

Enfermedad de Best. A propósito de un caso

Autores:

Dres. Fernando Vera, Buiyi Wong, Agostina Jara Godoy, María Victoria Cibrán, Ana Lisa Carauni, Augusto Labrousse, Prof. Dr. Arturo Alezzandrini

Instituto Oftalmológico de Alta Complejidad OFTALMOS - Sanatorio Otamendi Miroli

Contacto: fernando_ver1@hotmail.com

Recibido: 23/7/2024

Aceptado: 23/8/2024

Disponible en www.sao.org.ar

Arch. Argent. Oftalmol. 2024; 26: 24-29



Resumen/Objetivos

Describir la evolución en el tiempo de un caso clínico con diagnóstico de Enfermedad de Best en distintos estadios, observar características diagnósticas y diagnósticos diferenciales, así como el manejo terapéutico adecuado a cada fase de la enfermedad.

Palabras clave: Enfermedad de Best, Distrofia macular viteliforme de Best.

Abstract/Objectives

Describe the evolution over time of a clinical case with a diagnosis of Best's Disease in different stages, observe diagnostic characteristics and differential diagnoses, as well as the appropriate therapeutic management for each phase of the disease.

Keywords: Best's Disease, Best macular vitelliform dystrophy.

Introducción

La distrofia macular viteliforme de Best, también conocida como enfermedad de Best, es un trastorno retiniano autosómico dominante por mutación en el gen BEST-1 (VMD2), con penetrancia incompleta y expresividad variable. Aunque con menos frecuencia, también se han reportado casos de herencia autosómica recesiva [1].

Este gen se encarga de producir la proteína bestrofina, localizada en la membrana plasmática del epitelio pigmentario de la retina (EPR), que actúa como canal de cloro y su función es mantener un equilibrio iónico entre el EPR y el espacio subretiniano. Ante esta disfunción se da el acúmulo anómalo de lipofuscina generando en el paciente una respuesta disminuida a la luz, evidente en el electrooculograma (EOG) y cuantificable mediante el índice de Arden [7] [9].

Al fondo de ojos la imagen más característica se debe al depósito bilateral simétrico o no de material amarillento en región foveal. Dando la típica imagen en "yema de huevo" de la etapa viteliforme.

me y su aspecto va cambiando según la fase. En cuanto a los estudios complementarios hay que resaltar que presentan como signo patognomónico siempre el EOG alterado con índice de Arden < 1.8 y usualmente electroretinograma (ERG) conservado [10].

Los pacientes con enfermedad de Best nacen con agudeza visual normal y al llegar a la infancia o adolescencia presentan visión borrosa y eventual deterioro de la visión central. La enfermedad consta de 5 estadios: previteliforme, viteliforme, pseudohipopion, vitelirruptivo y finalmente atrófico, sin ser requisito uno para llegar al otro [1] [8].

La etapa previteliforme tiene su inicio en la niñez de forma asintomática, se caracteriza por anomalías detectables en el electrooculograma, indicando una disfunción temprana del EPR. Al fondo de ojo en varios casos se puede observar una leve alteración en el brillo foveolar asimétrica en ambos ojos.

El Estadio viteliforme es el estadio característico de la enfermedad de Best, se forma una lesión macular bien delimitada con una apariencia característica de “yema de huevo”. Su tamaño varía generalmente entre 0.5 y 2 áreas de disco óptico. Es común que la progresión de este estadio no sea simétrica entre ambos ojos y, a veces, puede afectar solo a uno. La angiografía con fluoresceína revela hipofluorescencia debido al bloqueo de la fluorescencia por el material acumulado en el EPR. La tomografía de coherencia óptica (OCT) muestra la presencia de material hiperreflectante subretiniano en el EPR, característico de la acumulación lipídica propia de esta etapa [3] [4].

El estadio pseudohipopion se observa típicamente durante la pubertad, cuando parte del material acumulado en la lesión viteliforme se reabsorbe. Mientras que en el estadio vitelirruptivo la lesión de “yema de huevo” experimenta cambios significativos. La acumulación de material lipídico se rompe y dispersa, dando lugar a una apariencia de “huevo revuelto”. Este cambio estructural suele acompañarse de una disminución en la agudeza visual [3].

Finalmente, en el estadio atrófico desaparece todo el pigmento acumulado, dejando un área atrófica en el EPR. Esta etapa se caracteriza por una pérdida irreversible de células fotorreceptoras y epitelio pigmentario, lo que conduce a una reducción significativa en la función visual.

Suelen tener buen pronóstico, sin embargo, pueden sobrevenir complicaciones como el crecimiento de membrana neovascular coroidea (MNVC) o hemorragia subretiniana durante la fase disruptiva. En todos los casos la conducta es observar y hacer controles periódicos. En el caso de manifestarse con MNVC el tratamiento, antes del advenimiento de los antiangiogénicos, era terapia fotodinámica con verteporfina o fotocoagulación con láser argón directamente a la lesión [2] [3] [6]. Actualmente se utilizan terapias combinadas con antiangiogénicos o solos, observando buena respuesta a dicho tratamiento. El Anti-VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial) más utilizado descrito en estos casos es el ranibizumab, un anticuerpo monoclonal, obteniendo buenos resultados en la regresión de la neovascularización coroidea [3] [5].

Materiales y Métodos

Realizamos un estudio observacional retrospectivo y descriptivo de un paciente que presenta estudios realizados en su infancia por maculopatía y disminución de agudeza visual. El paciente fue evaluado con examen oftalmológico completo, que incluye test de agudeza visual, examen con lámpara de hendidura, presión intraocular y examen fundoscópico, y estudios complementarios como tomografía de coherencia óptica (OCT) (Spectralis, Heidelberg Engineering) y retinografía (RG) (TOPCON TRC) realizando el diagnóstico entre julio y agosto de 2022 en el Instituto Oftalmológico de Alta Complejidad OFTALMOS en Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Presentación del caso

Paciente masculino de 51 años sin antecedentes familiares oftalmológicos acude a nuestro servicio refiriendo pérdida progresiva y bilateral de agudeza visual (AV) de inicio en la infancia, sin diagnóstico concreto.

Como antecedente el paciente presentaba una retinografía con fluoresceína realizada en el año 1982 donde se observa aumento de hiperfluorescencia a nivel macular en tiempo arteriovenoso con predominancia en ojo derecho (OD). En ella se observa imagen compatible con spots de laser en región parafoveal del ojo izquierdo (Imágenes 1 y 2).

Al momento de la valoración el paciente presenta agudeza visual mejor corregida (AVMC) en OD

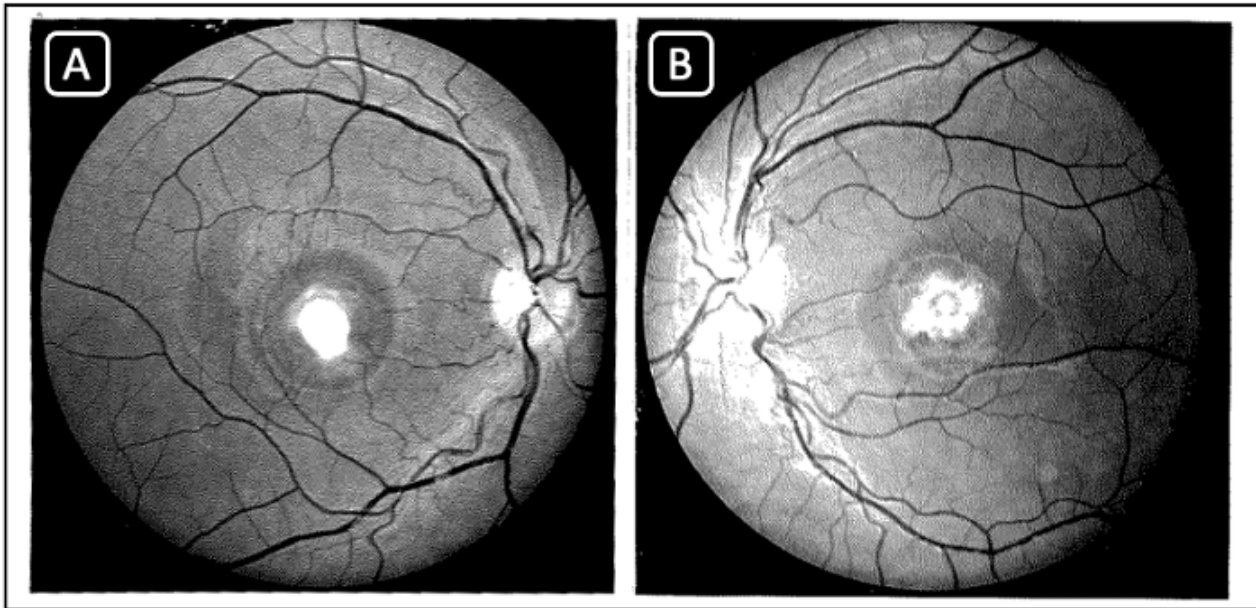


Imagen 1: Retinografía con fluoresceína del paciente de ambos ojos del 27 de octubre de 1982. Imagen A (Ojo derecho) y B (Ojo izquierdo): Se observa lesión viteliforme en sector macular, asimétrica, en ambos ojos.

de 20/50 en escala de Snellen (logMAR 0.4) y en ojo izquierdo (OI) de 20/80 (logMAR 0.6). Presión intraocular (PIO) de 13 mm Hg en OD y 14 mm Hg en OI. Test de Amsler alterado en OI. En la biomicroscopia no se observa alteración de segmento anterior.

A la oftalmoscopia binocular indirecta se evidencia lesión bilateral amarillenta en sector macular, de 1 diámetro de papila con zonas hiperpigmentadas en su interior compatibles con atrofia del EPR. A la OCT se observa disrupción de los segmentos externos de los fotorreceptores en sector subfoveal en ambos ojos.

Ante la sospecha de distrofia macular viteliforme de Best se solicita ERG y electrooculograma (EOG). El EOG muestra un índice de Arden patológico en ambos ojos (AO) de 1.7 con ERG subnormal (Imágenes 3 y 4).

Discusión

El desafío actual es realizar un buen screening de esta patología y un adecuado seguimiento de estos pacientes para poder tratar en tiempo y forma sus complicaciones, lo cual hace muy importante el control oftalmológico con fondo de ojo, y en caso de ser necesario los estudios complementarios.

La implicancia de la proteína bestrophin 1 codificada por el gen BEST-1 en esta patología y en varias enfermedades degenerativas oftálmicas ha hecho de ella un objetivo de investigación intensa para el desarrollo de terapias novedosas que actúen a nivel del epitelio pigmentario de la retina (EPR), el cual es el más afectado en estas enfermedades y por la que varios estudios complementarios electrofisiológicos están dirigidos a analizar su actividad. La interacción de las mutaciones del gen BEST-1 y la hipótesis de que existen factores desconocidos que actúan en la alteración de la bestrophin 1 apoyan a crear estos diferentes tipos de opciones terapéuticas [8].

Al ocurrir una acumulación de material viteliforme que interrumpe el transporte iónico y la homeostasis fluida entre el EPR y los fotorreceptores es necesario analizar estas estructuras con estudios complementarios, por esto es necesario el electrooculograma donde va a haber una relación de la armonización disminuida siendo esto un sello distintivo de la enfermedad de Best [8] [9].

Usualmente el pronóstico visual de pacientes con enfermedad de Best es bueno aun en presencia de lesiones viteliforme grandes y en sus diferentes estadios, la cual suele disminuir en presencia de atrofia retiniana y en casos de neovascularización

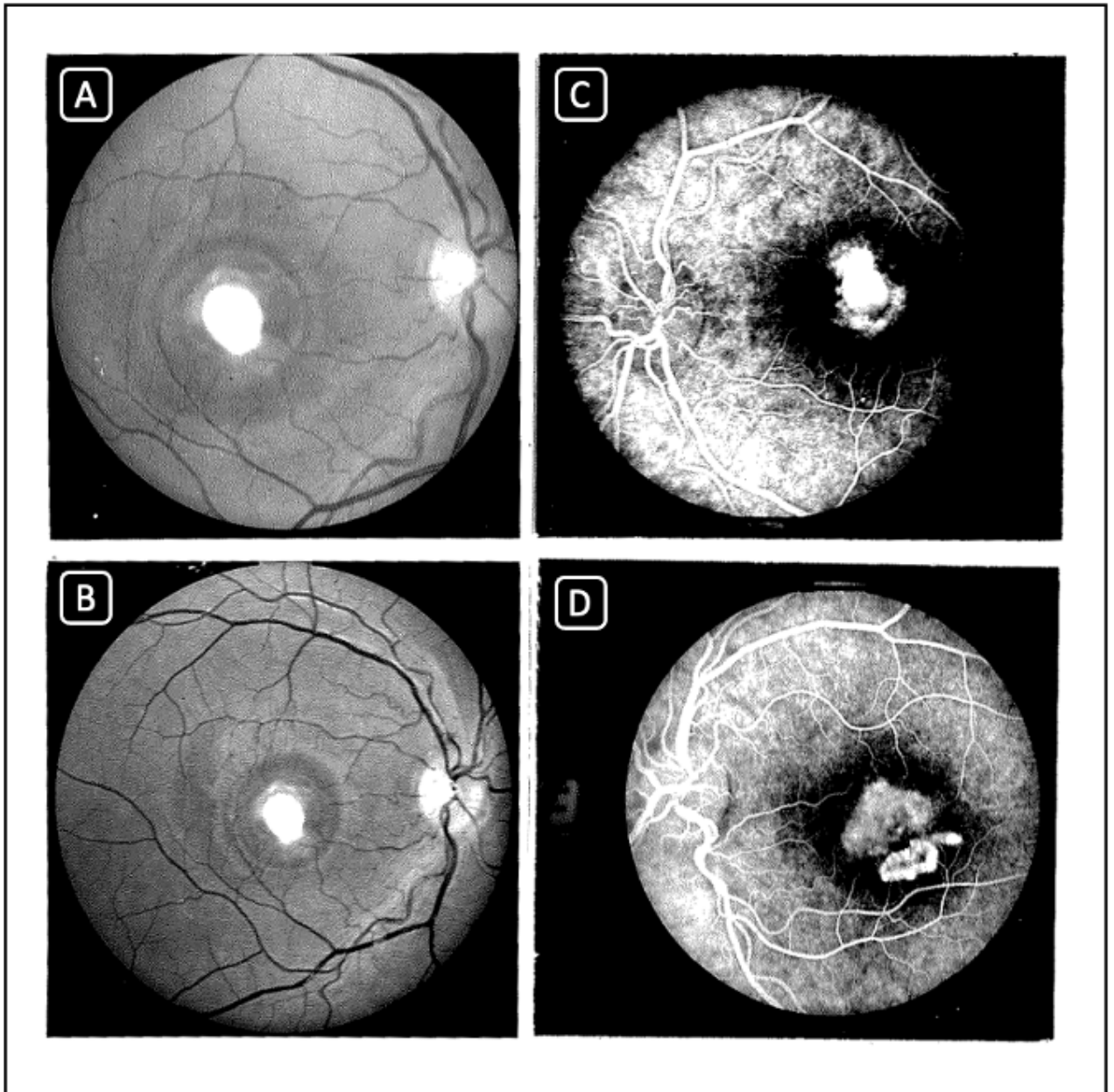


Imagen 2: Retinografía con fluoresceína del paciente de ambos ojos del 22 de noviembre de 1984 (“A” y “B”) y 25 de marzo de 1985 (“C” y “D”) respectivamente. Imagen A (OD) y B (OD): Se observa lesión viteliforme en sector macular estable de comportamiento muy similar. Imagen C (OI) y D (OI): lesión viteliforme con dispersión del material de lipofuscina con sectores de hiperfluorescencia con patrón en defecto de ventana correspondiente a las cicatrices por huellas de láser en sector parafoveal inferior temporal.

que en estos últimos suelen responder favorablemente a los tratamientos actuales ^[2] ^[3] ^[5].

Conclusión

La enfermedad de Best es una distrofia macular hereditaria que puede presentar una amplia varia-

bilidad fenotípica en su presentación y progresión. El diagnóstico temprano y la atención oftalmológica especializada son fundamentales para el manejo adecuado de los pacientes afectados. Se necesitan más investigaciones y estudios para desarrollar tratamientos efectivos que puedan prevenir o retrasar la progresión de la enfermedad y brindar mejores resultados visuales en estos pacientes.

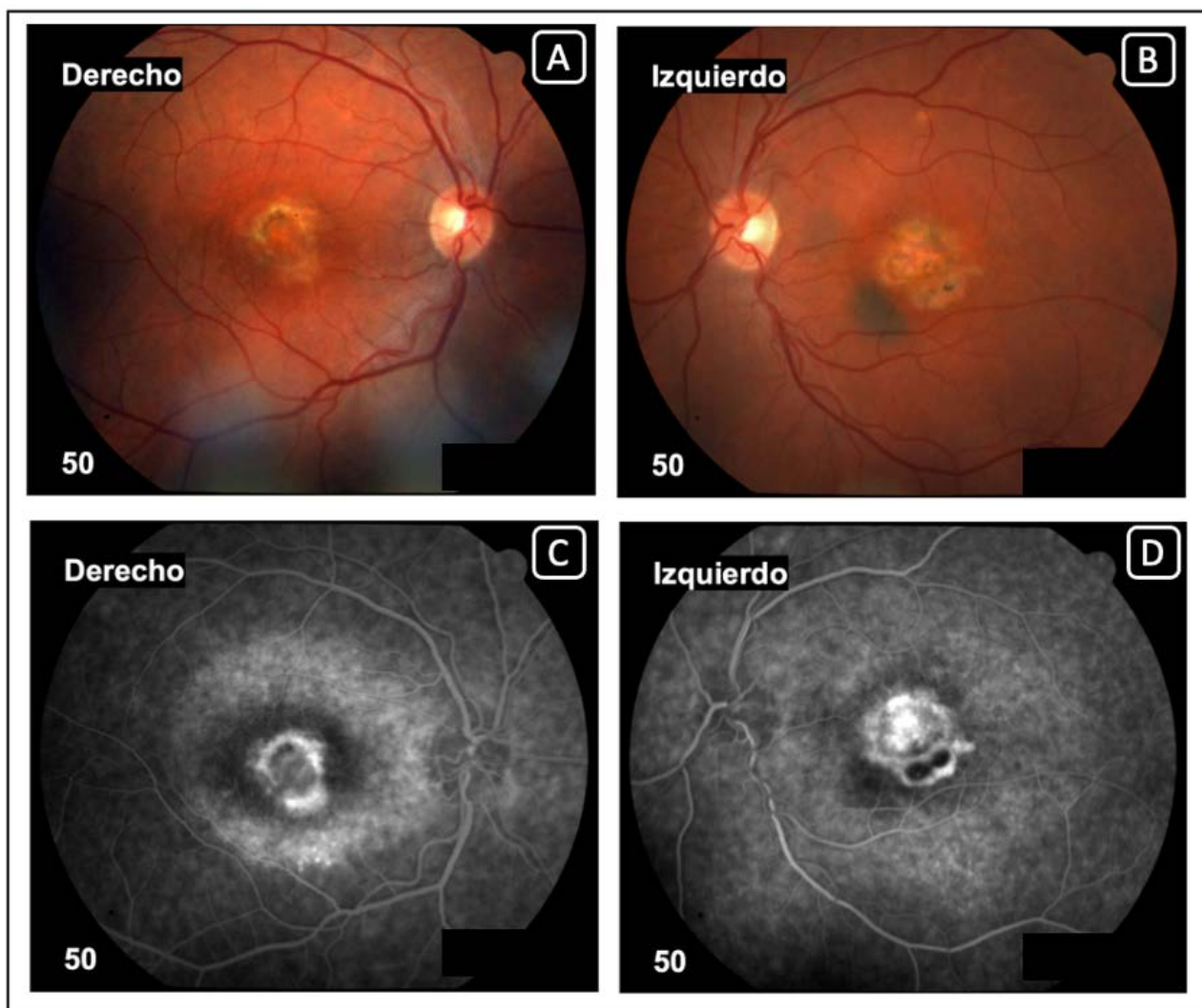


Imagen 3: Estudios complementarios del paciente de ambos ojos del 24 de enero de 2024. Imagen A (OD) y B (OI): Se observa retinografía a color de polo posterior con lesión en sector foveolar, asimétrica, irregular, ovalada, con sectores hipo e hiperpigmentados. Imagen C (OD) y D (OI): Se observa retinografía con fluoresceína en tiempos arteriovenosos donde se capta fluoresceína en sector foveolar con patrones de hiperfluorescencia e hipofluorescencia correspondientes a anillo atrófico que rodea lesión en ambos ojos y en OI se observa área cicatrizal por huellas de láser.

También es importante el apoyo de más exámenes electrodiagnósticos que permitan dar un diagnóstico acertado y evaluar el cambio de las lesiones para que se establezca un tratamiento oportuno. De igual manera, se necesita una mayor vinculación de los optómetras a estos casos mediante una remisión más oportuna y a través de las ayudas ópticas y no ópticas que se pueden ofrecer a pacientes con baja visión. Se debe tener en cuenta el consejo genético correspondiente y los próximos avances sobre dicha condición.

BIBLIOGRAFÍA

- Schachat A.P., Wilisison CP., Hinton DR., Sadda SR., Wiedemann P. Ryan's Retina 6th edition, Elsevier (2018).
- Querques G, Bocco MC, Soubrane G, Souied EH. Intra-vitreal ranibizumab (Lucentis) for choroidal neovascularization associated with vitelliform macular dystrophy. Acta Ophthalmol. 2008 Sep;86(6):694-5. doi: 10.1111/j.1600-0420.2007.01132.x. PMID: 18752521.
- Andrade RE, Farah ME, Cardillo JA, Höfling-Lima AL, Uno F, Costa RA. Optical coherence tomography in choroidal neovascular membrane associated with Best's vitelliform dystrophy. Acta Ophthalmol Scand. 2002 Apr;80(2):216-8. doi: 10.1034/j.1600-0420.2002.800218.x. PMID: 11952492.

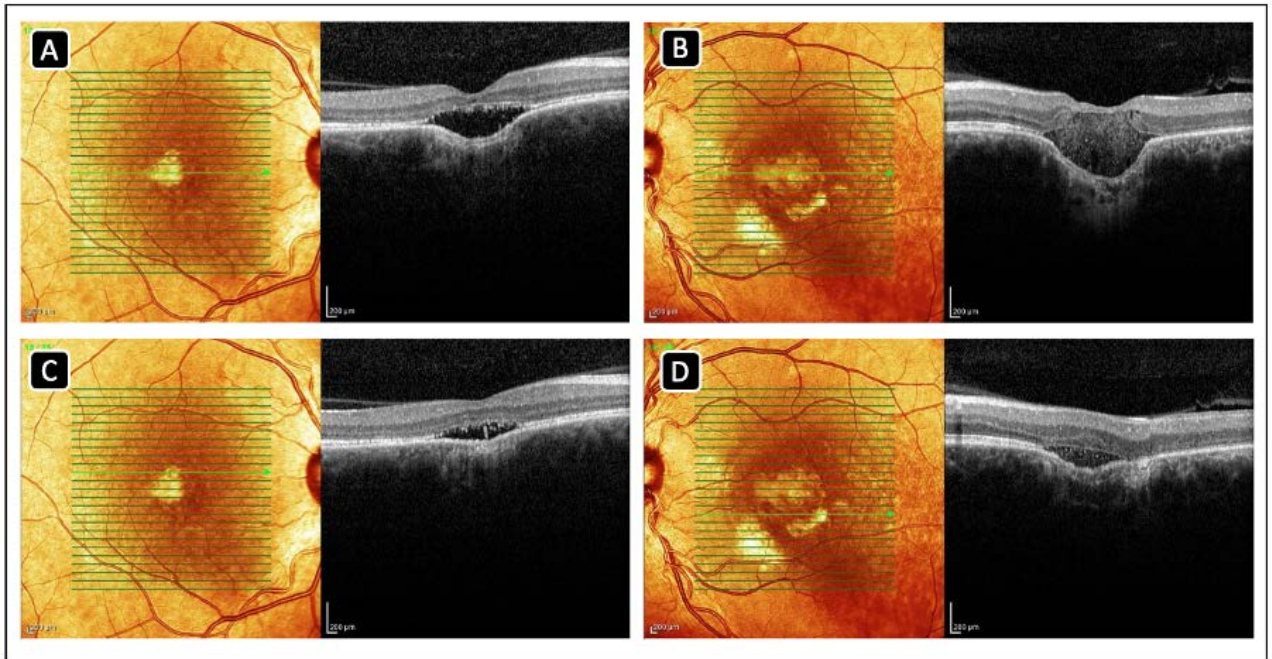


Imagen 4: Estudios complementarios del paciente de ambos ojos del 24 de enero de 2024. Imagen A (OD) y B (OI): Se observa una tomografía de coherencia óptica macular (Spectralis, Heidelberg Engineering) en corte foveolar donde se evidencia disrupción de los segmentos externos de los fotorreceptores en ambos ojos y se observa presencia de áreas hiper reflectivas en OI compatibles con áreas cicatrízales por huellas de láser.

4. Andrade RE, Farah ME, Costa RA. Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal choroidal neovascularization in best disease. *Am J Ophthalmol.* 2003 Dec;136(6):1179-81. doi: 10.1016/s0002-9394(03)00711-6. PMID: 14644242.
5. Nóbrega M, Bortolotto C, Farah M. Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone injection for choroidal neovascularization in Best disease. *Can J Ophthalmol.* 2007 Oct;42(5):761-2. doi: 10.3129/i07-138. PMID: 17891211.
6. Andrade RE, Farah ME, Cardillo JA, Höfling-Lima AL, Uno F, Costa RA. Optical coherence tomography in choroidal neovascular membrane associated with Best's vitelliform dystrophy. *Acta Ophthalmol Scand.* 2002 Apr;80(2):216-8. doi: 10.1034/j.1600-0420.2002.800218.x. PMID: 11952492.
7. Regillo C, Hlekamp N, Johnson M, et al. Retina and

- vitreous, section 12. En: American Academy of Ophthalmology editors, editor. Basic and clinical science course. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2011-2012.
8. https://eyewiki.aao.org/Best_Disease.
9. Hartzell HC, Qu Z, Yu K, Xiao Q, Chien LT. Molecular physiology of bestrophins: multifunctional membrane proteins linked to best disease and other retinopathies. *Physiol Rev.* 2008 Apr;88(2):639-72. doi: 10.1152/physrev.00022.2007. PMID: 18391176.
10. Khan KN, Islam F, Holder GE, Robson A, Webster AR, Moore AT, Michaelides M. NORMAL ELECTROOCULOGRAPHY IN BEST DISEASE AND AUTOSOMAL RECESSIVE BESTROPHINOPATHY. *Retina.* 2018 Feb;38(2):379-386. doi: 10.1097/IAE.0000000000001523. PMID: 28590961.