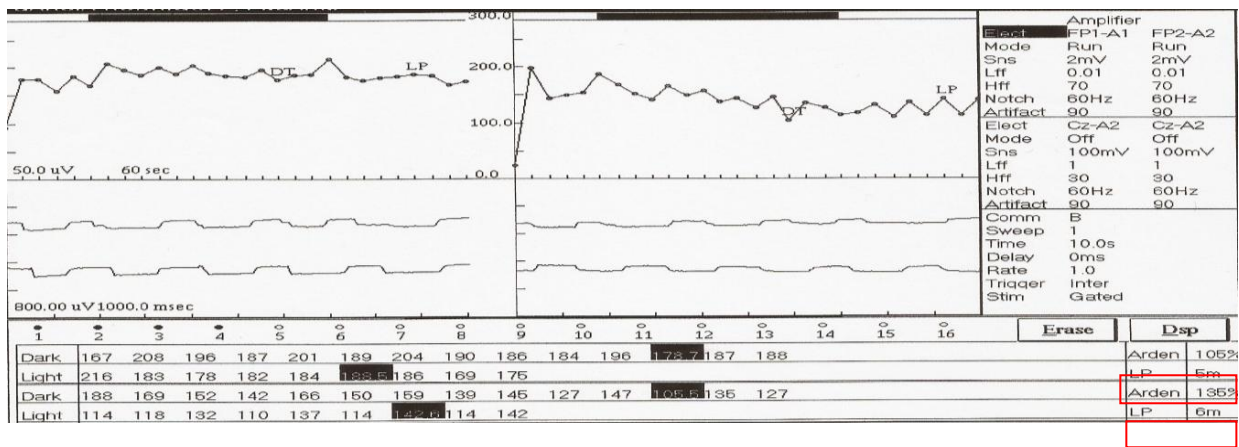


Imagen tomográfica correspondiente al nivel de la línea verde de la figura 33 donde podemos observar ausencia de EPR (flecha verde). Además se aprecia adelgazamiento generalizado de las capas retinianas.



EOG: Se observa disminución del índice de Arden en ambos ojos.

Paciente masculino de 17 años (sobrino nieto del caso índice). Refiere mala agudeza visual, nictalopia y fotofobia de 4 años de evolución.

20/25	Capacidad visual	20/25
-------	------------------	-------



Foto clínica de polo posterior de ojo derecho. Líquido subretiniano asociado a cambios de hiperpigmentación (línea azul). Depósito viteliforme subretiniano (línea verde).



Foto clínica de polo posterior de ojo derecho. Líquido subretiniano asociado a cambios de hiperpigmentación (línea azul). Depósito viteliforme subretiniano (línea verde).

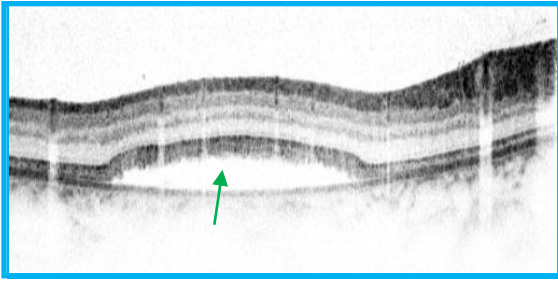


Imagen tomográfica correspondiente al nivel de la línea azul de la figura 34 donde podemos observar un área hiporrefléxica correspondiente a líquido subretiniano (flecha verde).

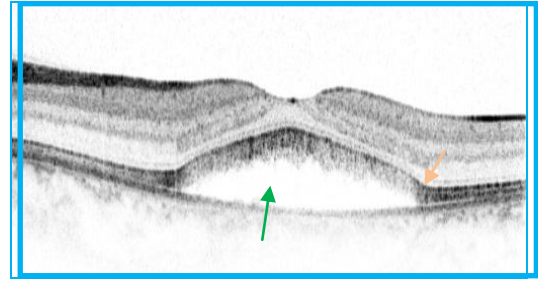


Imagen tomográfica correspondiente al nivel de la línea azul de la figura 35 donde podemos observar un área hiporrefléxica correspondiente a líquido subretiniano (flecha verde), así como adelgazamiento del EPR (flecha lila)



Imagen tomográfica correspondiente al nivel de la línea verde de la figura 34 donde podemos observar un área hiporrefléxica correspondiente a líquido subretiniano (flecha roja)

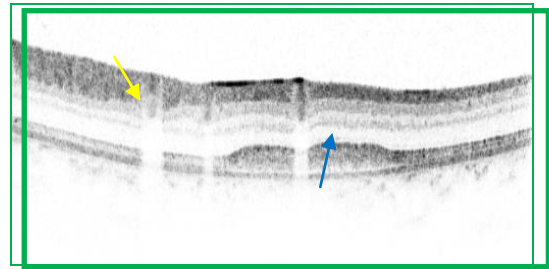
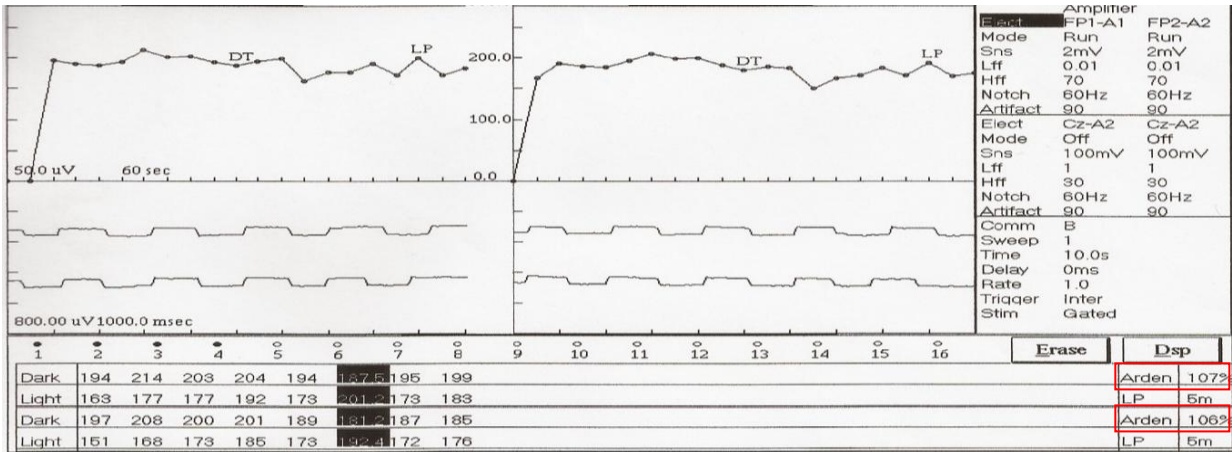


Imagen tomográfica correspondiente al nivel de la línea verde de la figura 35 donde podemos observar un área hiperrefléxica correspondiente a material viteliforme (flecha azul). Adelgazamiento de las capas externas de la retina (flecha amarilla)



EOG: Se observa disminución del índice de Arden en ambos ojos.

En todos los casos el ERG fue normal.

DISCUSIÓN DEL CASO

La Distrofia Viteliforme de Best fue descrita desde 1905 en pacientes con cambios maculares⁸. Su prevalencia es de 1/10,000 habitantes. En la actualidad se conoce que está determinada genéticamente por mutaciones del gen *BEST1*. La alteración en la bestrofina, proteína codificada por dicho gen, lleva a una generación defectuosa del pico de luz así como alteración en la fagocitosis de los segmentos externos de los fotorreceptores y acumulación de líquido subretiniano; alteraciones que pueden observarse tanto en la clínica como en los estudios complementarios (tomografía de coherencia óptica y electrooculograma)

Los diagnósticos diferenciales son principalmente con distrofias retinianas que involucran el área macular, como sucede en la enfermedad de Stargardt, drusas familiares y algunos casos de retinosis pigmentaria.

La enfermedad de Stargardt fue descrita en 1909, representa la distrofia macular juvenil más frecuente. Se hereda con un patrón autosómico recesivo o dominante, uno de los genes involucrados es *ABCA4* que codifica para una proteína transportadora que se expresa en los segmentos externos de los bastones. Los hallazgos en la valoración clínica pueden ir desde cambios de pigmento-atrofia foveal, lesiones amarillentas pisiformes a nivel del EPR hasta maculopatía en “tiro al blanco”. Resulta interesante resaltar que los cambios clínicos no se correlacionan con la mala agudeza visual que presentan estos pacientes, contrario a los casos de Distrofia Viteliforme de Best que por lo general presentan buena agudeza visual a pesar de las alteraciones clínicas y tomográficas. Otra diferencia importante es la alteración del electrooculograma⁶.

Las drusas familiares presentan un patrón de herencia autosómico dominante, semejante a la distrofia Viteliforme de Best, se manifiesta en pacientes menores de 50 años de edad y los estudios electrofisiológicos son normales⁶.

Las distrofias en patrón son un grupo de trastornos que se caracterizan por la aparición de depósitos variables de pigmento amarillo, naranja o gris a nivel del EPR en la zona macular, se heredan con patrón autosómico dominante⁶

Como característica distintiva el ERGM muestra disminución de la respuesta no solo en el sitio afectado sino en todo el polo posterior.

Una variante de este grupo de distrofias es la Distrofia Viteliforme de inicio en la edad adulta que a diferencia de la Distrofia Viteliforme de Best presenta lesiones que suelen ser más pequeñas usualmente del 30% del diámetro papilar⁶. La distrofia reticular²⁶ y en alas de mariposa²⁷ también corresponden al grupo de distrofias en patrón, sin embargo son patologías raras, existiendo en la literatura solo reportes de caso^{26, 27}.

En la distrofia macular de Sorsby es característico la presencia de neovascularización coroidea bilateral²⁸ a diferencia de la Distrofia Viteliforme de Best que solo aparece en el 20% de los casos.

La distrofia coroidea aerolar central pertenece al grupo de distrofias coroideas regionales con afección de la coriocapilar. Al igual que la Distrofia Viteliforme de Best se hereda con patrón autosómico dominante, en etapas finales del padecimiento suele haber atrofia de las capas retinianas, rara vez presentan neovascularización coroidea, el gen responsable es *periferin/RDS*⁶.

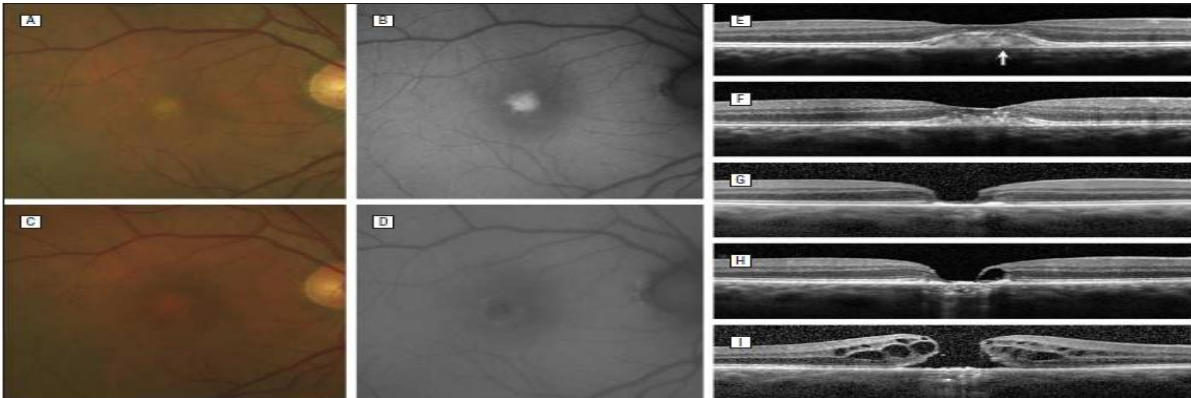
La retinosis pigmentaria es la distrofia retiniana más común, tiene heterogeneidad genética y clínica presentándose a edad variable. Se considera como diagnóstico diferencial debido a la nictalopía, sin embargo en esta patología son muy importantes los cambios del electroretinograma, con disminución de la respuesta en todas las fases⁶.

Otro diagnóstico que se debe considerar es la coriorretinopatía serosa central, principalmente en pacientes masculinos entre la 2° y 4° década de la vida con desprendimiento de retina seroso a nivel macular. En la literatura se describen casos con un diagnóstico inicial de coriorretinopatía serosa central y posterior a tratamiento médico fallido y estudios complementarios se establece diagnóstico final de distrofia viteliforme de Best²⁹.

En 1985 Pschachat y col. describieron la asociación de Distrofia Viteliforme de Best con desprendimiento de retina originado en un agujero macular³⁰.

Por otro lado Golberg y col. en 2012 reportan un caso de un paciente masculino de 69 años de edad con metamorfopsias bilaterales, clínicamente con lesiones viteliformes, las cuales al desaparecer dieron origen a un agujero macular³¹ (figura 36).

Figura 36



A) Foto clínica de fondo de ojo derecho que muestra una lesión viteliforme a nivel macular. B) Se muestra hiperautofluorescencia de la lesión de la foto A. C) Fotografía clínica del mismo ojo 15 meses después donde se observa disminución de la lesión viteliforme pero con la apariencia de agujero macular, observándose el mismo en D como una imagen hipoautofluorescente de la lesión. E) Se observa un área hiper/hiporefléjica correspondiente al material viteliforme (flecha) en el espacio subretiniano. El estudio se repitió a los 5 meses (F), 9 meses (G) donde se aprecia la presencia de un agujero macular en formación (H), 11 meses y 15 meses (I) donde se observa la presencia un agujero macular de espesor completo con la presencia de áreas hiporefléjicas correspondientes a quistes. La agudeza visual era de 20/50 (E), 20/60 (F-H) y 20/80 (I).

Otro aspecto a considerar es el análisis molecular de *BEST1*. En 4 de los 5 casos estudiados se confirmó la mutación responsable de la patología: c.851A>G, p.Tyr284Cys. Esta mutación ya había sido reportada en el año 2011 en un meta-análisis realizado en Australia¹⁸. Ese mismo año Zenteno y colaboradores³² encontraron una mutación distinta en pacientes Mexicanos. Boof y col. encontraron 14 mutaciones causantes de la enfermedad, siendo las más frecuentes: p.Thr6Pro (33.9%), p.Arg218His (5.6%), p.Ala10Val (13.2%), esta última correlaciona con un cuadro más severo en cuanto a progresión y agudeza visual.

Existen reportes de buenos resultados en el uso de antiangiogénicos en el tratamiento de la membrana neovascular secundaria^{33, 34}, sin embargo su eficacia sigue siendo discutible.

CONCLUSIÓN

Ante una distrofia retiniana, es importante conocer los diagnósticos diferenciales así como los estudios que debemos solicitar ya que esto nos permitirá realizar un diagnóstico certero.

En la actualidad gracias a los estudios moleculares es posible conocer los genes implicados en los padecimientos genéticamente determinados, como sucede en las distrofias de retina, esto nos permite un mejor entendimiento de la fisiopatogenia y de la relación genotipo-fenotipo.

Es necesario un manejo multidisciplinario que incluya al retinólogo y genetista con el objetivo de identificar pacientes en estadio subclínico. También es necesario el apoyo psicológico personal y familiar ya que hasta la fecha no existe un tratamiento definitivo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Kaufman Paul, Alm Albert, Adler Fisiología del ojo. Aplicación Clínica, Sección 8, Capítulos 10, 11 y 12. Elsevier. Génova, España 2004, 319-381
- 2.- Rojas Suárez Sergio, Saucedo Castillo Adriana. Retina y Vítreo, Asociación Mexicana de Retina, Capitulo 1, 3 y 4. Segunda Edición, Manual Moderno, México D.F. 2012, 1-34, 79-8497-101.
- 3.- Gómez Leal Alfredo, Desarrollo del globo ocular y sus anexos. Publicaciones Educativas en Oftalmología, Sociedad Mexicana de Oftalmología. Editoriales Laser, México D.F. 2000, 33-45.
- 4.- Linberg KA, Fisher SK: A burst differentiation in the outer posterior retina of eleven week human fetus: an structural study, *Vis Neurosci* 5:43, 1990.
- 5.- American Academy of Ophthalmology, Fundamentals and ophthalmology principle Section 2, Part 2, Elsevier, Spain, 2008, 77-88.
- 6.- American Academy of Ophthalmology, Fundamentals and ophthalmology principle Section 12, Part 1 2, Chapter 1 and 9 Elsevier, Spain, 2008, 5-18, 225-246.
- 7- Christine N. Kay, MD; Michael D. Abramoff, MD, PhD; Robert F. Mullins, PhD; Tyson R. Kinnick, PhD; Kyuonmoo Lee, PhD; Mari E. Eyestone, BS; Mina M. Chung, MD; Elliott H. Sohn, MD; Edwin M. Stone, MD, PhD Three-dimensional Distribution of the Vitelliform Lesion, Photoreceptors, and Retinal Pigment Epithelium in the Macula of Patients With Best Vitelliform Macular Dystrophy *Arch Ophthalmol.* 2012;130(3):357-364.
- 8.- Best F. (1905): Über eine hereditäre Maculaaffektion. *Z Augenheilkunde* 13, 199-212
- 9.- Marquardt A, Stohr H, Passmore LA, Kramer F, Rivera A, Weber BH. 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.
- 10.- Petrukhin K, Koisti MJ, Bakall B, Li W, Xie G, Marknell T, Sandgren O, Forsman K, Holmgren G, Andreasson S, Vujic M, Bergen AA, McGarty-Dugan V, Figueroa D, Austin CP, Metzker ML, Caskey CT, Wadelius C. Identification of the gene responsible for Best macular dystrophy. *Nat Genet* 1998; 19:241–247.

- 11.- L Zhao, S Grob R Corey, M Krupa, J Luo H Du C Lee, G Hughes, J Lee J Quach, J Zhu PX Shaw, I Kozak and K Zhang A novel compound heterozygous mutation in the BEST1 gene causes autosomal recessive Best vitelliform macular dystrophy *Eye* (2012) 26, 866–871
- 12.- Alan D. Marmorsteina, Harold E. Crossa, and Neal S. Peachey Functional Roles of Bestrophins in Ocular Epithelia *Prog Retin Eye Res.* 2009 May ; 28(3): 206–226.
- 13.- Qinghuan Xiao, H. Criss Hartzell, and Kuai Yu Bestrophins and Retinopathies *Pflugers Arch.* 2010 July ; 460(2): 559–569
- 14.- H. Criss Hartzell, Zhiqiang Qu, Kuai Yu, Qinghuan Xiao, and Li-ting Chien Molecular Physiology of Bestrophins: Multifunctional Membrane Proteins Linked to Best Disease and Other Retinopathies *Physiol Rev* Vol 88 April 2008 639-671.
- 15.- Ac Cohn , C Turnbull , JB Ruddle, RH Guymer, LS Kearns, S Staffieri¹, HT Daggett, AW Hewitt and DA Mackey Best's macular dystrophy in Australia: phenotypic profile and identification of novel BEST1 mutations *Eye* (2011) 25, 208–21718
- 16.- Andrea Sodi, Ilaria Passerini, Vittoria Murro,¹ Roberto Caputo,³ Giacomo Maria Bacci, Mirela Bodoj, Francesca Torricelli, Ugo Menchini *BEST1* sequence variants in Italian patients with vitelliform macular dystrophy *Molecular Vision* 2012; 18:2736-2748
- 17.- Giuseppe Querques, Jennyfer Zerbib, Rossana Santacroce, Maurizio Margaglione, Nathalie Delphin, Jean-Michel Rozet, Josseline Kaplan, Domenico Martinelli, Nicola Delle Noci, Gisèle Soubrane, Eric H. Souied Functional and clinical data of Best vitelliform macular dystrophy patients with mutations in the *BEST1* gene *Molecular Vision* 2009; 15:2960-2972
- 18.- Hanna Bitner, Patrik Schatz, liliana Mizrahi-Meissonnier, Dror Sharon, and Thomas Rosenberg, Frequency, Genotype, and Clinical Spectrum of Best Vitelliform Macular Dystrophy: Data From a National Center in Denmark *Am J Ophthalmol* 2012; 154:403–412.
- 19.- Alice E. Davidson, Ian D. Millar, Rosemary Burgess-Mullan, Geoffrey J. Maher, Jill E. Urquhart, Peter D. Brown, Graeme C. M. Black, and Forbes D. C. Manson Functional Characterization of Bestrophin-1 Missense Mutations Associated with Autosomal Recessive Bestrophinopathy *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, May 2011, Vol. 52, No. 6 3770- 76
- 20.- A Vincent , C Mc Alister , C VandenHoven and E He´on BEST1-related Autosomal dominant vitreoretinochoroidopathy: a degenerative disease with a range of developmental ocular anomalies *Eye* (2011) 25, 113–118.

- 21.- Daniela C. Ferrara, Rogério A. Costa, Stephen Tsang, Daniela Calucci, Rodrigo Jorge, K. Bailey Freund Multimodal fundus imaging in Best vitelliform macular Dystrophy Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2010 October ; 248(10): 1377–1386
- 22.- Daniela C. Ferrara, Rogério A. Costa, Stephen Tsang, Daniela Calucci, Rodrigo Jorge, K. Bailey Freund Multimodal fundus imaging in Best vitelliform macular Dystrophy Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2010 October ; 248(10): 1377–1386
- 23.- Teresa Piñeiro-Gallego, María Álvarez, Inés Pereiro, Severiano Campos, Dror Sharon, Patrik Schatz, Diana Valverde Clinical evaluation of two consanguineous families with homozygous mutations in *BEST1* Molecular Vision 2011; 17:1607-1617.
- 24.- Emmanuelle Lacassagne, Aurore Dhuez, Florence Rigaudière, Anouk Dansault,1 Christelle Vêtu, Karine Bigot, Véronique Vieira, Bernard Puech, Sabine Defoort-Dhellemmes, Marc Abitbol Phenotypic variability in a French family with a novel mutation in the *BEST1* gene causing multifocal best vitelliform macular dystrophy *Molecular Vision* 2011; 17:309-322
- 25.- Qing Zhang, Kent W. Small, Hans E. Grossniklaus Clinicopathologic findings in Best vitelliform macular dystrophy Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2011 May ; 249(5): 745–751
- 26.- Amresh Chopdar Reticular dystrophy of retina, Brit. Y. Ophthal. (1976) 60, 342-44.
- 27.- Shinji Makino, Yuko Ohkubo and Hironobu Tampo, Butterfly-shaped Pattern Dystrophy in Myotonic Dystrophy Intern Med 51: 2012, 2253-2254.
- 28.- Z. Saihan, Z. Li, J. Rice, N.A. Rana, S. Ramsden, P.G. Schlottmann, S.A. Jenkins, C. Blyth, G.C. Black, N. McKie, A.R. Webster Clinical and biochemical effects of the E139K missense mutation in the *TIMP3* gene, associated with Sorsby fundus dystrophy, *Molecular Vision* 2009; 15:1218-1230.
- 29.- Young Seob Lee¹, Eung-Suk Kim², Moosang Kim³, Young-Gyun Kim², Hyung-Woo Kwak¹ and Seung-Young Yu^{1*} Atypical vitelliform macular dystrophy misdiagnosed as chronic central serous chorioretinopathy: case reports BMC Ophthalmology 2012, 12:25
- 30.- Andrew P Schachat, De la Cruz Zenaida, Green Richard, Patz Arnall. Macular Hole and Retina Detachment in Best Disease. Retina 5 (1) 1985, 22-25.
- 31.- Naomi Goldberg, K. Bailey Freund, Progression of an Acquired Vitelliform Lesion to a Full-Thickness Macular Hole Documented by Eye-Tracked Spectral-Domain Optical Coherence Tomography, Arch Ophthalmol/vol 130 (no. 9), sep 2012, 1221-22.
- 32.- Oscar F. Chacon-Camacho¹, Leyla Camarillo-Blancarte¹, and Juan C. Zenteno OCT findings in young asymptomatic subjects carrying familial *BEST1* gene mutations Ophthalmic Genetics, 32(1), 24–30, 2011, 24-30.

33.- Giuseppe Querques, Maria C. Angulo Bocco,¹ Gisele Soubrane and Eric H. Souied
Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for choroidal neovascularization associated with
vitelliform macular dystrophy Acta Ophthalmologica 2008, 1-2

34.- Jannaccone Alessandro, Kerr Natalie, Tyson Kinnich, Calzada Jorge, Stone Edwing.
Autosomal Recessive Best Vitelliform Macular Dystrophy. Report of a Family and
management of Early Onset Neovascular Complications. Arch Ophthalmol 129 (2)Feb
2011 225-30.

35.- Judith C. Booi, MD,¹ Camiel J. F. Boon, MD,² Mary J. van Schooneveld, MD,
PhD,^{1,3} Jacoline B. ten Brink, BaS, Arne Bakker, BaS Paulus T. V. M. de Jong, MD, PhD
Carel B. Hoyng, MD, PhD, Arthur A. B . Bergen, PhD Caroline C. W. Klaver, MD, Ph
Course of Visual Decline in Relation to the Best1 Genotype in Vitelliform Macular
Dystrophy Ophthalmology 2010;117:1415–1422.

/