

**UNIVERSIDAD CATOLICA DE VALENCIA**  
**“San Vicente Mártir”**

**Grado en Medicina**  
**Trabajo de Fin de Grado**

**DISTROFIA MACULAR VITELIFORME DE BEST.**  
**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA A PROPÓSITO DE UN**  
**CASO.**

Presentado por: **Carmen Pareja Terrassa**  
Tutor: **Dr. David Salom**

Valencia, a 6 de mayo 2023

## AGRADECIMIENTOS Y RECONOCIMIENTOS

En primer lugar, quería dar las gracias a mi familia, mi motor durante todo el camino. Gracias por haber sido siempre fuente de apoyo y cariño, por inculcarme desde pequeña que con esfuerzo y dedicación no hay meta a la que no pueda llegar. A mi madre, por hacer posible esto desde el primer día, gracias por acompañarme y no soltarme nunca de la mano. A mis hermanos, siempre seréis mi ejemplo a seguir, gracias por empujarme siempre hacia adelante. Y en especial, gracias a mi padre, por abrirme las puertas a esta profesión que tan feliz me hace y que de alguna manera también me acerca a él, por conducirme siempre hacia lo que estoy consiguiendo, gracias papá.

A Valencia, porque me ha permitido conocer a personas que han hecho de estos años una época inolvidable. Agradecer a mis amigos de la universidad haberme acompañado durante este largo viaje de seis años, gracias por haberos convertido en familia. Y también a mis amigos de toda la vida porque me siento afortunada de seguir teniéndolos cerca, en especial a Sara, quien ha estado siempre para celebrar los éxitos, pero también para escuchar mis penas.

Agradecer al Dr. Arana por haberme acompañado durante tantos años. Siempre has sido y serás mi faro. Caminar contigo me ha supuesto un enriquecimiento tanto a nivel personal como profesional del que me he empapado para toda la vida.

También quería agradecer a mi tutor, el Dr. David Salom por el tiempo dedicado, su ayuda inestimable, su paciencia, sus consejos y conocimientos compartidos que han hecho posible y me han facilitado la elaboración de este Trabajo de Fin de Grado. Por último, agradecer a la Universidad Católica de Valencia por permitirme cumplir mi sueño, ser médico.

## RESUMEN

**Fundamento y objetivos.** La distrofia macular viteliforme de Best es una distrofia hereditaria de la retina, caracterizada por la pérdida progresiva de la visión, debido a la mutación en el gen BEST1. El objetivo principal propuesto es describir un caso diagnosticado de esta patología. Los objetivos secundarios son actualizar todo el conocimiento científico asociado a esta enfermedad.

**Material y métodos.** Presentamos el caso de una mujer y dos de sus familiares (hermana gemela e hija) con una distrofia macular viteliforme. Se ha realizado una revisión bibliográfica mediante el uso de PubMed/MEDLINE como también de Google Académico y Elsevier.

**Resultados.** A raíz de la búsqueda bibliográfica y el estudio de 3 miembros de una familia que padece esta enfermedad hemos sido capaces de describir en profundidad esta patología. A partir de las ecuaciones "*inherited retinal dystrophies*", "*best vitelliform macular dystrophy*", "*choroidal neovascularization lesion*", "*bestrophinopathies*", "*gene therapy*" utilizando combinaciones mediante operadores booleanos desde el año 2000 hasta ahora, se hallaron 751 resultados en la base de datos de pubmed, de los cuales fueron seleccionados 56.

**Conclusiones.** Aunque la distrofia macular viteliforme de Best no tiene tratamiento, los constantes avances que se están realizando actualmente de cara a encontrar tratamientos efectivos para las distrofias hereditarias de la retina ofrecen esperanza y abre las puertas a que en el futuro se puedan ofrecer opciones eficaces a los pacientes que padecen estas enfermedades hereditarias con el objetivo de impedir la pérdida de visión

**Palabras clave:** *Enfermedad de Best, Distrofia macular viteliforme, Neovascularización coroidea, Distrofias de la retina.*

## ABSTRACT

**Background and objectives.** Best's vitelliform macular dystrophy is an inherited dystrophy of the retina, characterized by progressive loss of vision as a result of a mutation in the BEST1 gene. The main objective proposed is to describe a diagnosed case of this pathology. The secondary objectives are to bring all the scientific knowledge related to this disease up to date.

**Material and methods.** We present the case of a woman and two of her relatives (twin sister and daughter) with vitelliform macular dystrophy. A literature review was conducted through PubMed/MEDLINE, Google Scholar, and Elsevier.

**Results.** As a result of the bibliographic search and the study of three family members suffering from the disease, we have been able to describe this pathology in depth. From the equations "*inherited retinal dystrophies*", "*best vitelliform macular dystrophy*", "*choroidal neovascularization lesion*", "*bestrophinopathies*", "*gene therapy*" using the Boolean operators' combinations from 2000 to present, 751 results were found in the PubMed database from which 56 were accepted.

**Conclusions.** Although Best's vitelliform macular dystrophy has no treatment, the ongoing progress being made to identify effective treatments for hereditary retinal dystrophies are promising, opening doors to provide effective options in the future to patients who suffer from these hereditary diseases to prevent visual loss.

**Keywords:** *Best disease, vitelliform macular dystrophy, Choroidal neovascularization, Retinal dystrophy.*

## ÍNDICE DE FIGURAS:

**Figura 1.** Anatomía del globo ocular.

**Figura 2.** Anatomía del fondo de ojo

**Figura 3.** Locus del gen de la enfermedad de Best.

**Figura 4.** Estadios clínicos de la enfermedad de Best.

**Figura 5.** Imagen de OCT Normal

**Figura 6.** Imagen de OCT alterada por enfermedad de Best

**Figura 6.** Imagen de EOG normal.

**Figura 7.** Imagen de EOG alterado por enfermedad de Best

**Figura 8.** Fondo de ojo con Retinosis pigmentaria.

**Figura 9.** Fondo de ojo con enfermedad de Stargardt

**Figura 10.** Imágenes de AGF y OCT correspondientes a diferentes estadios de la NVC.

**Figura 11.** Diagrama de flujo sobre el procedimiento de selección de las publicaciones.

**Figura 12.** Evolución de los hallazgos de fondo de ojo de nuestra paciente (2022-2022).

**Figura 13.** Evolución de los hallazgos de OCT de nuestra paciente (2022-2022).

**Figura 14.** Hallazgos de OCT de nuestra paciente en noviembre de 2016.

**Figura 15.** Árbol genealógico de la familia de nuestra paciente que consta de 5 generaciones de individuos.

**Figura 16.** Electroferograma del gen BEST1

**Figura 17.** Hallazgos de OCT y AGF obtenidos de nuestra paciente en 1997.

**Figura 18.** Hallazgos del FO de la hermana gemela de nuestra paciente en 2022.

**Figura 19.** Evolución de los hallazgos observados en el FO de la hija de nuestra paciente entre 2020 y 2022.

**Figura 20.** Evolución de los hallazgos de OCT observados en la hija de nuestra paciente a lo largo de 6 años.

### ÍNDICE DE TABLAS:

**Tabla 1.** Diagnóstico diferencial de la Enfermedad de Best.

**Tabla 2.** Descriptores en Ciencias de la Salud empleados en la búsqueda.

**Tabla 3.** Grados de recomendación y su interpretación según el nivel de evidencia

## ÍNDICE DE ACRÓNIMOS:

**AD:** Autosómica Dominante.

**ADA:** Adalimumab

**ADN:** ácido desoxirribonucleico

**ADVIRC:** Vitreorretinocoropatía autosómica dominante

**AF:** autofluorescencia

**AFG:** Angiofluoreseinografía

**Anti-VEGF:** Anti-factor de crecimiento del endotelio vascular

**AO:** ambos ojos

**AR:** Autosómica Recesiva

**ARB:** Bestrofinopatía autosómica recesiva

**AV:** Agudeza Visual

**AVMD:** Distrofia macular viteliforme del adulto

**AVV:** virus adeno-asociados

**BD:** Best Disease

**BVMD:** Best vitelliform macular dystrophy

**Cas9:** Nucleasa 9 asociada a CRISPR

**CADC:** distrofia coroidea aerolar central

**CORD:** Distrofia Progresiva de Conos y Bastones

**CRISPR:** Repeticiones palindrómicas cortas agrupadas regularmente interespaciadas

**CV:** Campo Visual

**DHR:** Distrofias Hereditarias Retinianas

**DMVB:** Distrofia Macular Viteliforme de Best

**DP:** Distrofia en Patrón

**EOG:** Electroculograma

**ERG:** Electroretinograma

**ERGM:** Electroretinograma multifocal

**FO:** Fondo de ojo

**LCA 10:** Amaurosis congénita de Leber

**MNVC:** Membrana de neovascularización coroidea

**OCT:** Tomografía de Coherencia Óptica

**OCT-A:** Angiografía por tomografía de coherencia óptica

**OD:** Ojo derecho

**OI:** Ojo izquierdo

**PCD:** Distrofia Progresiva de Conos

**PDT:** Terapia fotodinámica

**PERG:** ERG en Patrón

**PVE:** Potenciales visuales evocados

**RJLX:** Retinosquiasis Juvenil Ligada al X

**RP:** Retinosis Pigmentosa

**RPE:** Epitelio Pigmentario Retiniano

**RPE65:** proteína de 65 Kilodalton específica del epitelio pigmentario

**SCI:** Science citation Index

**SFD:** Distrofia pseudoinflamatoria de Sorsby

**SRF:** líquido subretiniano

**STGD:** Distrofia de Stargardt.



Universidad  
Católica  
de Valencia  
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGIA

**WOS:** Web of Science

## ÍNDICE:

<b>1.</b>	<b>INTRODUCCION</b> .....	<b>1</b>
1.1.	Anatomía del globo ocular	
1.1.1.	La retina	
1.2.	Distrofias hereditarias de la retina	
1.2.1.	Maculopatías	
1.3.	Distrofia macular viteliforme de Best	
1.3.1.	Definición	
1.3.2.	Epidemiología	
1.3.3.	Etiología	
1.3.4.	Clínica	
1.3.5.	Diagnostico	
1.3.6.	Diagnostico diferencial	
1.3.7.	Complicaciones	
1.3.8.	Tratamiento	
1.3.8.1.	Tratamiento de las distrofias hereditarias de la retina	
1.3.8.2.	Tratamiento de la distrofia macular viteliforme de Best	
1.3.9.	Consejo genético	
1.3.10.	Pronóstico	
<b>2.</b>	<b>JUSTIFICACION DEL TRABAJO</b> .....	<b>42</b>
<b>3.</b>	<b>HIPÓTESIS</b> .....	<b>43</b>
<b>4.</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>44</b>
4.1.	Objetivo principal	
4.2.	Objetivos secundarios	
<b>5.</b>	<b>MATERIAL Y METODOS</b> .....	<b>45</b>
5.1.	Diseño y estrategia de búsqueda bibliográfica	
5.2.	Criterios de selección de artículos	
5.2.1.	Criterios de inclusión	
5.2.2.	Criterios de exclusión	
5.3.	Extracción de datos y análisis de la información	

5.4.	Procedimiento de la selección	
5.5.	Evaluación de la calidad científica de los artículos	
6.	<b>RESULTADOS</b> .....	53
6.1.	Caso clínico	
6.2.	Resultados de la revisión bibliográfica	
7.	<b>DISCUSION</b> .....	67
8.	<b>CONCLUSIÓN</b> .....	72
9.	<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	73
10.	<b>ANEXO</b> .....	83
10.1.	Dictamen favorable del comité de ética	

## 1. INTRODUCCIÓN

La Distrofia Macular Viteliforme de Best (DMVB, o sus siglas en inglés BVMD) es una distrofia hereditaria de la retina, causada por la mutación en el gen BEST1, la cual se transmite a la descendencia de manera autosómica dominante (AD)<sup>1</sup>. Este trastorno afecta a la mácula, especialmente al epitelio pigmentario de la retina (EPR). Se manifiesta generalmente en la infancia, aunque también se han visto casos en personas adultas. Se caracteriza por la pérdida progresiva e irreversible de la visión, aunque en algunos casos se conserva una buena agudeza visual (AV) durante largos periodos de tiempo. En las últimas etapas de la enfermedad, los cambios atróficos del EPR o la cicatrización secundaria a las membranas neovasculares subretinianas asociadas a hemorragias pueden causar una pérdida severa de la AV.

Característicamente presentan un índice de Arden disminuido en el electrooculograma (EOG) y un acúmulo de material amarillento entre el EPR y los fotorreceptores a nivel macular. Las lesiones viteliformes evolucionan con el tiempo a través de cinco etapas: lesiones previteliformes, viteliformes, pseudohipopión, vitelirruptivas y atróficas. No se han encontrado otras anomalías oculares significativas o problemas sistémicos asociados a este trastorno genético<sup>2</sup>.

No existe tratamiento para detener la progresión de la enfermedad. Sin embargo, sí existe la posibilidad de tratar la complicación más frecuente asociada a esta patología, la neovascularización coroidea (NVC). Ésta se trata mediante la inyección intravítrea de antiangiogénicos (anti-VEGF), en especial con Ranibizumab y Aflibercept; esperamos que en un futuro próximo se puedan emplear nuevos y más potentes anti-VEGF como el Brolicizumab y Faricimab<sup>3</sup>. Las pruebas genéticas ayudan a confirmar el diagnóstico y permiten al genetista humano realizar un consejo genético adecuado. Por otra parte, el desarrollo de nuevas terapias génicas para distrofias hereditarias de la retina como la distrofia de Stargardt (STGD), la Amaurosis Congénita de Leber (LCA) y la Retinosis Pigmentaria (RP) abre nuevas esperanzas para el tratamiento de la enfermedad de Best<sup>4</sup>.

Se revisa en el presente trabajo un caso de Enfermedad de Best (tal y como se indica en los objetivos del resumen) y dos de sus familiares directos también afectados de esta enfermedad.

### **1.1. Anatomía del globo ocular**

El ojo humano es un órgano altamente especializado, de cuyas estructuras depende la captación y el procesamiento de la información visual. El globo ocular tiene forma esférica y mide alrededor de 2,5 cm de diámetro. Desde el punto de vista anatómico la pared del globo ocular puede dividirse en tres capas:

- a) Capa externa o túnica fibrosa: tiene la función principal de sostener y proteger al globo ocular. En su parte posterior se encuentra la esclerótica y en su parte anterior se observa la córnea.
- b) Túnica media, vascular o úvea: se encarga de la vascularización del ojo. Está formada por tres segmentos: la coroides, el cuerpo ciliar y el iris.
- c) Túnica interna, nerviosa o retina: se trata de una membrana fotosensible que contiene los fotorreceptores, células sensibles a la luz.

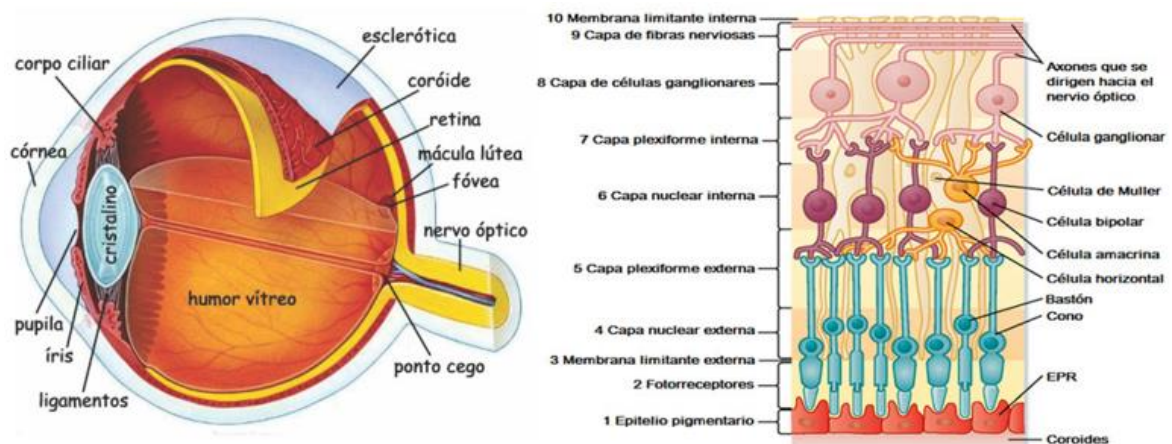
#### **1.1.1. La retina**

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 interesante. La retina es un tejido neuroepitelial que comprende una porción neurosensorial en la parte interna y el EPR en la parte externa. La retina es el origen de las fibras nerviosas que se dirigen hacia el disco óptico para formar el nervio óptico y así transformar la luz en impulsos nerviosos. En ella se encuentran los fotorreceptores, es decir, los conos que nos permiten distinguir los colores y tener visión diurna, y los bastones que nos permiten ver en la oscuridad y percibir el movimiento. Su área central recibe el nombre de mácula lútea, la cual se encarga de la visión central y detallada; en su interior se encuentra la fovea, una zona deprimida que posee una gran cantidad de conos. Por otra parte, en el área periférica hay mayor número de bastones.

La retina recibe irrigación de dos sistemas circulatorios; los vasos retinianos y los vasos coroideos. Ambos sistemas derivados de la arteria oftálmica, que a su vez es rama de la arteria carótida interna.

Microscópicamente, la retina está dividida en diez capas, que ordenadas de la más externa a la más interna, son:

1. Epitelio pigmentario: formado por células con melanina que dan lugar a su pigmentación característica.
2. Capa de los fotorreceptores: formada por los conos y los bastones.
3. Capa limitante externa: formada por las células de Müller.
4. Capa granular externa: formada por los núcleos celulares de las células fotorreceptoras.
5. Capa plexiforme externa: es el área de conexión sináptica entre las células fotorreceptoras y las células bipolares.
6. Capa nuclear interna: formada por células bipolares, horizontales y amacrinas.
7. Capa plexiforme interna: área de conexión sináptica entre las células bipolares, amacrinas y ganglionares.
8. Capa de células ganglionares: compuesta por los núcleos de éstas.
9. Capa de fibras del nervio óptico: formada por los axones de las células ganglionares que forman el nervio óptico.
10. Capa limitante interna: separa la capa de fibras nerviosas del humor vítreo.



**Figura 1. Anatomía del globo ocular.** Estructura del globo ocular (A); estructura y tipos celulares de la retina humana (B)

La luz entra en el ojo a través de la córnea, atravesando sus estructuras (humor acuoso, cristalino y vítreo) hasta que llega a la retina, en concreto, a los fotorreceptores de la mácula. El proceso de transformación de la luz en impulsos nerviosos se denomina fototransducción, en este proceso la luz origina una respuesta nerviosa en el segmento exterior de los fotorreceptores, involucrando a diversas proteínas ancladas a la membrana plasmática y el segundo mensajero guanósín monofosfato cíclico. Este último se encarga de regular la apertura y cierre de canales catiónicos. Al estimularse la rodopsina de los bastones y las opsinas de los conos como respuesta a la luz, se produce una serie de reacciones en cascada que producen el cierre de esos canales, provocando que la membrana se hiperpolarice y se reduzca la cantidad de neurotransmisores liberados por el terminal del fotorreceptor hacia las neuronas postsinápticas.

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, es por ello por lo que las mutaciones genéticas pueden provocar alteraciones en el funcionamiento normal de los fotorreceptores haciendo que se desarrollen enfermedades distróficas de la retina, dando lugar a un amplio grupo de trastornos retinianos fenotípicos y genéticamente heterogéneos que representan la forma más frecuente de discapacidad visual hereditaria<sup>5</sup>.

Los fotorreceptores son especialmente susceptibles al daño oxidativo y a la peroxidación lipídica debido a su elevada tasa metabólica y a los riesgos ambientales a los que están expuestos. La muerte de los conos parece ser consecuencia de un progresivo daño oxidativo, inflamación y desequilibrio metabólico, influenciado por la liberación de sustancias tóxicas por parte de los bastones y otras células del entorno; y la muerte de los conos termina produciendo la pérdida de la visión central<sup>6</sup>.

## 1.2. Distrofias hereditarias de la retina

Las distrofias hereditarias de la retina (DHR) son un grupo de trastornos retinianos hereditarios que causan una pérdida visual significativa, con mayor frecuencia como resultado de la atrofia macular progresiva. Se caracterizan por anomalías bilaterales, relativamente simétricas, que afectan significativamente la función visual. Son causadas por mutaciones en genes que codifican proteínas esenciales para el funcionamiento y mantenimiento de las células fotorreceptoras de la retina. Los defectos en estas proteínas provocan acúmulo de sustancias tóxicas y otras alteraciones que provocan la degeneración de los fotorreceptores. Estos también pueden verse afectados por alteraciones en la coriocapilar y en el EPR<sup>7</sup>. Son un conjunto de más de 30 enfermedades genéticamente heterogéneas por lo general no congénitas, bilaterales y progresivas que incluyen muchas formas diferentes de anomalías visuales primarias; además, son consideradas la principal causa de ceguera intratable en la actualidad<sup>8</sup>.

Epidemiológicamente, se sitúan dentro de las llamadas “enfermedades raras”. En conjunto, su prevalencia se sitúa entre 1/750 y 1/5000, dependiendo de la región, el nivel de consanguineidad o la etnia. Sin embargo, la mayor parte de los estudios realizados hasta la fecha han sido en regiones concretas y en poblaciones pequeñas<sup>9</sup>.

Pese a que la sintomatología es muy variada, entre los síntomas más frecuentes se encuentran los siguientes: alteraciones del campo visual, ceguera nocturna, metamorfopsia y percepción alterada de los colores. Una buena historia clínica, con un estudio detallado de la genealogía del paciente acompañado de pruebas complementarias esenciales para el manejo de estas enfermedades como campo visual (CV), estudio del fondo de ojo (FO), test de sensibilidad, test de colores, electroretinograma (ERG), angiografías (AGF), autofluorescencia (FAF), tomografía de coherencia óptica (OCT) y estudio genético.

Existe una gran heterogeneidad genética con solapamientos tanto en el genotipo como en el fenotipo, lo que dificulta la clasificación genética y el estudio a este nivel de las DHR. El conocimiento de los genes implicados y sus posibles aplicaciones están en continua evolución. El diagnóstico genético en estas

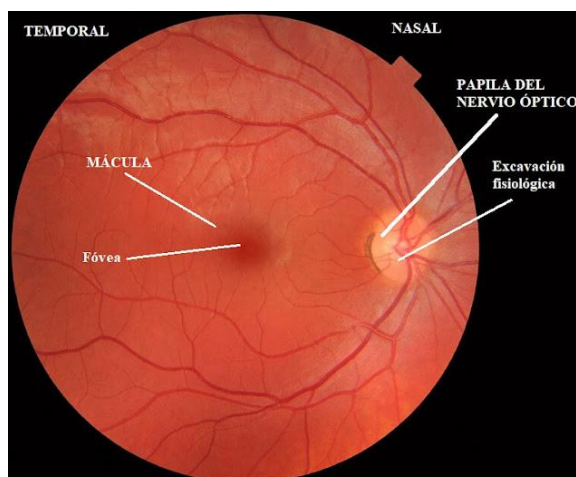
enfermedades es fundamental para conocer mejor las enfermedades, poder mejorar el consejo genético, confirmar diagnósticos dudosos y poder desarrollar estrategias preventivas o terapéuticas. Existen multitud de criterios para clasificar las DHR, entre ellos, su causa genética, herencia, fenotipo, edad de aparición de los síntomas, progresión de la enfermedad o célula fotorreceptora afectada. Según este último criterio, podemos clasificarlas en tres tipos: formas periféricas, cuando los afectados son los bastones; formas centrales, cuando afectan a los conos; y mixtas, cuando afectan a ambos fotorreceptores<sup>10</sup>.

- a) Formas periféricas: Algunos de los ejemplos más significativos de este tipo de patología son la retinosis pigmentaria y la coroideremia.
- b) Formas centrales: Esta parte central de la retina también se conoce como mácula, así que a este grupo de enfermedades se le conoce como maculopatías, entre las que destacan las distrofias de conos y distrofias de conos y bastones (CORD), la enfermedad de Stargardt (STGD), la retinoquiasis juvenil ligada al cromosoma X (RXL) y la Distrofia macular hereditaria de Best (BMVD) de la cual hablaremos en esta revisión bibliográfica.
- c) Formas mixtas: la amaurosis congénita de Leber.

Durante la última década, ha habido múltiples avances que ahora nos proporcionan una mejor comprensión de los mecanismos genéticos y la fisiopatología asociada que subyace a cada subtipo de DM. Esto ha facilitado el desarrollo de estrategias terapéuticas para retrasar la pérdida visual progresiva o potencialmente restaurar un grado de función visual<sup>11</sup>.

### 1.2.1. Maculopatías:

Dentro de las DHR existe un subgrupo denominado distrofias maculares (DM) que comprenden un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por una pérdida de la visión central, así como de la AV y de la percepción del color, a menudo como resultado de una atrofia progresiva de la mácula y del EPR.



*Figura 2. Anatomía del fondo de ojo.*

Actualmente, se han identificado las siguientes DM:

- a) Distrofia o degeneración de conos y bastones.
- b) Distrofia viteliforme del adulto.
- c) Distrofia macular viteliforme de Best.
- d) Distrofia areolar central del epitelio pigmentario.
- e) Distrofia de Stargardt.
- f) Distrofia en patrón del EPR (DP)
- g) Distrofia del fondo de ojo de Sorsby (SFD)

Después de la STGD, la DMVB es la segunda maculopatía más frecuente<sup>8</sup>.

### 1.3. Distrofia macular viteliforme de Best

#### 1.3.1. Definición

La Distrofia Macular Viteliforme de Best es una forma genética de degeneración macular que se transmite de forma AD, aunque con penetrancia incompleta y expresividad variable. Menos frecuentemente, se puede transmitir de forma autosómica recesiva o presentar la mutación “de novo”<sup>1</sup>.

Se considera una enfermedad rara, ya que únicamente ocurre en aproximadamente 1 de cada 10000 personas<sup>10</sup>.

En rasgos generales se caracteriza por cambios bilaterales en el fondo de ojo con apariencia de “yema de huevo”, afectando especialmente al EPR y presenta unas características funduscópicas y electrofisiológicas muy características<sup>12</sup>.

El primero en hablar de esta patología fue el Dr. Adams, pero fue el oftalmólogo alemán Friedrich Best quien en 1905 describió un pedigrí que padecía la enfermedad y tras lo cual adoptó el nombre de enfermedad de Best (BD, de sus siglas en inglés). Posteriormente, Zanen y Rausin introdujeron el término viteliforme, motivo por el cual también se conoce como “Distrofia Macular Viteliforme”<sup>2</sup>.

Otros nombres de la afección incluyen distrofia macular de Best, distrofia viteliforme, distrofia macular viteliforme de aparición temprana o juvenil, distrofia vitelina y degeneración vitelruptiva.

### **1.3.2. Epidemiología**

Los estudios sobre la prevalencia se han visto obstaculizados por el hecho de que existe una expresividad muy variable dentro y entre las familias. En Europa, los estudios de incidencia están centrados principalmente en la población del norte del continente. En Suecia, la incidencia fue de 2/10.000, pero dado que el estudio se realizó antes de la detección genética molecular, es posible que la incidencia se haya subestimado. En Dinamarca, se pensó que la incidencia era de 1,5/100.000.

Recientemente, se realizó un estudio en Minnesota el cual mediante la base de datos del Proyecto de Epidemiología de Rochester se identificó todos los casos de distrofia viteliforme o de patrón en el condado de Olmsted desde el 1/1/2000 hasta el 12/31/2014. Demostrando una prevalencia de la enfermedad de 1 en 16,500 y 1 en 21,000<sup>13</sup>.

Es una enfermedad que se manifiesta dentro de las dos primeras décadas de la vida (5-13 años), sin embargo, la edad de inicio de los síntomas puede variar incluso entre miembros de la misma familia; la lesión macular puede notarse por primera incluso a los 75 años<sup>14</sup>.

Tanto hombres como mujeres se ven afectados. En 2018-2019 en el Hospital clínico de Valladolid se realizó un estudio retrospectivo transversal unicéntrico descriptivo de las distrofias hereditarias retinianas en colaboración con el Instituto de Investigación de Oftalmología Aplicada de Valladolid (IOBA). Este reveló que la enfermedad de Best afecta con mayor proporción a mujeres, con un porcentaje del 63,6%.

Desafortunadamente, todos los estudios sobre la incidencia están en la población blanca, pero esta patología ha sido diagnosticada en individuos de ascendencia europea, africana e hispana.

### 1.3.3. Etiología

La causa de esta DM es una mutación en el gen BEST1 el cual fue identificado en 1998 por Petrukhin y sus colegas y designado originalmente como VMD2 o TU15B. Se localiza en el cromosoma 11q12-q13.

El gen BEST1 se expresa predominantemente en el pigmento retiniano, aunque también se ha detectado alguna expresión en riñón, cerebro, médula espinal y testículos.

Se han descrito más de 300 mutaciones en todo el gen BEST<sup>1</sup>. Estas mutaciones se asocian causalmente con hasta cinco enfermedades degenerativas retinianas fenotípicamente distintas, que se denominan colectivamente: bestrofinopatías. Estas cinco enfermedades asociadas son: Distrofia macular viteliforme de best, Bestrofinopatía autosómica recesiva (BRA), Distrofia macular viteliforme de inicio en la edad adulta (AVMD), Vitreorretinocoloridopatía autosómica dominante (ADVIRC) y Retinitis pigmentosa (RP). A pesar de una extensa investigación, el mecanismo patológico de este gen sigue siendo difícil de

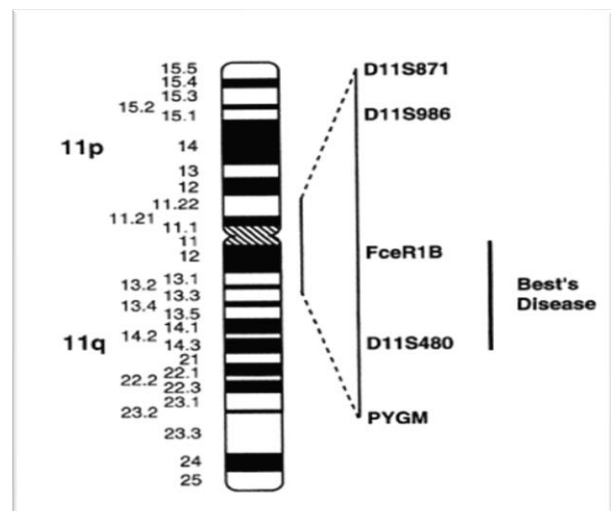


Figura 3. Locus del gen BEST1

alcanzar, y los factores que conducen a la formación de lesiones maculares están en gran parte inexplorados.

El producto de este gen se denominada “Bestrophin 1”, es una proteína de membrana integral que, dentro del ojo, se expresa de forma única en el EPR, donde se localiza predominantemente en la membrana plasmática basolateral. Esta funciona como un canal aniónico de cloro y un regulador de la señalización intracelular del  $Ca^{2+}$ , por lo que es esencial en la correcta regulación del ambiente iónico del EPR y/o del espacio subretiniano (los canales de cloro son activados por la hipoosmolaridad e inhibidos por la hiperosmolaridad). El equilibrio iónico del EPR es un factor importante para su adhesión a la retina. Además, la mutación causa una reducción del índice de Arden en el EOG, característica diferenciadora que detallaremos más adelante.

La presencia de un desequilibrio iónico provoca que el EPR sea incapaz de bombear el líquido subretiniano, el cual, al acumularse, separa a los fotorreceptores y hace que se almacenen sustancias componentes de la lipofucsina en exceso en el espacio EPR y/o espacio subretiniano. La lipofucsina es una mezcla heterogénea de proteínas y lípidos parcialmente oxidados, el principal componente fluorescente es el N-retinilideno-N-retiniletanolamina, metabolito del retinal, uno de los principales pigmentos visuales. Por este motivo, el anormal acúmulo de lipofucsina da como resultado una lesión amarillenta en o cerca de la fóvea que da lugar a una imagen viteliforme, responsable de la reducción de la visión central que experimentan estos pacientes conforme van creciendo<sup>15</sup>.

El genotipo no siempre predice el fenotipo en pacientes con DMVB; sin embargo, tener dos mutaciones en el gen BEST1 causa un fenotipo más grave. Por otra parte, las variantes en otros genes también pueden dar lugar a un fenotipo viteliforme similar al observado en DMVB, incluyendo PRPH2, IMPG1 e IMPG2<sup>1</sup>.

#### 1.3.4. Clínica

El cuadro clínico por regla general es bilateral, aunque se han descrito casos puntuales unilaterales<sup>16</sup>. La enfermedad generalmente involucra solo el ojo sin manifestaciones sistémicas asociadas.

Característicamente, no produce alteraciones de la visión hasta estadios avanzados de la enfermedad, por lo que es habitual que el diagnóstico se realice de forma casual en una exploración ocular rutinaria. Los pacientes pueden tener alteraciones de la visión debido a la pérdida de la agudeza visual, y se puede observar discriminación anómala del color (principalmente el eje protan), metamorfopsia y visión borrosa, pero por otra parte los pacientes conservan la visión periférica y la adaptación a la oscuridad. También pueden desarrollar un escotoma central relativo o absoluto que va aumentando en densidad y se correlaciona con la etapa de la enfermedad. Existen variaciones en individuos enfermos de la misma familia que presentan fenotipos distintos, explicado por la heterogeneidad genética.

Es importante tener en cuenta que algunos pacientes presentan a menudo una cámara poco profunda que se asocia con hipermetropía y puede causar un glaucoma de ángulo cerrado.

Algunos individuos afectados por la mutación permanecen asintomáticos. Y, por lo general, el nervio óptico y los vasos de la retina son normales y no se ven espículas óseas<sup>17</sup>.

Aunque no se produzcan cambios en la visión, el fondo de ojo de esta patología es muy característico y su apariencia va cambiando según el estadio de la enfermedad. La lesión se caracteriza por la aparición simétrica o asimétrica en la zona foveal de una lesión redondeada, amarillenta, generalmente mayor de un diámetro papilar y con un borde ligeramente oscuro; con menos frecuencia pueden presentarse lesiones múltiples o extrafoveales.

En 1971, Deutman caracterizó esta enfermedad correlacionando los estadios con la imagen fundoscópica y, 10 años después, Mohler y Fine modificaron

esta clasificación definiendo 7 etapas de la enfermedad basadas en la apariencia de las lesiones retinianas.

Las etapas son las siguientes<sup>18</sup>:

➤ Estadio 1: Etapa subclínica

Paciente asintomático con fondo de ojo normal, pero electrooculograma (EOG) alterado. Los únicos fenotipos que se pueden observar son la ventana del EPR y los defectos de granularidad.

➤ Estadio 2: Etapa previteliforme

Paciente asintomático y EOG alterado. Se puede observar un fino moteado pigmentado en la mácula.

➤ Estadio 3: Etapa viteliforme

Este estadio se caracteriza por el desarrollo de una lesión viteliforme conocida como imagen en “yema de huevo”, constituida por lipofuscina subretiniana. Se trata de una lesión elevada, amarilla, redonda, con margen bien definido, tamaño de 0.5 a 2 diámetros discuales y generalmente suele centrarse en la fóvea<sup>19</sup>. El EOG está alterado y la agudeza visual del paciente puede ser normal o estar ligeramente disminuida.

➤ Estadio 4: Etapa pseudohipopion

Los depósitos viteliformes gravitan hacia abajo en el espacio subretiniano con un nivel superior horizontal, de tal forma que aparece en la lesión anterior un nivel de líquido más denso en la zona inferior de la lesión, que puede cambiar de localización por cambios posturales. La lesión comienza a absorberse, con escaso efecto sobre la visión.

➤ Estadio 5: Etapa vitelorrúptiva

El quiste o “yema de huevo” característico del estadio anterior empieza a romperse, liberando líquido o produciendo una hemorragia conocida como “huevo revuelto” dando un aspecto heterogéneo. El EOG está alterado y la agudeza visual puede estar disminuida debido a la cicatriz atrófica que empieza a formarse.

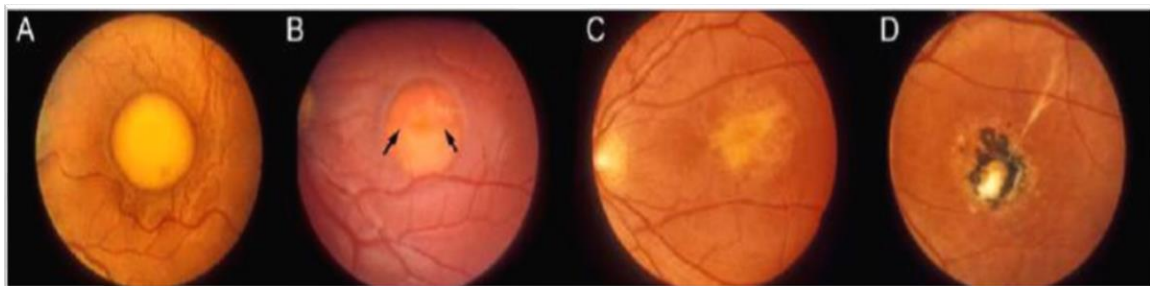
➤ Estadío 6: Etapa quística

En este estadio desaparece la imagen en forma de “yema de huevo” y se empieza a observar atrofia en el EPR con reflejo coroido.

➤ Estadío 7: Etapa atrófica/cicatricial

Se produce la ruptura eventual y reabsorción del quiste dejando un área de atrofia en el EPR por lo general bilateral y relativamente simétrica. El paciente sufre una grave pérdida de la visión central.

La fibrosis que puede ocurrir en DMVB avanzada ha sido descrita como parecida a una "carpa de circo" debido a su altura exagerada y su inusual relación altura-base. En este estadio, puede desarrollarse una membrana neovascular originando una cicatriz disciforme<sup>20</sup>.



**Figura 4. Estadios clínicos de la enfermedad de Best.**

*A) Lesión viteliforme (“yema de huevo”). B) Presencia de líquido como consecuencia de la rotura de la “yema de huevo” C) Lesión vitelorrupiva (“huevo revuelto”) caracterizada por la reabsorción parcial del líquido D) Lesión atrófica caracterizada por tejido gliótico acompañado de lesiones hipo e hiperpigmentadas.*

Aunque se han descrito estas etapas clínicas, es importante tener en cuenta que los estadios no siempre ocurren consecutivamente ni tampoco se producen inevitablemente en todos los pacientes. La lesión macular viteliforme puede progresar a través de las etapas típicas, puede retroceder con el tiempo o puede estar asociada con lesiones extramaculares más nuevas. Muchos pacientes muestran una etapa diferente en cada ojo. Muchas lesiones de BVMD presentan simultáneamente características de diferentes estadios de BVMD, incluso los ojos

con lesiones en la etapa cicatricial a menudo conservan una agudeza visual notablemente buena, a pesar de la impresionante cicatrización central<sup>21</sup>.

Aproximadamente el 5% de los individuos con mutación BEST1 tendrán hallazgos maculares normales o casi normales.

### **1.3.5. Diagnóstico**

Las pruebas diagnósticas a las que podemos recurrir con el objetivo de llevar a cabo un diagnóstico de certeza de esta patología son las siguientes:

- Estudio del fondo de ojo
- Estudio del campo visual
- Estudio de la agudeza visual
- Electroretinograma
- Electroculograma
- Potenciales evocados visuales (PEV)
- Tomografía de coherencia óptica
- Angiografía OCT AngioPlex (OCT-A)
- Autofluorescencia (AF)
- Angiografía con fluoresceína del fondo de ojo
- Estudio genético

El diagnóstico clínico se hace en base a los antecedentes familiares, las pruebas de agudeza visual, el examen del fondo de ojo, electrooculograma y la historia familiar.

La agudeza visual se mide mediante la prueba de Snellen. Frecuentemente se observa una AV similar en ambos ojos, lo que es esperable dado que se trata de enfermedades generalmente bilaterales y simétricas.

En la exploración del CV puede haber escotoma central y, generalmente, no habrá defecto del CV periférico. En algunos casos la visión del color y la sensibilidad al contraste pueden verse afectadas. La tabla de Amsler debe usarse regularmente para detectar metamorfopsia temprana, que puede estar relacionada con la formación de una membrana neovascular coroidea.

El fondo de ojo de esta patología es muy característico, muestra una lesión típica amarillenta que va cambiando según el estadio de la enfermedad. Esta prueba es crucial para llevar a cabo el diagnóstico de la enfermedad. La AF es una prueba no invasiva que permite explorar el FO. Este procedimiento se basa en una propiedad que tiene el fondo de ojo: la autofluorescencia. Esta cualidad es una capacidad intrínseca que presenta la retina y que consiste en la emisión de una luz en el espectro de longitudes de onda de los 500 a los 700 nm. El principal componente autofluorescente del FO es la lipofucsina, por lo tanto, los cambios en el EPR, como pueden ser depósitos anómalos de lipofucsina o cierto nivel de atrofia, se verán perfectamente. El material viteliforme subretiniano se asocia con una señal alta en las imágenes (hiperautofluorescente) y tiene una forma redonda u ovalada en la etapa viteliforme. En la etapa de pseudohipopión, la autofluorescencia es visible en el material amarillo depositado inferiormente. La enfermedad vitelorrupiva muestra autofluorescencia moteada. La etapa atrófica muestra hipoautofluorescencia. Se pueden observar anillos periféricos/pequeños puntos circunferenciales de hiperautofluorescencia en la etapa vitelorrupiva<sup>22</sup>. Las etapas tardías muestran característicamente hipoautofluorescencia central e hiperautofluorescencia periférica. En un estudio, la disfunción retinal y la autofluorescencia revelaron un patrón centrífugo de pérdida del centro a la periferia. El área central de atrofia se correlaciona con baja agudeza visual, autofluorescencia reducida, escotoma central, visión de color reducida y respuesta de patrón ERG reducida<sup>23</sup>.

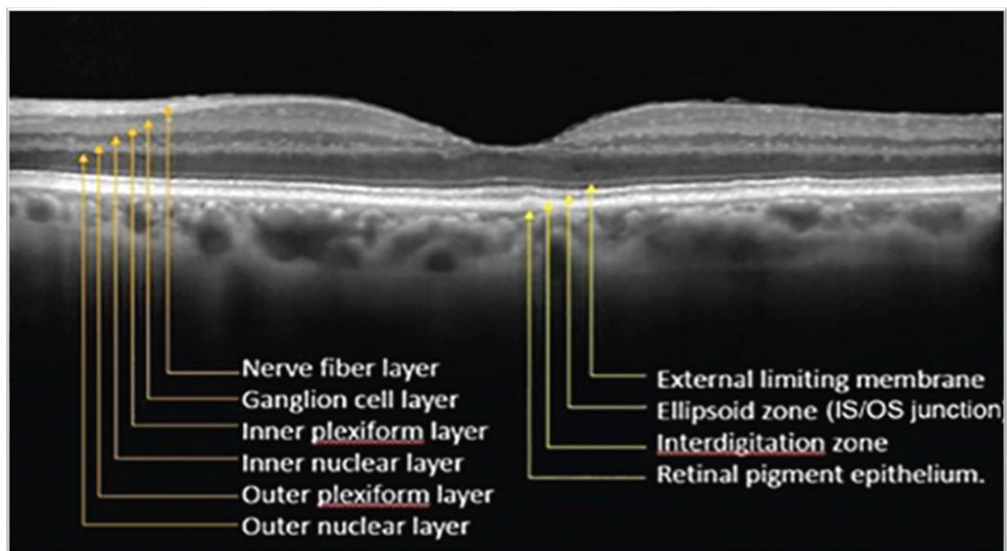
El aumento de la señal en AF puede ayudar a distinguir las causas hereditarias de la lesión viteliforme en comparación con los trastornos adquiridos no hereditarios. Como se ha mencionado anteriormente, la fibrosis que puede ocurrir en la DMVB avanzada se ha descrito como parecida a una "carpa de circo" debido a su altura exagerada y su inusual relación altura-base.

Adicionalmente a la observación del FO, las pruebas complementarias de mayor utilidad para diagnosticar esta patología son las siguientes:

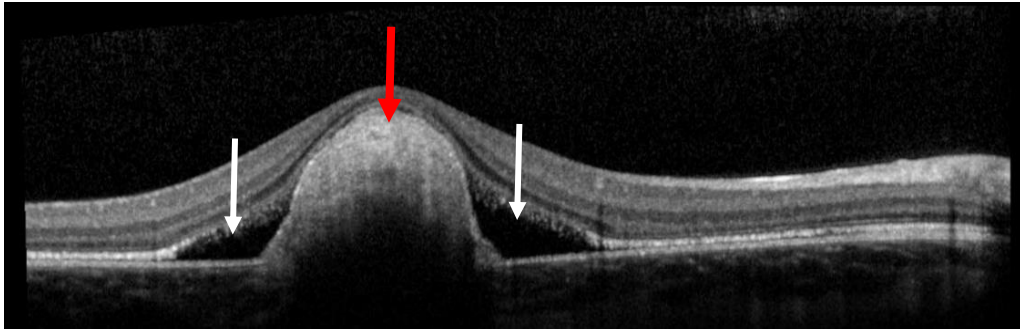
A nivel estructural, la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) permite llevar a cabo un estudio de imagen no invasivo que provee

imágenes de alta resolución, análogo a un corte histológico. Su principio óptico se basa en la interferometría de baja coherencia midiendo la reflectividad óptica. Los tejidos con mayor reflectividad como el EPR presentan colores cálidos mientras que las menos densas como el vítreo o el líquido subretiniano presentan colores negros. De este modo, la OCT puede identificar la acumulación anómala de lipofuscina entre los fotorreceptores y el EPR y ayudar en la caracterización de los 7 estadios; lo que la convierte en la prueba que mejor identifica la lesión viteliforme subretiniana<sup>24</sup>.

- En la etapa viteliforme, la OCT revela el depósito de material hiperreflectante homogéneo y una elevación de la retina.
- En la etapa de pseudohipopión, la exploración OCT vertical muestra un líquido transparente en la parte superior y un margen nítido del material viteliforme depositado.
- En la fase atrófica, el material hiperreflectante disminuye y hay una pérdida concomitante de fotorreceptores, además, se puede observar un adelgazamiento de la retina similar a la atrofia geográfica en la degeneración macular relacionada con la edad.
- El líquido subretiniano/intrarretiniano y/o la hemorragia subretiniana pueden caracterizar la etapa de CNVM.



**Figura 5. Imagen de OCT Normal.** Podemos observar el EPR, situado en la capa más externa de la retina.



**Figura 6. Imagen de OCT alterada por enfermedad de Best.** Imagen de OCT sobre mácula con enfermedad de Best. La flecha blanca señala el desprendimiento seroso neuroepitelial. Por otra parte, la flecha roja señala el material hiperreflectante correspondiente a la acumulación anómala de lipofucsina entre los fotorreceptores y el EPR, característico de las lesiones viteliformes de DMVB.

A nivel funcional, el ERG permite registrar la actividad eléctrica de la retina ante un estímulo luminoso. A la respuesta exclusiva de conos se le denomina respuesta fototópica mientras que la de los bastones se le llama escotópica. Cuando el ojo se adapta a la oscuridad y posteriormente se estimula con flash intenso habrá respuesta simultánea de conos y bastones, lo que se conoce como respuesta mesópica. En los pacientes afectados, el ERG es normal.

Por otra parte, el electroretinograma multifocal (ERGm) registra la actividad eléctrica de múltiples puntos de la retina del área macular sin separar respuesta de conos y bastones. Este se ve afectado en las últimas etapas, lo que es de esperar dado los cambios en el FO<sup>25</sup>.

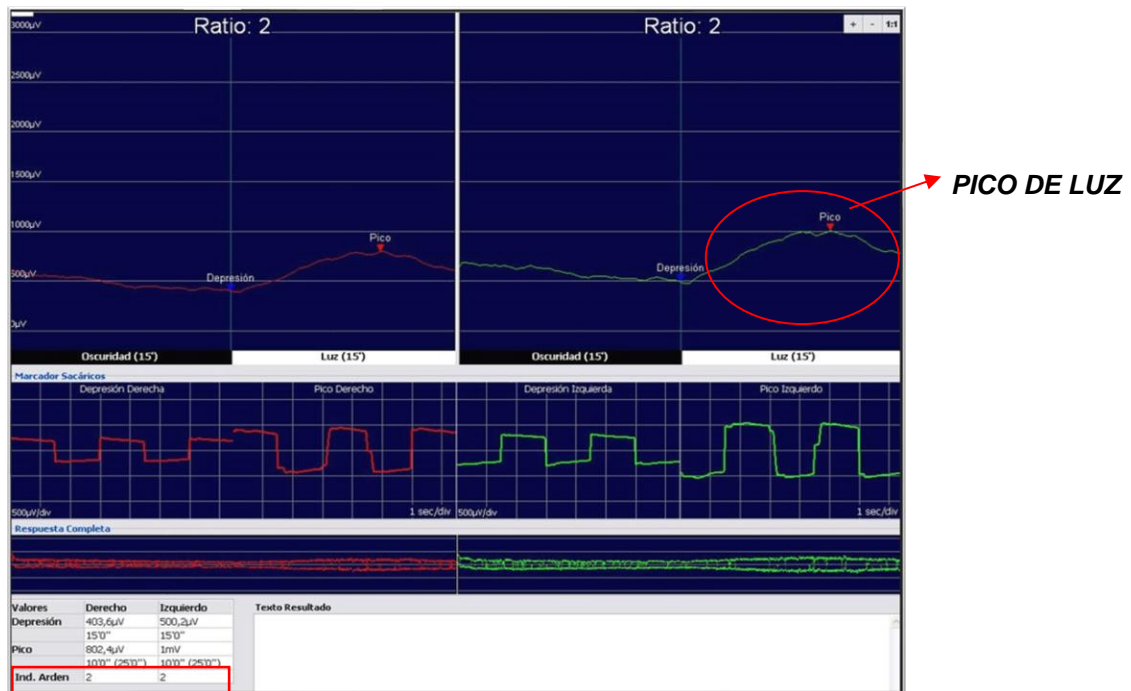
El EOG es la prueba diagnóstica por excelencia. Su utilidad radica en que aporta información sobre el espacio subretiniano y el EPR. Su respuesta se basa en lo siguiente: al prender la luz después de la oscuridad, se genera un potencial corneal negativo generado por una hiperpolarización retrasada de la membrana basal del EPR en respuesta a la disminución de potasio subretiniano inducido 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 despolariza. Si después de la adaptación a la luz se apaga la luz, los movimientos de iones van en

la dirección opuesta con potenciales invertidos. La amplitud de este potencial se altera por cambios en la iluminación retiniana. Arden y Forjas notaron que la información más valiosa no era la amplitud absoluta del potencial sino la comparación de las amplitudes bajo adaptación a la luz y bajo adaptación a la oscuridad. El “índice de Arden” es el máximo del voltaje del pico de luz, entre el mínimo voltaje en el canal de oscuridad (relación del pico claro/valle oscuro (LP/DT))<sup>26</sup>.

Un EOG normal tiene que ser al menos 1.7 veces mayor durante la iluminación que en oscuridad, pero el intercambio iónico anómalo resultante de la mutación mencionado anteriormente es el responsable de las alteraciones electrofisiológicas. Según los estándares de la Sociedad Internacional de Electrofisiología Clínica de la Visión el valor normal es de >1.8, valor intermedio entre 1.65 y 1.8 mientras que <1.65 es anormal <sup>25</sup>.

Todos los pacientes con enfermedad de Best, incluso sin lesión aparente en el FO o ya sean portadores, tienen resultados anormales en el EOG que pueden preceder a cualquier oftalmoscópico o evidencia clínica de anomalía. No existe una correlación entre el resultado del EOG y la etapa de la enfermedad o la edad del paciente.

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 enfermedad de Best.



**Figura 6. Imagen de EOG normal:** podemos observar cómo al prender la luz después de la oscuridad, se genera un potencial corneal negativo que es seguido por un pico de luz con potencial corneal positivo. Índice de Arden de 2.



**Figura 7. Imagen de EOG alterado por enfermedad de Best:** podemos observar cómo al encender la luz la oscilación rápida no se continua de una oscilación lenta, debido a que la membrana basal del EPR no se despolariza ante la ausencia de incremento en la conductancia del cloro. Índice de Arden de 1.2.

La AGF es la técnica de elección para el estudio de las anomalías en la circulación del polo posterior del globo ocular. Se trata de un estudio invasivo donde es necesario inyectar un medio de contraste (fluoresceína sódica) en la circulación del paciente, con la rara pero inquietante preocupación de que ocurra una reacción anafiláctica. Este procedimiento diagnóstico nos permite estudiar la circulación retinal y coroidea. Las contraindicaciones relativas son bronquitis asmáticas y pacientes atópicos, madres en periodo de lactancia, tercer trimestre del embarazo e insuficiencia renal. La única contraindicación absoluta es la hipersensibilidad comprobada a la fluoresceína.

La AGF muestra hipofluorescencia de la región foveal con lavado rápido de contraste debido al bloqueo de la fluorescencia coroidea en la etapa subclínica, por la deposición de material amarillento. En la etapa vitelorrupiva muestra un halo hiperfluorescente. Sin embargo, la acumulación de material viteliforme en el estadio viteliforme y el pseudohipopion bloquea la fluorescencia, especialmente en la fase temprana. Por otra parte, a medida que las capas de yema se revuelven, se observan ventanas de defectos debido a la atrofia. No obstante, al tratarse de una prueba invasiva, su uso queda indicado únicamente en caso de sospecha de NVC<sup>26</sup>.

Esta prueba es crucial para descartar esta complicación ya que muestra una fluorescencia aumentada en tamaño e intensidad a medida que evoluciona. Sin embargo, se trata de una prueba invasiva por lo que es interesante tener en cuenta las nuevas técnicas de exploración no invasivas como la angiografía OCT AngioPlex (OCT-A), que permite reconstruir en tres dimensiones la vasculatura coriorretiniana y podría permitir su diagnóstico en estadios iniciales sin necesidad de administrar un colorante, lo que permitiría realizar la prueba de forma reiterada sin traer complicaciones o efectos secundarios, a diferencia de la AGF <sup>27,28</sup>.

La angiografía verde indocianina puede ser capaz de localizar con mayor precisión la posible NVC, que a menudo es difícil de identificar en la angiografía con fluoresceína. Además, la angiografía verde indocianina puede mostrar cambios hiperfluorescentes en la retina periférica que no se ven en la oftalmoscopia y la AGF.

El diagnóstico prenatal y el diagnóstico genético preimplantacional es posible en familias en las que se ha identificado una mutación causante de la enfermedad.

Las pruebas genéticas se pueden emplear para confirmar el diagnóstico. Una mutación en el gen BEST1 se detecta aproximadamente en el 96% de las personas afectadas que comparten otro miembro de la familia afectado. Cuando no hay antecedentes familiares de la enfermedad, la tasa de detección de mutaciones varía entre el 50-70%. Esta prueba es el ensayo más confiable para la patogénesis de la enfermedad. Ya que algunos pacientes con DMVB atípica pueden presentar EOG normal lo que conducirá a un diagnóstico erróneo<sup>29</sup>.

En conclusión, el diagnóstico de BVMD necesita los siguientes criterios:

- Inicio de la sintomatología oftalmológica: metamorfopsia, visión borrosa y escotoma central relativo o absoluto, aunque algunos pacientes pueden estar asintomáticos. En definitiva, compromiso de la AV.
- La lesión típica macular en “yema de huevo” en la primera década de la vida, que cambia al aspecto típico en huevo revuelto, en pseudohipopion, o atrofia terminal, salvo que desarrollen neovascularización coroidea en cuyo caso suele observarse cicatriz disciforme típicamente muy amarillenta y central.
- El EOG alterado con ERG normal, signo patognomónico de la enfermedad.
- OCT con imagen macular sugestiva: depósito subretiniano macular en primeras décadas de la vida, que acaba dejando un espacio que puede confundirse con fluido subretiniano; también se pueden ver signos de neovascularización en los pacientes que desarrollan esta complicación; finalmente en pacientes mayores se observan signos de atrofia.

### 1.3.6. Diagnóstico diferencial:

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ENFERMEDAD DE BEST	
POR SER MACULOPATÍAS	POR SER BESTROFINOPATÍAS
<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Distrofia de Stargardt</li> <li>❖ Distrofia de conos</li> <li>❖ Distrofia de conos y bastones.</li> <li>❖ Distrofia viteliforme del adulto.</li> <li>❖ Distrofia areolar central del epitelio pigmentario.</li> <li>❖ Distrofia en patron del EPR</li> <li>❖ Distrofia macular asociada a la edad</li> <li>❖ Distrofia del fondo de ojo de Sorsby</li> <li>❖ Coriorretinopatía serosa central</li> <li>❖ Maculopatía en ojo de Buey</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Bestrofinopatía autosómica recesiva</li> <li>❖ Distrofia macular viteliforme del adulto</li> <li>❖ Vitreoretinoretinoidobitopatía autosómica dominante</li> <li>❖ Retinitis pigmentosa</li> </ul>

**Tabla 1.** Diagnóstico diferencial de la Enfermedad de Best.

Las DM constituyen un grupo de enfermedades poco frecuentes, pero que comparten características en común como el depósito de pigmento a nivel de capas externas retinianas y la fisiopatología. Siempre se ha de tomar en cuenta las características clínicas del paciente, así como realizar un estudio multimodal que nos permita realizar un correcto diagnóstico diferencial.

A continuación, se explican las patologías principales con las que planteamos el diagnóstico diferencial:

a) Distrofias en patrón:

Las distrofias de patrón (DP) son anomalías genéticas del EPR que cursan con depósitos subretinianos de lipofuscina y otros productos de degradación de los fotorreceptores con disposición en patrón lineal o en puntos, de ahí su nombre. Se heredan de forma AD y se suele manifestar entre la segunda y cuarta década de la vida. Como característica distintiva el ERGm muestra disminución de 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, así como también

la distrofia reticular y en alas de mariposa. Es importante realizar pruebas electrofisiológicas que nos permitan hacer un diagnóstico diferencial entre la distrofia macular viteliforme del adulto y la distrofia macular viteliforme de Best.

- Distrofia macular viteliforme del adulto:

La Distrofia macular viteliforme del adulto (DMVA, o sus siglas en inglés AVMD), también conocida como enfermedad de Gass cuenta con una prevalencia de presentación de 1 por cada 47.000 casos, se puede transmitir como un rasgo autosómico dominante o potencialmente como un rasgo autosómico recesivo en asociación con mutaciones en los genes PRPH2, BEST1, IMPG1 o IMPG2. Se diagnostica entre la tercera y cuarta década de la vida. Las etapas iniciales de ambas enfermedades comparten características similares de AF y OCT, sin embargo, DMVB se caracteriza por una peor AV en la etapa final y un inicio más temprano de pérdida crítica de AV. Actualmente, el diagnóstico diferencial requiere un proceso invasivo y lento que incluye pruebas genéticas, EOG, ERG y CV. Las imágenes de OCT en la DMVA revelan el hallazgo característico que corresponde a una banda de alta reflectividad, redondeada, sobreelevada por encima de un área hiporreflectante que muestra una apariencia no homogénea más clara, a diferencia de DMVB en la que lo típico es encontrar el acúmulo de material hiperreflectivo. Las imágenes AF revelan que ambas se caracterizan respectivamente por la presencia o ausencia de una región hipoautofluorescente de la retina que rodea la lesión foveal hiperautofluorescente central de forma simétrica en ambos ojos, las imágenes obtenidas mediante FA revelan que la DMVA se caracteriza por un tipo de afectación mucho más localizada. Aunque tampoco existe un tratamiento eficaz para combatir esta enfermedad, el pronóstico es bueno y al igual que la DMVB puede complicarse con una NVC<sup>30, 31</sup>.

b) Bestrofinopatía atosómica recesiva:

En 2008, Burgess et al. definieron por primera vez la Bestrofinopatía autosómica recesiva (BRA), enfermedad causada por mutaciones bialélicas del gen BEST1 cuya prevalencia se estima en 1/1.000.000. BRA tiene una amplia edad de inicio, que va desde la infancia hasta la edad adulta tardía. La principal diferencia es que se hereda de forma autosómica recesiva, es decir, que existe una

probabilidad del 25% de que los descendientes desarrollen la enfermedad. Al igual que la DMVB se caracteriza por depósitos amarillos subretinianos que aparecen hiperfluorescentes en las imágenes de AF, pero en este caso son difusos y multifocales. Las características electrofisiológicas incluyen una marcada disminución en el aumento de la luz en el EOG y parámetros de ERG relativamente conservados a menos que las células fotorreceptoras estén severamente dañadas. Los resultados de la OCT indican una estructura fotorreceptora anormal, pero capas retinianas internas sin cambios<sup>32</sup>.

El manejo de la BAR es principalmente sintomático e incluye el tratamiento de la ambliopía, corrección quirúrgica del estrabismo, iridotomía periférica profiláctica con láser (YAG) para prevenir el cierre del ángulo y tratar el glaucoma<sup>33</sup>.

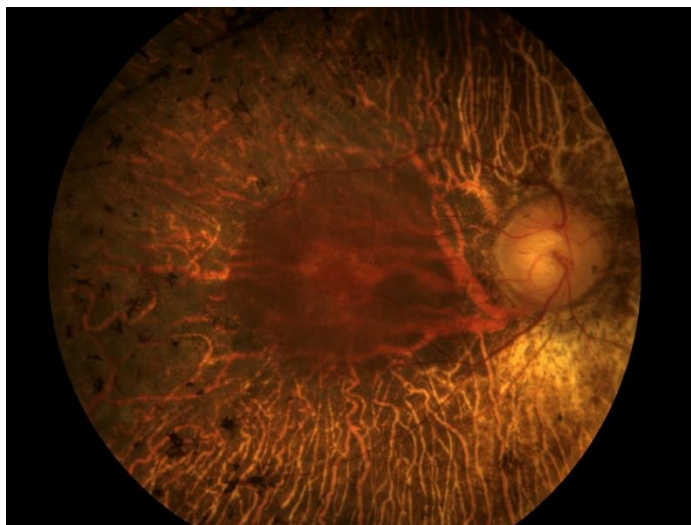
c) Vitreorretinocoloridopatía autosómica dominante:

La vitreorretinocoloridopatía es una bestrofinopatía que también se hereda de forma autosómica dominante. Se caracteriza clásicamente por una banda circunferencial de hiperpigmentación retiniana periférica con una demarcación posterior bien definida y atrofia coriorretiniana periférica. Hallazgos oculares asociados incluyen microcórnea, microftalmos, glaucoma de ángulo cerrado, cataratas, condensaciones vítreas fibrilares, edema macular, depósitos blancos intrarretinianos y neovascularización prerretiniana<sup>33</sup>. En comparación con DMVB afecta mayoritariamente a la periferia; las amplitudes de ERG pueden variar entre normales y no detectables, dependiendo de la gravedad del fenotipo; la OCT macular suele ser normal al principio de la enfermedad y se adelgaza a medida que avanza la enfermedad y el EOG es anormal<sup>34</sup>.

d) La retinosis pigmentaria:

La retinosis pigmentaria (RP) consiste en una distrofia retiniana externa producida por la muerte progresiva de fotorreceptores por apoptosis, que afecta fundamental e inicialmente a bastones, aunque cuando la enfermedad avanza acaba por afectar también a los conos. Es la DHR más frecuente, afectando alrededor de 27 de cada 100.000 personas. En comparación, esta patología se suele manifestar más tarde, aproximadamente en la adultez. Los síntomas incluyen ceguera nocturna y pérdida de visión periférica. Se considera como diagnóstico diferencial debido a la nictalopía, sin embargo, en esta patología son muy importantes los cambios del ERG, con disminución de la respuesta en todas las fases. Mutaciones en más de 100 genes han sido implicadas en RP, entre ellos, el gen BEST1, motivo por el cual se clasifica dentro de las bestrofinopatias.

El diagnóstico se basa en la oftalmoscopia, que muestra pigmentación oscura en forma de espículas óseas en la retina ecuatorial que estrecha las arteriolas retinianas, palidez cérea de la papila, cataratas subcapsulares posteriores y células en el vítreo. En cuanto al tratamiento, Voretigene neparvovec-rzyl está disponible



*Figura 8. Fondo de ojo con Retinosis pigmnetaria.*

en la actualidad para el tratamiento de esta patología; esta es una terapia génica basada en vectores de adenovirus que comentaré con mayor detalle más adelante

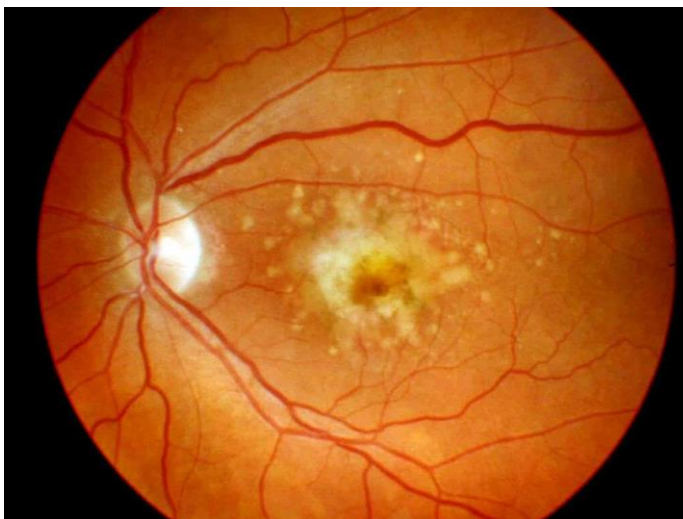
e) Degeneración macular asociada a la edad:

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una patología retiniana multifactorial, siendo actualmente la principal causa de pérdida de visión central severa e irreversible en la población mayor de 50 años en países desarrollados. Se debe principalmente al envejecimiento de la retina que deriva en lesiones irregulares en el fondo de ojo, las características distintivas son la edad de aparición ya que la DMAE aparece en personas de aproximadamente 60 años y la lesión irregular en forma de cicatriz disciforme la cual tiene una apariencia blanquecina en lugar de la típica apariencia amarilla y lisa de DMVB<sup>36</sup>.

f) Enfermedad de Stargardt:

La distrofia de Stargardt (STGD) es la segunda enfermedad hereditaria de la retina en frecuencia tras la RP, con una prevalencia de 1 de cada 8000 personas.

Como puntos comunes encontramos que ambas tienen su aparición en la infancia y ambas pueden presentar depósitos amarillentos de lipofucsina. En la STGD el gen mutado es el ABCA4 que se encuentra en el cromosoma 1p22 y codifica una proteína que elimina sustancias tóxicas de los fotorreceptores. A diferencia de



*Figura 9. Fondo de ojo con enfermedad de Stargardt*

la DMVB, tiene herencia AR, aunque en menor medida puede deberse a la mutación del ELOVL4 y PROM1 y heredarse de forma AD. El mecanismo patogénico es diferente ya que en esta enfermedad lo que ocurre es el acúmulo de sustancias tóxicas a nivel de los fotorreceptores, además, el depósito en este caso es de color bronce tendiendo al depósito lipofuscínico en estadios más avanzados; la AV parece afectarse en estadios más tardíos. La AGF se describe desde la normalidad en estadios iniciales hasta silencio coroideo central en lesiones más avanzadas<sup>37</sup>. Con respecto al EOG, esta prueba puede ser inferior a la normal solo

en los casos avanzados y el ERG es normal o inferior a lo normal. En cuanto al tratamiento, actualmente tampoco existe una opción terapéutica definitiva, pero la terapia génica ha hecho avances con resultados exitosos en esta patología<sup>38</sup>.

g) Distrofia de conos y bastones (CRD):

El diagnóstico diferencial incluye esta patología ya que ambas presentan afectación predominante de los conos, lo que les hace compartir sintomatología: disminución de la agudeza visual, discromatopsia, fotofobia y disminución de la sensibilidad en el campo visual central. No obstante, esta enfermedad también presenta alteraciones de los bastones: pérdida progresiva de la visión periférica y ceguera nocturna, lo que permite diferenciarla de la DMVB. Por otra parte, los cuatro principales genes causales involucrados en la patogénesis de las CRD son el ABCA4, CRX, GUCY2D y RPGR<sup>39</sup>.

h) Coriorretinopatía serosa central:

La coriorretinopatía serosa central es una enfermedad del ojo no hereditaria que afecta principalmente a pacientes masculinos entre la segunda y cuarta década de la vida con desprendimiento seroso de retina a nivel macular, habitualmente es un trastorno unilateral y es típico de pacientes con personalidad estresada y nerviosa (personalidad tipo A)<sup>40</sup>. Se le suele asociar a estados de estrés emocional y al uso de corticoides para otras enfermedades. Por lo que parece, los niveles elevados de cortisol sanguíneo pueden alterar el EPR y/o la coroides originando focos de inflamación y rotura de la barrera hematoretiniana. Las características de AGF son típicas y muestran fugas (manchas de tinta, chimenea o difusas) y desprendimiento del EPR. La enfermedad cursa habitualmente de forma favorable, resolviéndose por sí misma<sup>41</sup>.

i) Fondo de distrofia de Sorsby:

La distrofia de fondo de ojo de Sorsby es una patología rara de la retina que se hereda de forma AD y suele manifestarse entre la cuarta y quinta década de la vida como pérdida de AV bilateral. El diagnóstico diferencial debe hacerse debido a que en esta patología también es muy característica la presencia de NVC<sup>42</sup>.

j) Drusas maculares:

Las drusas familiares presentan un patrón de herencia AD y se manifiesta en pacientes menores de 50 años. Las drusas son depósitos amarillos entre la membrana basal del EPR y la membrana de Bruch. Se presentan como nódulos de color blanco o amarillo de diferentes tamaños. Los estudios electrofisiológicos son normales. La presencia de drusas maculares es normal a partir de cierta edad ya que se producen debido al envejecimiento, por lo que no se asocian a ninguna mutación genética.

k) Maculopatía en ojo de Buey.

La maculopatía en ojo de buey es una de las enfermedades oculares que se producen como consecuencia de una lesión en la mácula. Se caracteriza por una irregularidad en la pigmentación macular rodeada de un anillo hipopigmentado de atrofia, puede ser causa de enfermedades heredodegenerativas, tóxicas, postraumáticas o inflamatorias.

### **1.3.7. Complicaciones**

Las membranas neovasculares coroideas (MNVC) son vasos sanguíneos nuevos y dañinos que crecen debajo de la retina como consecuencia de un estrés mecánico, isquémico y/u oxidativo a nivel de la membrana de Bruch provocado por EPR y fotorreceptores enfermos. Estos vasos sanguíneos atraviesan la barrera entre la coroides y la retina de manera que cuando sangran producen pérdida brusca de visión. Se trata de una complicación rara de las DHR, pero típica en la enfermedad de Best<sup>3</sup>.

La OCT es de utilidad para detectar la presencia de fluido subretiniano, aunque la AGF constituye la prueba de elección para confirmar la existencia de una NVC activa.

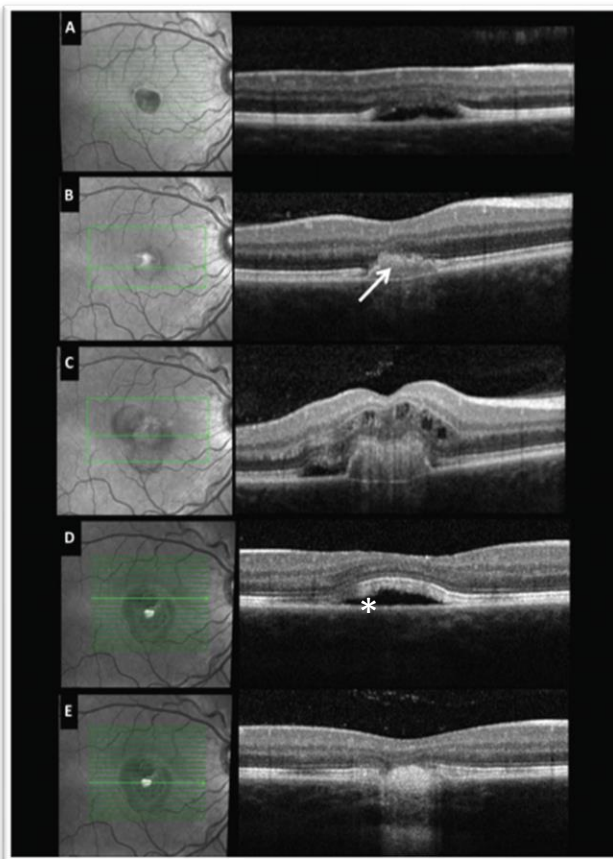
Por otra parte, destacar la tendencia a la autolimitación de la MNVC, probablemente debida a la hiperfunción del EPR en la zona circunscrita a la lesión y a la producción de inhibidores de la neovascularización<sup>26</sup>.

No existe un protocolo de tratamiento estándar disponible para la NVC asociado con DMVB, las opciones disponibles incluyen terapia fotodinámica con verteporfina (TFD), fotocoagulación con láser de argón o la aplicación intravítrea de antiangiogénicos antifactor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) simple o combinado con triamcinolona. Desventajas asociadas con la fotocoagulación con láser y la TFD han hecho que el tratamiento con anti-VEGF sea el de primera elección. Afortunadamente, la neovascularización coroidea se puede controlar con la inyección intravítrea de antiangiogénicos, en especial con ranibizumab o con aflibercept<sup>43</sup>.

Otras complicaciones pueden ser la presencia de fibrosis subretiniana y menos comúnmente la aparición de un agujero macular.

**Figura 10. Imágenes de AGF y OCT correspondientes a diferentes estadios de la NVC.**

A) Antes del desarrollo de la CNVM, el EPR es plano con una fovea poco profunda. B) Cuando la CNVM se desarrolla, se hace evidente una elevación irregular del EPR (flecha blanca), motivo por el cual se puede observar la membrana de Bruch debajo. C) Podemos observar signos de la hemorragia activa de la CNVM, con fluido intraretiniano, también se puede observar líquido subretiniano y hemorragia sub-



EPR. Esto fue tratado con anti-VEGF intravítreo. D) OCT realizada posteriormente muestra desprendimiento viteliforme, el asterisco señala la membrana de Bruch, la cual solo es visible cuando el EPR se separa de la coroides. E) Cicatriz atrófica dentro de la lesión<sup>3</sup>.

### 1.3.8. Tratamiento

#### 1.3.8.1. Tratamiento Distrofias hereditarias de la retina

El ojo presenta numerosas ventajas como diana terapéutica con respecto al resto de órganos del cuerpo humano. Se trata de una estructura apareada y relativamente aislada del resto del cuerpo, lo que permite tratar un único ojo y utilizar el otro como control interno, además de reducir el impacto de cualquier efecto adverso<sup>44</sup>.

A pesar de ser uno de los trastornos retinianos más comunes causados por mutaciones del EPR, las bestrophinopatías son actualmente un conjunto intratable de enfermedades.

Para el tratamiento de las DHR se han seguido históricamente diversas estrategias:

- Suplementos alimenticios:

La retina es extremadamente sensible al estrés oxidativo, ya que se trata de uno de los tejidos metabólicamente más activos del organismo. Como hemos comentado anteriormente, la muerte de los bastones puede suponer una disminución del consumo de oxígeno provocando una situación de hiperoxia que provoca la muerte de los conos por daño oxidativo. Es por ello por lo que algunos tratamientos potenciales para las DHR incluyen suplementos orales con sustancias antioxidantes como la vitamina A, la vitamina E, los minerales, el ácido docosahexaenoico, la luteína, la zeaxantina, la miricetina, el ácido tauroursodeoxicólico, la progesterona y el ácido lipoico. Sin embargo, también existen evidencias de que dosis elevadas de retinoides pueden ser tóxicas y tener efectos teratogénicos.

Con respecto a los suplementos nutracéticos cabe destacar que actualmente disponemos de un compuesto denominado Retiprotek, basado en una fórmula con carotenoides xantófilos procedentes de la flor de la planta *Tagetes erecta*. Mediante esta terapia se frena la degeneración de la retina protegiendo a las células del daño oxidativo y ralentiza la disfunción visual que desencadena la RP. En concreto, se trata de una fórmula diseñada por investigadores valencianos que contiene antioxidantes, vitaminas y nutrientes específicos. El doctor David Salom, jefe del Servicio de Oftalmología del Hospital de Manises explica: “Se trata de un compuesto que aporta nutrientes y vitaminas esenciales para la retina, lo que podría retrasar su degeneración y, por lo tanto, la ceguera”. Es importante destacar que Retiprotek no está recomendado en los pacientes con alteraciones en el metabolismo de la vitamina A como la enfermedad de Stargardt<sup>45</sup>.

La curcumina, un pigmento amarillo aislado de rizomas de plantas de cúrcuma, es otro suplemento nutricional para tener en cuenta, ya que presenta un efecto neuroprotector en las células retinianas y mejora la función visual en modelos animales de RP, probablemente a través de la reducción del estrés oxidativo<sup>46</sup>.

- Terapias farmacológicas:

Las terapias farmacológicas intentan frenar la progresión de la enfermedad y mantener la visión útil de los afectados durante más tiempo, principalmente a través de mecanismos neuroprotectores, anti-apoptóticos y anti-inflamatorios. Este tipo de terapias podrían aplicarse independientemente del defecto genético, sin embargo, no se trata de tratamientos curativos, puesto que no están actuando sobre el defecto genético que produce la enfermedad. Se emplean en estadios iniciales, cuando la retina está relativamente bien preservada y aun es funcional.

- Terapia Génica:

Debido a la naturaleza monogénica de la mayoría de las DHR, y el privilegio inmune relativo del ojo, su accesibilidad y la capacidad de monitorear de forma no invasiva su función y estructura, el ojo es un objetivo particularmente adecuado para la terapia génica en investigación. La barrera hematorretiniana restringe el grado de diseminación del vector fuera del ojo y limita las respuestas inmunes al vector viral y al producto génico. Otra ventaja del ojo sobre otros órganos es la falta de división celular en la mayoría de las células de la retina. Por lo tanto, el ADN del vector viral no tiene que integrarse en el genoma de la célula huésped para permanecer disponible en las células hijas después de la división celular, y se reduce el riesgo de malignidad.

La terapia génica consiste en la introducción, eliminación o cambio de material genético, especialmente ADN y ARN, en las células de un paciente para tratar una enfermedad específica. Para la introducción de un gen sano en la retina se utilizan vectores como los virus AAVs, que permiten su expresión durante un tiempo prolongado. Este enfoque no repara el gen mutado, pero introduce una copia normal del gen en la célula como ADN flotante libre<sup>47</sup>.

La primera terapia de introducción génica aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) fue para el compuesto Voretigene neparvovec (Luxturna)<sup>48</sup>, en diciembre de 2017. Se trata de una terapia dirigida a pacientes con DHR que presentan mutaciones monoalélicas y bialélicas en el gen RPE65 (proteína de 65 kilodalton específica del EPR), localizado en el

cromosoma 1 en el locus 1p31 y el cual representa menos del 10% de los casos de LCA y aproximadamente el 2% de los casos de RP<sup>49</sup>.

La administración subretiniana de una copia normal del gen RPE65 (Luxturna) mejora la función visual de los pacientes, aunque para que sea eficaz es imprescindible que el paciente presente esta mutación en ambas copias del y que todavía conserve células de la retina funcionales en el momento de recibir el tratamiento.

Los vectores AAV son actualmente los vectores virales más utilizados en terapia génica, debido a la amplia experiencia con AAV, y su excelente perfil de seguridad: en la retina, el riesgo de inmunogenicidad es bajo, y tienen un bajo potencial inflamatorio y baja toxicidad retiniana. Además, no integran su genoma en el de la célula huésped, eliminando así el riesgo de activación iatrogénica de oncogenes. Dos vías distintas por las cuales se pueden administrar los vectores incluyen la inyección en el espacio subretiniano o la inyección intravítrea. La principal limitación de los AAV es su espacio de carga relativamente pequeño, lo que conduce a una capacidad transgénica limitada de 4.5 a 5.0 kb. Además, los resultados obtenidos hasta el momento no muestran una disminución en la tasa de degeneración de los fotorreceptores, posiblemente por el bajo título de vectores virales aprobado para el tratamiento humano. Por ello, la identificación de nuevos vectores para la introducción de genes al espacio intravítreo o subretiniano, como serían los vectores lentivirales, los liposomas, los polímeros o las nanopartículas no virales, es crucial para mejorar la focalización en las células retinianas afectadas y maximizar la eficacia y la seguridad del tratamiento<sup>49</sup>.

A pesar de que esta terapia génica no es aplicable en la DMVB, estos avances son de gran importancia ya que ofrecen esperanza y abre las puertas a que en el futuro se puedan descubrir terapias similares para tratar otras distrofias de la retina en las que están implicados otros genes.

Por otra parte, en 2020 se le otorgó el Premio Nobel de Química a Emmanuelle Charpentier y Jennifer A. Doudna por el desarrollo de las "tijeras genéticas" CRISPR-Cas9. Este sistema permite generar cortes dirigidos en la secuencia de ADN de doble cadena que activan la maquinaria de reparación celular

del ADN. Las roturas de doble cadena pueden ser reparadas por recombinación no homóloga, lo que resulta en inserciones y/o deleciones en el locus objetivo, o por recombinación homóloga dirigida, lo que permite una sustitución precisa de nucleótidos en un lugar concreto si se suministra al sistema la secuencia de ADN deseada. Las terapias basadas en CRISPR/Cas9 se han aplicado con éxito en modelos de ratón utilizando una técnica de "ablación y reemplazo"<sup>50</sup>. Hasta el momento se ha conseguido prevenir la degeneración retiniana y recuperar la función visual.

En marzo de 2020 se administró la primera terapia génica CRISPR-Cas9 a una persona con LCA 10. La terapia se utilizó para eliminar una mutación en el gen causante de la enfermedad, el CEP290. En lugar de hacer el tratamiento con células extraídas del paciente y cultivadas in vitro, que después serían devueltas a la retina, el ensayo se realiza directamente in vivo, inyectando los componentes de la edición génica en las células del ojo, cerca de las células fotorreceptoras. El principal inconveniente de la terapia génica es que hay que conocer el gen alterado en cada paciente y eso se ha demostrado más complicado de lo que se pensaba, ya que, usando las técnicas de secuenciación más avanzadas, hoy en día solo en un 60% de los pacientes se alcanza el diagnóstico genético<sup>51</sup>. El 29 de septiembre de 2021 Editas Medicine anunció datos clínicos iniciales positivos del ensayo clínico BRILLANCE de fase ½ en curso de EDIT-101 para LCA10. EDIT-101 es un medicamento experimental basado en CRISPR que se está investigando actualmente. Este se administra a través de una inyección subretiniana para alcanzar y administrar la maquinaria de edición de genes directamente a las células fotorreceptoras<sup>52</sup>.

En marzo del 2023 la revista científica de alto impacto llamada "*Molecular Therapy-Nucleic Acids*" publicó los hallazgos obtenidos en el proyecto de investigación llevado a cabo en el laboratorio de biología molecular de la sede barcelonesa de IMO Grupo Miranza, coordinado por la Dra. Esther Pomares. Los investigadores lograron corregir con gran precisión alteraciones genéticas en células de pacientes con DHR mediante la técnica CRISPR. Dos de ellos están afectados por STGD y un tercero, con acromatopsia (gen PDE6C). Esta técnica ha

permitido cambiar la secuencia de ADN en el punto en el que se encuentran las alteraciones genéticas, con gran precisión y de forma permanente. Debemos ser conscientes que esta técnica todavía no cumple todos los requisitos necesarios para ser una terapia eficaz y segura para tratar a los pacientes, pero el éxito obtenido resulta muy esperanzador<sup>53</sup>.

Todavía no existe un tratamiento efectivo para las distrofias de retina causadas por variantes genéticas, pero se están haciendo muchos esfuerzos para desarrollar terapias de reemplazo de genes, que han demostrado una buena eficacia y seguridad en los ensayos clínicos en curso. La transformación del sistema CRISPR en una herramienta de edición de genes ha traído cambios revolucionarios a las ciencias de la vida. Las tecnologías de edición de genes de próxima generación han ampliado la versatilidad del sistema CRISPR, proporcionando nuevas y poderosas herramientas para estudiar sistemas biológicos y enfermedades humanas<sup>54</sup>.

#### - Terapia celular

Cuando ya no existen fotorreceptores o células del EPR no tiene sentido introducir el gen responsable. En estas fases avanzadas la terapia celular podría desempeñar un papel terapéutico consistiendo en introducir las células que se han perdido en el órgano donde estaban. Habitualmente, se utilizan lo que se denominan células pluripotentes inducidas (iPSC de sus siglas en inglés) derivadas de otros tejidos como puede ser piel, leucocitos, células del limbo ciliar, etc y posteriormente diferenciarlas a las células de la retina. Lingam et al. describió el trasplante exitoso de células precursoras de RP derivadas de iPSC en modelos de primates no humanos. Al tercer mes después del trasplante, las imágenes de OCT mostraban la restauración de la zona elipsoide de la retina.

#### **1.3.8.2. Tratamiento de la Distrofia Macular Viteliforme de Best**

El desarrollo de terapias para enfermedades raras ha sido históricamente un desafío debido a las pequeñas poblaciones de pacientes disponibles para realizar ensayos y los problemas en la comercialización posterior a la aprobación. Desafortunadamente, hoy en día, sigue sin haber cura para la DMVB, pero hay

opciones de tratamiento disponibles que pueden ayudar a reducir los efectos de la pérdida de visión.

La edad de presentación en la infancia dificulta el diagnóstico pues los niños que nunca vieron bien no suelen referir sintomatología, motivo por el que se sugiere que el pediatra de atención primaria envíe al oftalmólogo a todo niño al que se detecte una visión no adecuada para su edad o sospecha de esta. Además, para aquellos pacientes que asocien hipermetropía es necesaria su corrección temprana para reducir la probabilidad de ambliopía.

Los dispositivos o ayudas para lidiar con la visión deficiente son beneficiosos para aquellos que experimentan una pérdida de visión significativa, es por ello por lo que las gafas pueden ayudar a rehabilitar a los pacientes con mala visión.

Si las lesiones oculares son lo suficientemente grandes, una lesión repentina en el ojo o la cabeza puede provocar el estallido de las lesiones. Las personas con esta enfermedad deben evitar el ejercicio extenuante o la actividad de alto contacto que puede conducir a un traumatismo en la cabeza.

Las opciones de estilo de vida y la dieta pueden desempeñar un factor importante para ayudar a controlar esta enfermedad. Ciertos nutrientes como la luteína, la zeaxantina, la vinpocetina, la l-lisina, una serie de vitaminas y el aceite de pescado pueden ayudar a retrasar la enfermedad de Best y preservar la visión. La luteína y la zeaxantina son pigmentos maculares que no pueden sintetizarse por el organismo y deben adquirirse a través de la dieta, existen evidencias de que estos pigmentos protegen a las células del daño oxidativo, de la muerte y mejoran la función de los fotorreceptores en diferentes modelos animales de degeneración retiniana, posiblemente a través de la reducción del estrés oxidativo del retículo endoplasmático<sup>55</sup>.

Las personas afectadas deben someterse a exámenes oculares periódicos para controlar la progresión de la enfermedad. Se recomienda que los oftalmólogos realicen un examen del ojo una vez por año en el comienzo, y cada 6 meses después. El seguimiento regular es vital para la detección precoz de complicaciones, especialmente NVC. Como se ha mencionado anteriormente, los

fármacos anti-VEGF como el ranibizumab o aflibercept han resultado útiles en el tratamiento de esta complicación ayudando a limitar la formación de vasos sanguíneos en la macula. No obstante, las inyecciones deben realizarse intravítrealmente cada uno o dos meses, lo que aumenta el riesgo de posibles efectos adversos como endoftalmitis o desprendimiento de retina.

Debido al origen genético de la enfermedad con una expresión fenotípica variable y el inicio temprano de los síntomas, el manejo de estos pacientes requiere un equipo multidisciplinar formado por oftalmólogos, ópticos-optometristas y genetistas cuyo objetivo sea identificar pacientes en estadio subclínico, mejorar la calidad de vida de los pacientes y ofrecer una atención integral que en conjunto proporcione consejo genético, soporte en tareas escolares y/o profesionales, magnificación mediante ayudas de baja visión y reducción de fotofobia con filtros.

Equipo multidisciplinar formado por:

- Especialista en condiciones vitreoretinianas para evaluación, manejo y seguimiento, específicamente para detección temprana de membrana neovascular coroidea.
- Neurofisiólogo
- Genetista humano
- Optometrista
- Asesoramiento laboral, ante la posibilidad de deterioro visual con la edad

Se sugiere que el oftalmólogo ofrezca información a la familia sobre la enfermedad, prepare a los familiares para posibles complicaciones y ofrezca acompañamiento emocional en el proceso de diagnóstico, así como en las complicaciones.

Los avances en las pruebas genéticas en la última década han llevado a un mejor conocimiento de la base molecular subyacente y a pesar de que actualmente no se dispone de ninguna terapia génica para tratar esta DHR en concreto, las múltiples estrategias de tratamiento que se encuentran actualmente en ensayo clínico o planificadas en un futuro próximo, se prevé que conduzcan a cambios significativos en el manejo de estos pacientes.

Hay que hacer hincapié en la prevención, por lo que es importante el consejo genético y realizar estudios familiares exhaustivos.

### **1.3.9. Pronóstico**

El pronóstico a menudo puede ser relativamente bueno en la DMVB, aunque se asocia con marcadas variabilidades intra e interfamiliares. En general, la mayoría de los afectados pueden tener una visión que les permite continuar leyendo al menos con un ojo durante muchos años. El deterioro de la visión generalmente es muy lento y no es grave en la mayoría de los casos hasta después de los 40 años. Sin embargo, la reabsorción progresiva del material subretiniano puede asociarse con un deterioro visual central lento, a menos que la se complique con la NVC<sup>12</sup>.

### **1.3.10. Consejo genético**

“Autosómico dominante” se refiere al patrón de herencia característico de algunos trastornos genéticos. “Autosómico” significa que el gen en cuestión se encuentra en uno de los cromosomas numerados, o no sexuales; “dominante” significa que una sola copia del gen con la mutación (de uno de los progenitores) es suficiente para que el trastorno se manifieste. Los hijos de una persona afectada por un trastorno autosómico dominante tienen una probabilidad del 50% de ser afectados por ese trastorno a través de la herencia de un alelo dominante. Por el contrario, en el trastorno autosómico recesivo, se necesitan dos copias del gen con la mutación (una de cada progenitor) para manifestar el trastorno. Por tanto, el hecho de que esta patología presente un patrón de herencia AD implica que hay afectados en varias generaciones de una familia y que generalmente se transmite sólo por individuos afectados. Los sanos, salvo excepciones, no la transmiten. Estas mutaciones suelen heredarse de los padres, aunque muy ocasionalmente, un paciente puede presentar por primera vez la mutación dominante (mutación “de novo”). Por otra parte, también hay informes de DMVB autosómica recesiva.

El asesoramiento genético es beneficioso para las personas afectadas y sus familias ya que estos especialistas pueden proporcionar información sobre las causas genéticas de ciertas afecciones hereditarias, asesorar sobre la posibilidad de recurrencia de enfermedades genéticas en la familia, discutir la posibilidad de

recurrencia de enfermedades genéticas y proporcionar recursos relacionados con enfermedades genéticas. Es importante informar a los pacientes y a sus familiares de la importancia de recibir asesoramiento genético antes de tomar decisiones reproductivas, así como de la valoración del riesgo de transmisión a la descendencia y las alternativas existentes para evitar la transmisión de la enfermedad.

El hecho de que se trate de una enfermedad poco frecuente dificulta llevar a cabo un adecuado consejo genético ya que se dispone de muy pocos estudios que nos informen sobre cuáles DHR son las que se ven más frecuentemente en las consultas de oftalmología en nuestro medio. Además, la mayor parte de estudios en España han sido hechos por genetistas en colaboración con oftalmólogos que siempre tienen estudiados a todos sus enfermos, pero apenas hay estudios hechos desde el punto de vista de la consulta del oftalmólogo, donde parece que el número de pacientes con estudio genético realizado es pequeño.

## 2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

La pérdida visual por degeneración retiniana es la principal causa de ceguera en los países industrializados. Las degeneraciones retinianas hereditarias representan un grupo grande y heterogéneo de enfermedades que se producen debido a mutaciones en los genes; entre ellas, encontramos la Distrofia Macular Viteliforme de Best que es una patología poco común que se presenta, habitualmente, como un cuadro de ceguera progresiva<sup>2</sup>. El hecho de que se haya realizado el diagnóstico y actual seguimiento en el Hospital de Manises de Valencia de una familia que padece esta maculopatía, hace recomendable iniciar un trabajo de revisión bibliográfica a propósito de este caso atípico con el fin de actualizar en la medida de lo posible, toda la información sobre su epidemiología, etiología, clínica, diagnóstico, diagnóstico diferencial, pronóstico, tratamiento y la neovascularización coroidea como complicación.

Hay muchas líneas de investigación para dilucidar cuál es el manejo adecuado de estos pacientes y de qué forma realizar un adecuado estudio de su afectación. Además, somos espectadores de la metamorfosis en la que se ha visto envuelto el manejo de las patologías oculares donde el ojo presenta claras ventajas de ser una estructura pequeña compartimentada con privilegios inmunológicos, aceptando paradigmas que hasta hace unos años eran inimaginables para la comunidad científica. A pesar de que actualmente no existe tratamiento curativo para la DMVB, los exitosos resultados que se están recogiendo mediante la terapia génica extiende la promesa del reemplazo de genes y abre nuevas perspectivas para corregir las mutaciones planteando así nuevas oportunidades de tratamiento para estos pacientes.

### 3. HIPÓTESIS

La enfermedad de Best es una distrofia hereditaria de la retina considerada como una enfermedad rara debido a su baja prevalencia, pero es importante incluirla en el diagnóstico diferencial de las enfermedades que afectan a la mácula. Por ello, la descripción del caso clínico de una familia que padece esta patología permitirá ampliar los conocimientos en cuanto a su patogenia, diagnóstico, complicaciones y tratamiento. Además de recopilar algunas de las terapias génicas vigentes actualmente para el tratamiento de otras DHR.

El reciente éxito obtenido mediante terapia génica en la enfermedad de Stargardt motiva a pensar que en la próxima década esta técnica se expandirá a otras maculopatías, entre ellas la analizada en esta revisión bibliográfica, por lo que es importante incluirla en los diagnósticos diferenciales e intentar diagnosticar a todos los casos ya que son pacientes que en futuro cercano se van a poder

#### **4. OBJETIVOS:**

##### **A) OBJETIVO PRINCIPAL**

Analizar el caso clínico de una mujer y dos de sus familiares (hermana gemela e hija) que padecen DMVB y desarrollar todo el conocimiento asociado a esta patología del cual se dispone actualmente haciendo énfasis en las ventajas de un adecuado diagnóstico precoz y la importancia de la evaluación multidisciplinar en especial de la terapia génica que se dispone para algunas de las distrofias hereditarias de la retina.

##### **B) OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Realizar una revisión bibliográfica sobre la DMVB con el fin de conocer la situación actual de esta enfermedad y recopilar artículos que incluyan información acerca de su epidemiología, etiología, clínica, diagnóstico, diagnóstico diferencial, complicaciones, pronóstico y tratamiento.
- Determinar cuáles son las mejores pruebas para llevar a cabo un correcto diagnóstico precoz.
- Realizar un estudio diferencial con otras patologías que supongan una alteración de la mácula.
- Realizar una revisión bibliográfica sobre el tratamiento de la neovascularización coroidea cuando se presenta como complicación de la enfermedad.

## 5. MATERIAL Y MÉTODOS:

### 5.1. DISEÑO Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Para la realización de este Trabajo de Fin de Grado (TFG), se presenta el caso de una mujer y dos de sus familiares (hermana gemela e hija) con una distrofia macular viteliforme, en seguimiento en el servicio de Oftalmología del Hospital de Manises de Valencia. Toda la información empleada ha sido extraída de las historias clínicas de ambas pacientes, disociadas de identidad, previo consentimiento informado y preservando su intimidad y anonimato en todo momento. Además, la paciente firmó el consentimiento informado para la toma de datos médicos, imágenes y publicación de la información personal. Además, se realiza una revisión bibliográfica sobre la enfermedad y sobre las características generales de las Distrofias Hereditarias de la Retina.

Los artículos fueron hallados mediante una búsqueda exhaustiva de la literatura científica en las bases de datos de Medline (PubMed), Web of Science (WOS), Science Citation Index (SCI), Elsevier y excepcionalmente se ha complementado la información con distintos documentos obtenidos del motor de búsqueda específico de artículos de Google Académico.

Para llevar a cabo una búsqueda adecuada, se han utilizado una serie de palabras clave. Una palabra clave es un término que referencia a un tema o a un aspecto de este. Esta palabra se introduce en los diferentes motores de búsqueda dentro de sus campos de texto, con el objetivo de realizar una consulta específica y encontrar una información determinada en una base de datos.

Primeramente, se determinaron las palabras clave como términos del “lenguaje controlado” o “tesauros” a través de la base de datos de los descriptores en ciencias de la salud (DeCS) o en inglés, Medical Subject Headings (MeSH). Aquí se incluye un vocabulario normalizado donde cada concepto está representado por un único término y cada término representa un único concepto, permitiendo así evitar problemas de sinonimia o polisemia en la búsqueda de información. *(Tabla 2).*

DeCS	MeSH
Degeneración retiniana	Retinal degeneration
Degeneración macular	Macular degeneration
Epitelio pigmentario de la retina	Retinal pigment epithelium
Electrooculografía	Electrooculography
Terapia génica	Gene therapy
Neovascularización coroidea	Choroidal neovascularization

**Tabla 2.** Descriptores en Ciencias de la Salud empleados en la búsqueda.

- MeSH: Medical Subject Heading.
- DeCs: Descriptores en Ciencias la Salud

En la base de datos PubMed también se puede realizar la búsqueda con palabras tomadas del “lenguaje natural” o libre que podemos combinar con otros términos del lenguaje controlado. Estos términos, pueden ser utilizados como palabras clave para la búsqueda y quedan reflejados con el marcador (.mp) y han sido seleccionados a partir de las palabras clave que observamos en los documentos que hemos obtenido con los términos del lenguaje controlado. En nuestro caso, fueron de gran relevancia las palabras clave de búsqueda como “distrofia macular viteliforme de best” y “bestrofinopatias”, que no aparecían recogidas en la base de datos MeSH, sino como lenguaje libre, ya que con los términos descritos en la [tabla 2](#) nos alejábamos del contenido que pretendíamos encontrar.

Una vez tuvimos definidas nuestras palabras clave, fueron utilizadas en diferentes cadenas de búsqueda, combinadas mediante el operador boleano “OR”. Un operador boleano, también puede ser conocido como operador lógico, es una palabra o símbolo que nos permite conectar de manera lógica grupos de términos

o conceptos con el fin de limitar, ampliar o definir búsquedas de forma más rápida en las distintas bases de datos.

Para la recopilación de la información se siguió una estrategia de búsqueda basada en cuatro partes o fases:

- En primer lugar, se realizó una búsqueda bibliográfica para identificar artículos científicos de tipo revisión o revisión de un caso que recogieran información acerca de las distrofias hereditarias de la retina en general, con el objetivo de trazar la columna vertebral del trabajo y tener una visión global.
- En segundo lugar, se realizó una búsqueda centrada en la Distrofia Macular Viteliforme de Best y casos que presentasen la neovascularización coroidea como complicación.
- En tercer lugar, se buscaron las principales patologías que cursan con características en común con nuestra patología de interés para poder así establecer las semejanzas y diferencias entre las patologías abarcadas en el diagnóstico diferencial.
- Finalmente, se incluyeron artículos considerados de importancia para completar la información en base a referencias bibliográficas.

Se decidió dar un margen amplio de años a la hora de acotar la búsqueda en cuanto a fecha de publicación se refiere, pues al ser una patología poco frecuente, quisimos abarcar la máxima información disponible, motivo por el que fueron seleccionados artículos desde el año 2000 hasta la actualidad. Respecto al idioma, se limitó la búsqueda a artículos publicados en inglés y español.

## 5.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

### 5.2.1. Criterios de inclusión

Se trata de una revisión bibliográfica a propósito de un caso para el que queremos revisar la información sobre la Distrofia Macular Viteliforme de Best o Enfermedad de Best, enfatizando en su diagnóstico, así como comentar las características generales de las Distrofias Hereditarias de la Retina, enfatizando en algunos de los avances de la terapia génica. Para esto se seleccionaron aquellas publicaciones que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- Artículos en cuyos resúmenes aparezca información de la Distrofia Macular Viteliforme de Best con su etiología, epidemiología, clínica, diagnóstico, diagnóstico diferencial, tratamiento y complicaciones.
- Artículos que describen pacientes diagnosticados de Enfermedad de Best centrándose en su sintomatología oftalmológica.
- Artículos científicos de revisiones bibliográficas donde aparezca información general sobre las Distrofias Hereditarias de la Retina.
- Artículos con los siguientes diseños: Systematic Review; Review, Meta-Analysis, Case Reports; Classical Article; Clinical Study; Clinical Trial; Systematic Review; Review, Meta-Analysis.
- Artículos que incluyeran al menos un caso diagnosticado de neovascularización coroidea como complicación de esta enfermedad.
- Publicaciones realizadas entre 2000/2023
- Artículos publicados en idioma: inglés y español.
- Artículos en los que el texto completo estuviera disponible, de descarga libre, de acceso a resumen y a texto completo.

### 5.2.2. Criterios de exclusión

- Fueron excluidos aquellos artículos con contenido irrelevante o no relacionado con el objeto de estudio.
- Artículos que asociaran la neovascularización coroidea con otras patologías que no fueran la Enfermedad de Best.
- Aquellos artículos que no aportasen información de interés quedaron eliminados de la selección.
- Estudios muy antiguos sin relevancia actualmente.
- Estudios con errores metodológicos.
- Artículos publicados en otros idiomas diferentes del inglés o el español.
- Tipos de estudios distintos a los seleccionados como inclusión.
- No fueron criterios de exclusión artículos con pacientes en edades extremas, ni el sexo, ni la raza.

### 5.3. EXTRACCION DE DATOS Y ANALISIS DE LA INFORMACION

Tras recopilar los trabajos que reunían los criterios de selección, se realizó una lectura de los resúmenes de los artículos, distinguiendo aquellos que aportaban información en relación con nuestros objetivos y descartando los que no lo hacían. Después se procedió a la clasificación y lectura comprensiva y profunda de los artículos para determinar la información más importante. Este análisis se realizó en las siguientes etapas:

1. Familiarización con el contenido de las fuentes bibliográficas.
2. Lectura superficial de cada uno de los artículos.
3. Identificación de los artículos a descartar por estar duplicados o presentar información dirigida a otro tema.
4. Clasificación de los artículos en diferentes carpetas utilizando el gestor bibliográfico Mendeley en función del tema que abarcaran.

5. Subrayado y lectura intensiva.
6. Selección de la información de calidad y más relevante.

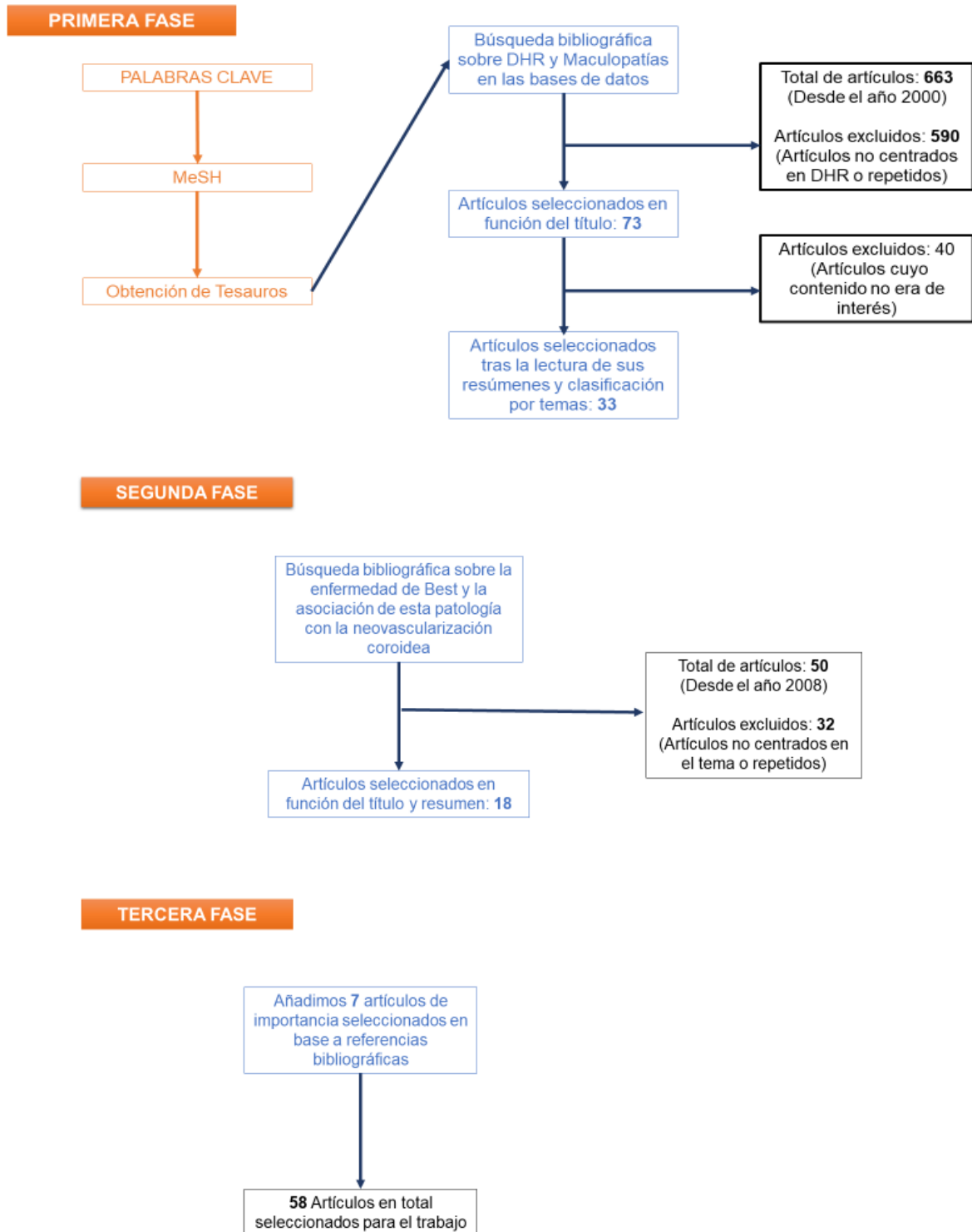
#### **5.4. PROCEDIMIENTO DE LA SELECCIÓN**

El procedimiento de selección de los artículos se realizó de la siguiente manera:

En la primera fase de búsqueda obtuvimos 663 artículos, de los cuales 590 fueron descartados debido a que sus títulos orientaban a temas no centrados en las distrofias hereditarias de la retina, en las maculopatías viteliformes o en las bestrofinopatias. Además, también se eliminaron aquellos artículos repetidos en las diferentes bases de datos donde se realizó la búsqueda. De esta forma se seleccionaron 73 artículos.

Posteriormente, se procedió a seleccionar artículos en función de sus resúmenes, centrándonos en aquellos que pertenecían a las principales revistas de impacto oftalmológicas a nivel científico. Además de que fueron clasificados en carpetas en función al tema al que hacían referencia (etiología y epidemiología, clínica, diagnóstico, diagnóstico diferencial, tratamiento o caso clínico). Fueron descartados 40 artículos, reduciendo el número de artículos útiles a 33.

En la segunda fase de búsqueda, nos centramos exclusivamente en publicaciones que hablaran de la DMVB y también de la asociación de esta patología con la neovascularización coroidea. Se obtuvieron 50 resultados, tras pasar por nuestro filtro, fueron descartados 32 en los que no aparecía ningún caso clínico y finalmente nos quedamos con 18. En la última fase se incluyeron 7 artículos considerados de importancia en base a referencias bibliográficas. Por lo que nos quedamos con una cifra final de 58 artículos.



**Figura 11.** Diagrama de flujo sobre el procedimiento de selección de las publicaciones.

## 5.5. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD CIENTÍFICA DE LOS ARTÍCULOS

Para evaluar la calidad científica de los artículos utilizados, se ha elegido el uso de la escala de evidencia del CEBM (Center of Evidence-Based Medicine of Oxford), debido a que es una escala completa y fácil de entender.

Esta escala se compone de 5 niveles de evidencia que se correlacionan con 4 grados de recomendación.

Grados de Recomendación	Nivel de Evidencia
A (extremadamente recomendables)	Estudios de nivel 1 consistentes
B (Recomendación favorable)	Estudios de nivel 2-3 consistentes, o extrapolación de estudios de nivel 1.
C (Recomendación favorable pero no concluyente)	Estudios de nivel 4 o extrapolación de estudios de nivel 2-3.
D (No se recomienda, pero no se desaprueba)	Estudios de nivel 5 o estudios no concluyentes de cualquier nivel.

**Tabla 3.** Grados de recomendación y su interpretación según el nivel de evidencia<sup>67</sup>.

## 6. RESULTADOS

En este apartado se expone el caso clínico sobre el que se basa mi trabajo y en el siguiente lo contrastaremos con artículos extraídos de la bibliografía.

### 6.1. CASO CLÍNICO:

Mujer de 48 años diagnosticada de DMVB en seguimiento en el Servicio de Oftalmología del Hospital de Manises (Valencia).

Antecedentes personales: no presenta ninguna patología de interés.

Antecedentes familiares: Abuela con diabetes mellitus. Abuela, madre y tías con enfermedad oftálmica no esclarecida.

Exploración oftalmológica:

En la última revisión oftalmológica, realizada en septiembre del 2022, utilizando la escala visual de optotipos de Snellen, se observa una AV en ambos ojos (AO). De cerca, con sus gafas de lectura sin corrección, la AV del OD era de 0,2 y del OI era de 0,1.

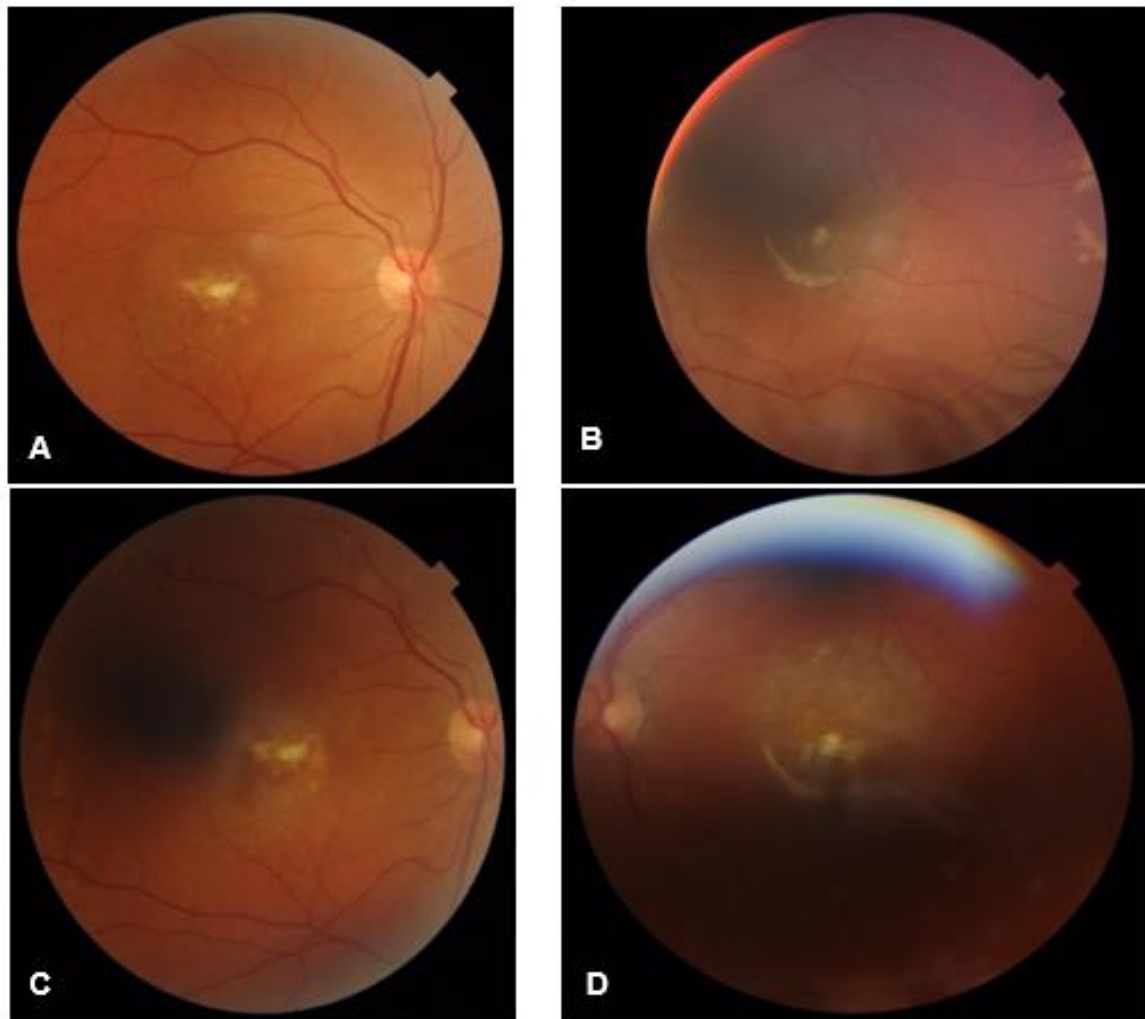
En cuanto a la presión intraocular (PIO), se mantenía en los rangos de normalidad presentando 16mmHg en AO.

En el examen oftalmoscópico, se aprecia:

- Polo anterior: normal en AO
- Polo posterior: Lesión macular tipo Best sin signos de neovascularización coroidea en AO. OCT: Se aprecia desprendimiento seroso neuroepitelial (DSNE) en OI, lo que justifica que la AV del OI sea un poco inferior.

En comparación con la revisión oftalmológica de septiembre del 2020, en la que se registró la siguiente información:

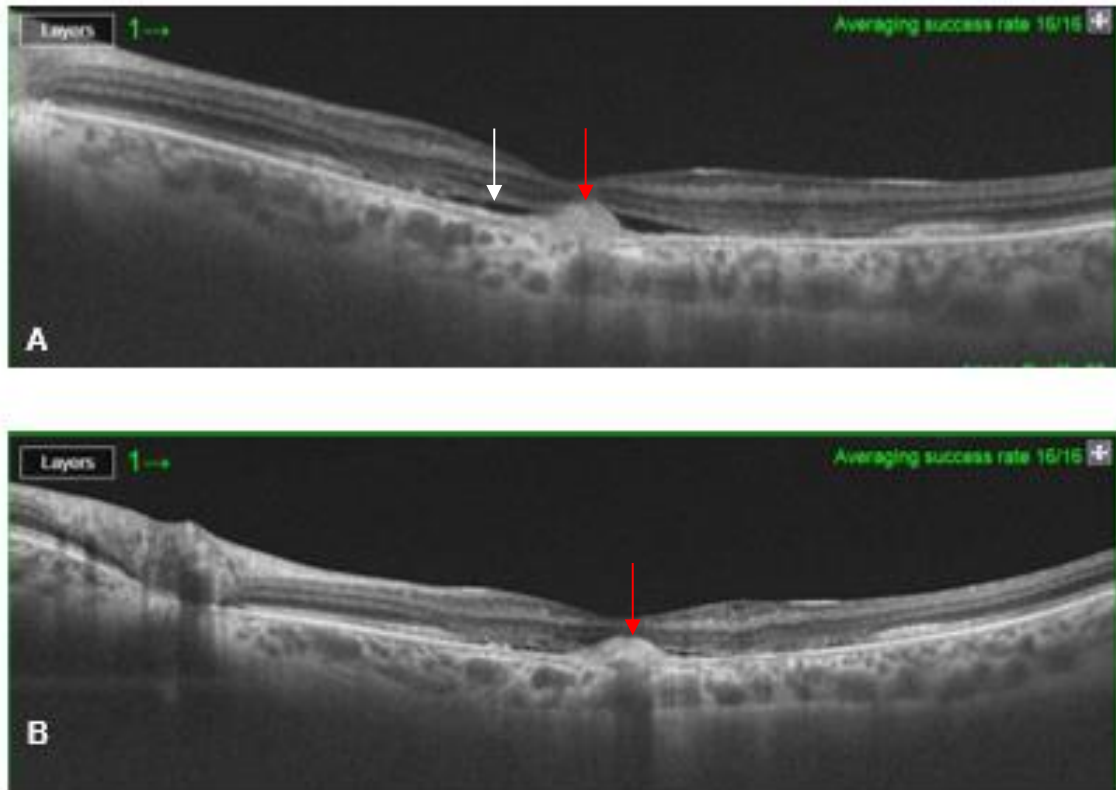
- AV: 0.4 OD – 0.2 OI
  - PIO: 16 mmHg AO
  - Polo anterior: buena AO
  - Polo posterior: Lesión macular tipo Best sin cambios ni signos de NVC.
- OCT: se aprecia cierta DSNE en OI



**Figura 12. Evolución de los hallazgos de fondo de ojo de nuestra paciente (2020-2022).**

**A.** Ojo derecho 2020. Se aprecia material viteliforme amarillento en el área macular a nivel de la fovea. Dada la imagen similar a “huevo revuelto” podríamos decir que se encuentra en etapa vitelorrupiva. **B.** Ojo izquierdo 2020 se observan zonas de alteración del EPR junto con otras de fibrosis subretiniana. **C.** Dos años después, en ojo derecho se observa la misma lesión viteliforme con mayor área de atrofia **D.** En ojo izquierdo hay lesión cicatricial, correspondiente a la última etapa de esta enfermedad.

La OCT corroboró el hallazgo de material viteliforme en la mácula:



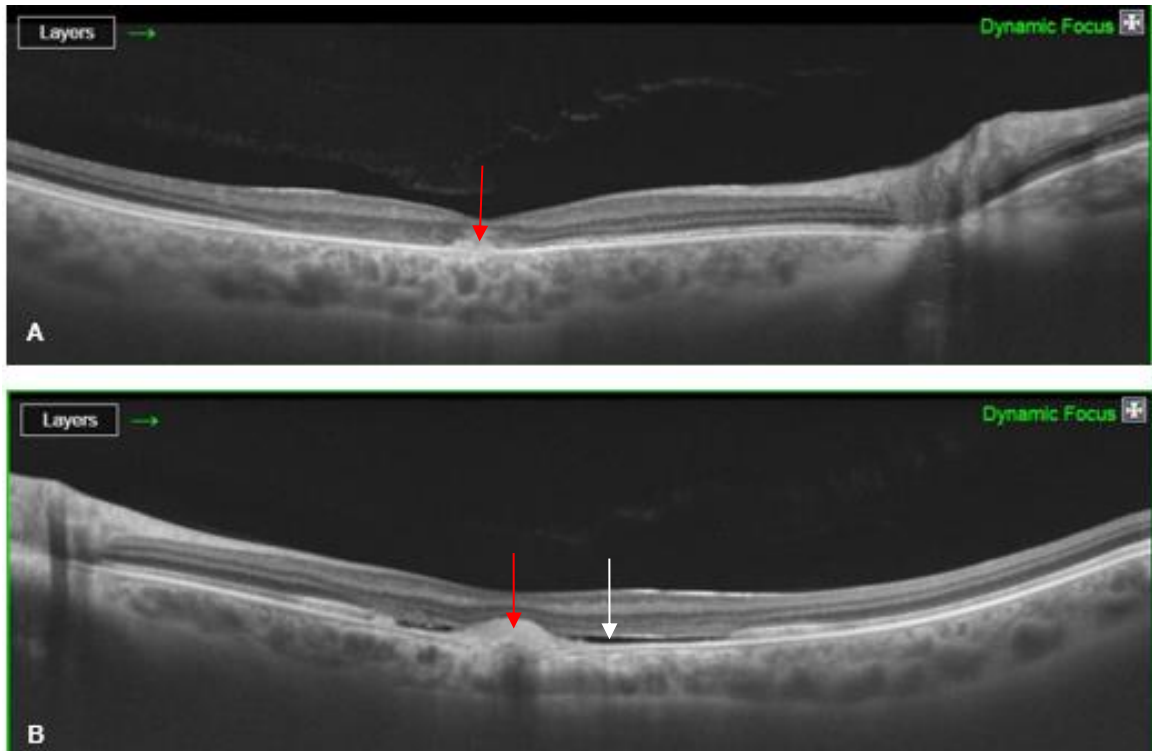
**Figura 13. Evolución de los hallazgos de OCT de nuestra paciente (2020-2022).**

**A.** OCT horizontal del ojo izquierdo del año 2020. Se evidencian zonas de baja reflectividad correspondientes al desprendimiento seroso del neuroepitelio (flecha blanca) junto con zonas de alta reflectividad a nivel del EPR y coriocapilar compatibles con la fibrosis subfoveal (flecha roja).  
**B.** Dos años después, podemos observar que en el mismo ojo se observa mayor líquido subretiniano y un área mayor de hiperreflectividad debido al aumento de fibrosis (flecha roja).

Cuatro años antes, en noviembre del 2016, la exploración oftalmológica revelaba:

- AV: 0,5 en OD y 0,6 en OI.
- Polo anterior: se apreció una catarata OI
- Polo posterior: Alteraciones maculares características de Enfermedad de Best. OCT: desprendimiento seroso del neuroepitelio asociado a atrofia de neuroepitelio en OI ya conocido y secundaria a su patología degenerativa.

Se procedió a realizar la operación de cataratas con el fin de conseguir una mejoría visual.

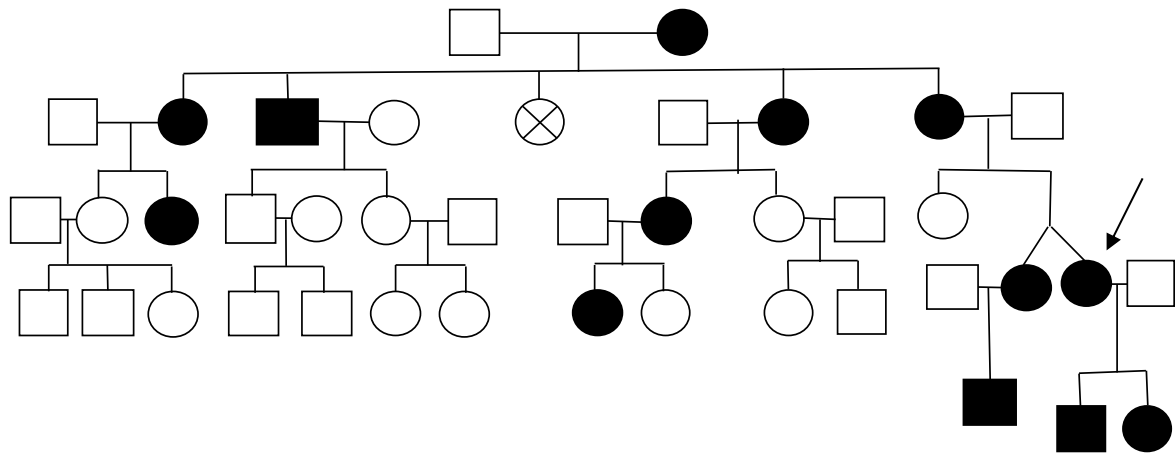


**Figura 14. Hallazgos de OCT de ambos ojos de nuestra paciente en noviembre de 2016.**

**A.** OCT horizontal del ojo derecho en el que se observa una pequeña área hiperreflectante correspondiente al acúmulo de material viteliforme (flecha blanca), en este momento aún no se evidencia líquido subretiniano. **B.** OCT horizontal del ojo izquierdo en el que se aprecia desprendimiento seroso del neuroepitelio (flecha blanca) y separación de las capas de la retina, pero en menor medida en comparación con las imágenes de OCT del año 2020.

A pesar de que la DMVB suele ser mayoritariamente simétrica, estas imágenes nos permiten corroborar que en el caso de nuestra paciente el OI sufre mayor afectación (flecha roja) y por tanto cuenta con menor AV.

ÁRBOL GENEALÓGICO:



**Figura 15. Árbol genealógico de la familia de nuestra paciente que consta de 5 generaciones de individuos.**

*La flecha señala al caso índice empleada para el análisis del caso clínico.*

El pedigrí sugiere fuertemente una herencia autosómica dominante. Se observa que solo transmiten la enfermedad los familiares afectados y que afecta tanto a hombres como mujeres. Por otra parte, todos los afectados manifestaron la enfermedad entre la primera y la segunda década.

Curiosamente, a pesar de ser la complicación más frecuente, ninguno de ellos debutó a día de hoy con una membrana neovascularización coroidea. Recordar, que el seguimiento regular es vital para la detección precoz de complicaciones.

**Análisis molecular de gen BEST 1:**

En 2014 nuestra paciente se realizó un estudio con técnicas de genética molecular, mediante el método Sager. La técnica de secuenciación automática por el método Sager permite detectar mutaciones puntuales y pequeñas inserciones/delecciones en el ADN del paciente estudiado. En ese año las técnicas genéticas estaban en pleno avance, por suerte actualmente disponemos de técnicas más eficaces.

Destacar que hacía solo 16 años que Petrukhin y sus colegas habían identificado al gen BEST1 responsable de la DMVB.

El estudio reveló la mutación c.240C>A; pPhe80Leu en la región estudiada del gen BEST en la muestra de ADN de la paciente. La prueba genética también se realizó a sus dos hijos (un niño de 8 años y una niña de 13), confirmándose la misma mutación.

Los antecedentes más antiguos de los que disponemos son de 1997. A continuación, se recopila la información de interés correspondiente a ese año.

Desde el nacimiento ha tenido una AV disminuida, pero al ser pequeña se adaptó a esa visión. Fue en 1997, cuando tenía 23 años, que notó un empeoramiento y acudió al médico. En ese momento todavía no se había descubierto la mutación BEST1 como responsable de esta patología por lo que, en un principio, como presentaba disminución de AV y el FO revelaba inflamación se consideró el diagnóstico inicial de coriorretinopatía serosa central por lo que se le administró tratamiento empírico con bolos intravenosos de glucocorticoides (Dacortin). Ante la no mejoría, se amplió el estudio y se le realizó una analítica completa, serología de infecciones, FO, AF, EOG, ERG, entre otras.

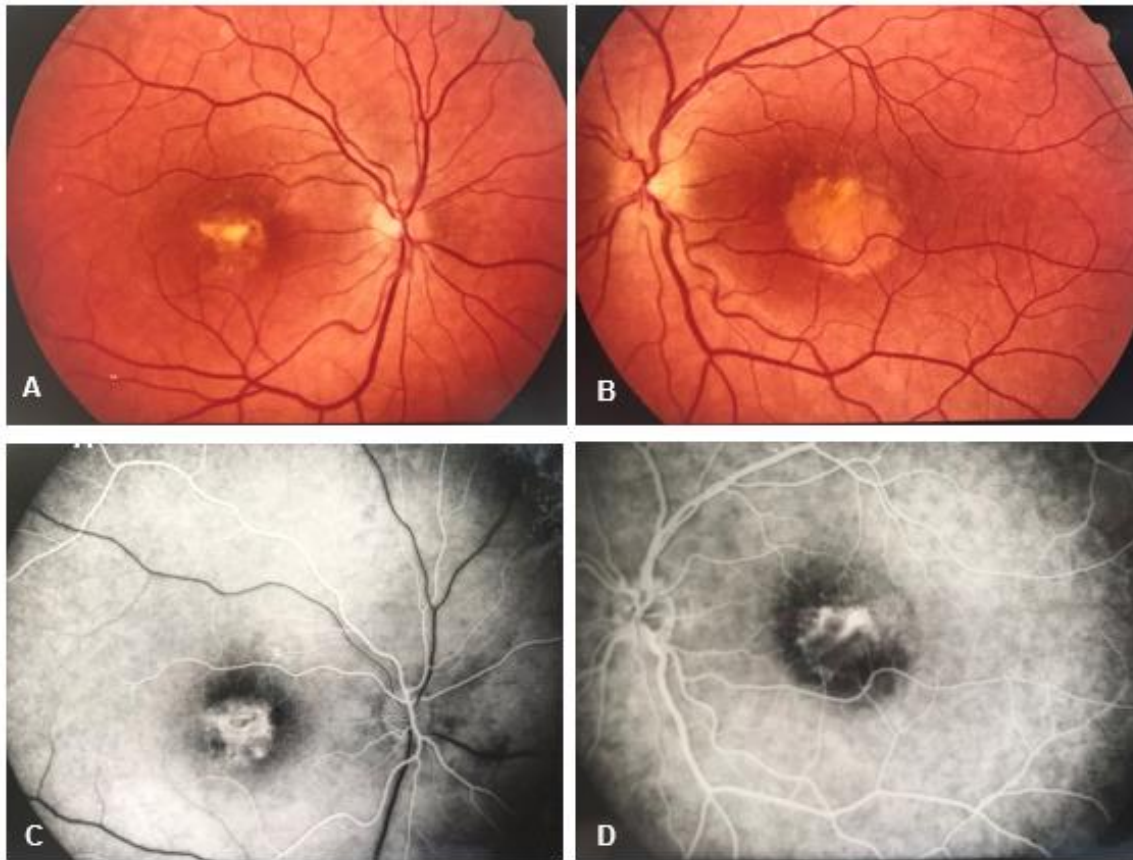
- Analítica:

\*serie roja y plaquetas: hematíes 509000, Hemoglobina 15 gr/ml, Hematocrito 42.4, Valor globular 0.92, HCM 29, CHCM 35, VCM 83, Plaquetas 157000.

\*serie blanca: leucos totales 9100, linfocitos 4277, monocitos 91, eosinófilos 182, velocidad de sedimentación (1 hora: 2mm, 2horas: 4mm, índice de Katz: 2)

- Serología: Antígeno VIH negativo, Anti-salmonella typhi negativo, Anti-treponema pallidum negativo, Mantoux negativo, IgG antitoxoplasma normal, Grupo sanguíneo A1, RhD negativo.
- AV: OD 0,2 y OI 0.2
- EOG: Índice de Arden en límites de normalidad en ambos ojos: OD: 1.92 y OI: 1.73

- ERG: Ondas en condiciones fototópicas y escotópicas de amplitud y latencia normales para todos los estímulos



**Figura 17. Hallazgos de OCT y AGF obtenidos de nuestra paciente en 1997.**

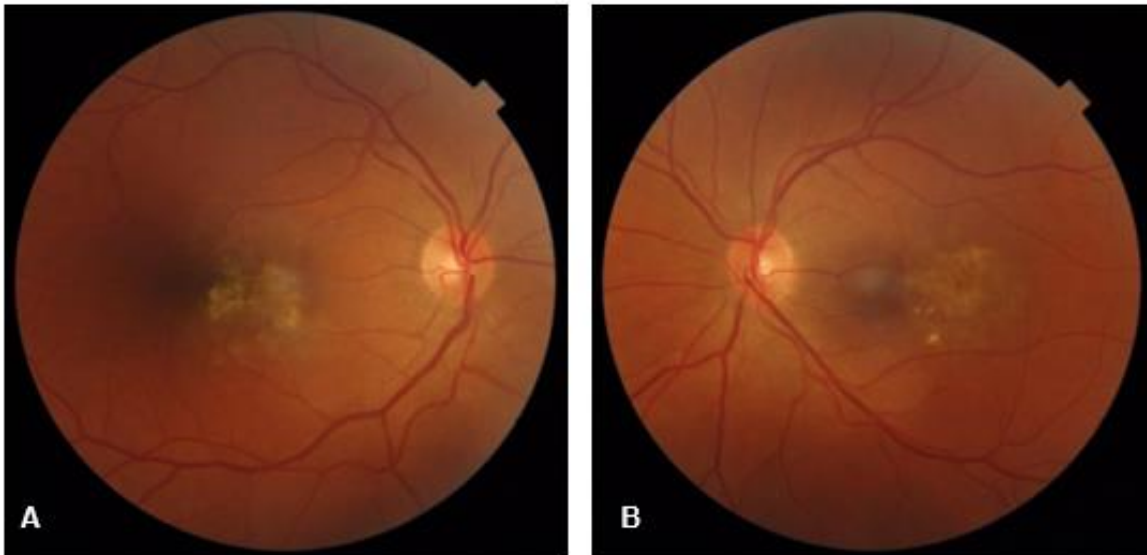
**A.** Fondo de ojo derecho. Se ve depósitos de material viteliforme. **B.** Fondo de ojo izquierdo en el que además de la lesión amarillenta se aprecia zonas de inicio de fibrosis a nivel foveal. **C.** AGF de ojo derecho en la que se observa hiperfluorescencia en el área macular, sin presencia de MNVC. **D.** AGF de ojo izquierdo en el que se evidencia mayor grado de fibrosis.

Las lesiones funduscópicas, la AGF, la clínica y la electrofisiología iban a favor de coroiditis con fibrosis subretiniana macular en mujer joven. No obstante, los antecedentes familiares iban en contra de este diagnóstico. Por este motivo, se estudió también a su hermana gemela la cual también presentaba alteración de la vista y se vio que presentaba las mismas lesiones. En aquel momento se disponía de poca información ya que hacía menos de 100 años que se había descubierto la DMVB, por lo que no era una patología que se soliese incluir en los diagnósticos diferenciales. Las lesiones características del FO y la sospecha de que se tratase

de una patología hereditaria y las manifestaciones clínicas condujeron a la posibilidad de que se tratase de una DMVB. Sin embargo, como comentado recientemente, no fue hasta 2013 que nuestra paciente se realizó las pruebas genéticas para poder conocer la etiología de su enfermedad.

Disponemos de los resultados de la última valoración realizada a la hermana gemela de nuestro caso índice, los cuales se muestran a continuación:

- AV: OD 0,2 y OI 0,6
- PIO: 16mmHg
- Polo anterior: normal en AO
- Polo posterior: Lesion macular tipo Best sin signos de nvc



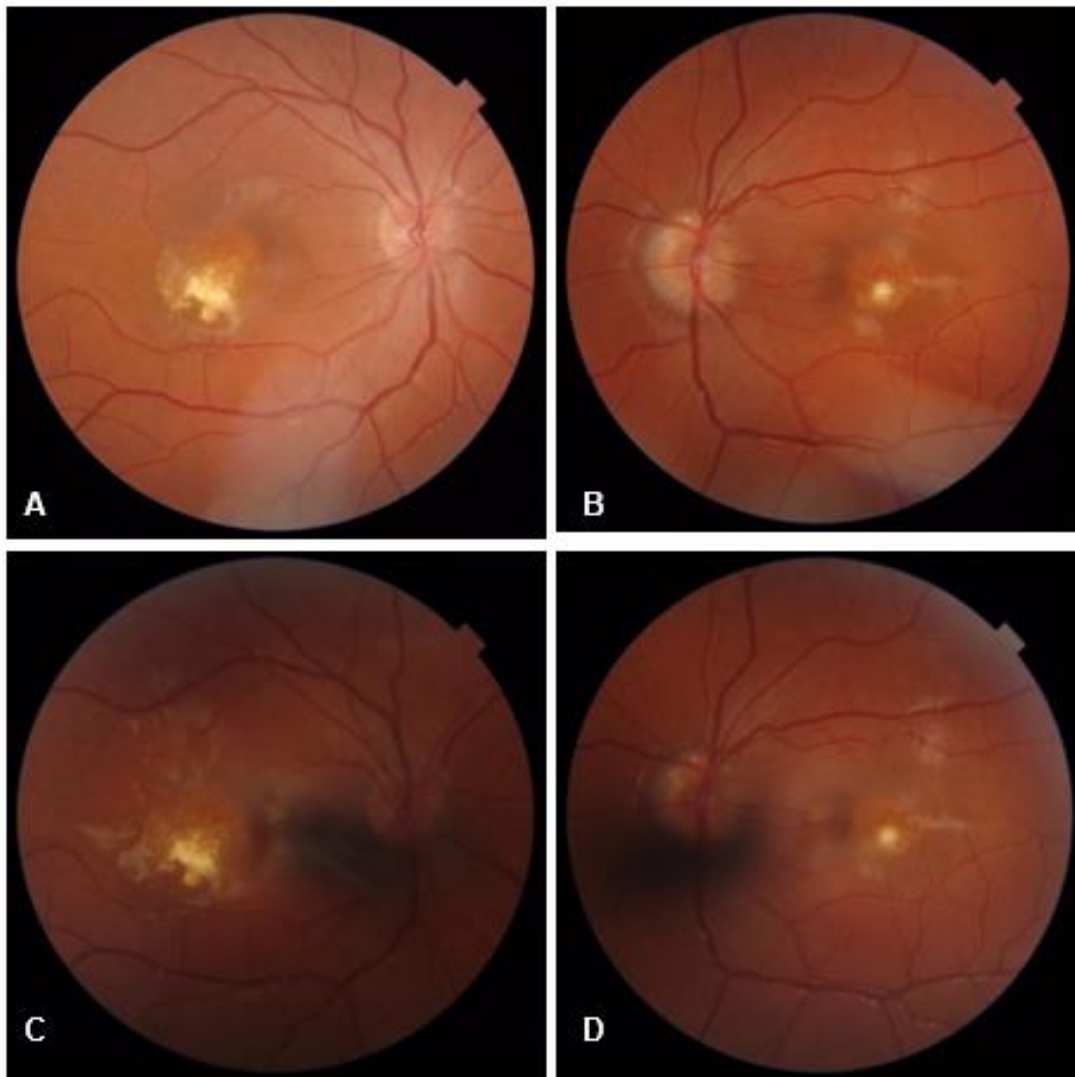
**Figura 18. Hallazgos del FO de la hermana gemela de nuestra paciente en 2022.**

**A.** Fondo de ojo derecho en el que se aprecia depósito de material amarillento junto con zonas de fibrosis. **B.** Fondo de ojo izquierdo que también muestra la característica lesión viteliforme, aunque con menor presencia de fibrosis.

*Se puede apreciar que en este caso la lesión no se localiza en la fovea, sino que se sitúa más periféricamente. Este hecho justifica que esta paciente muestre una menor afectación de la AV en comparación con su hermana (caso índice). Se demuestra que la mutación del gen BEST1 presenta una expresión variable intrafamiliar.*

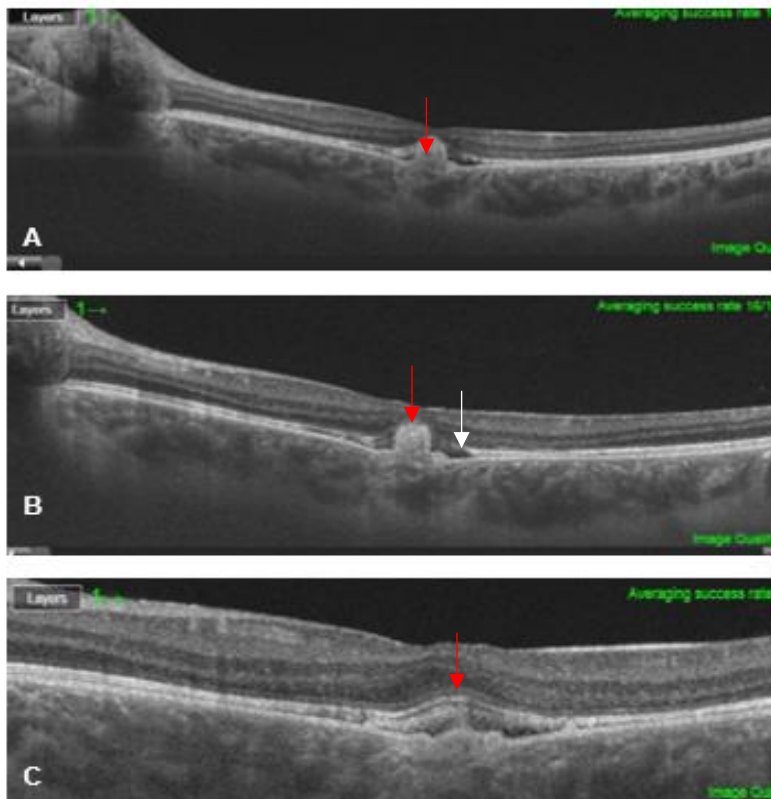
Por otra parte, también hemos analizado los resultados de la valoración realizada en la hija de nuestro caso índice, la cual actualmente tiene 22 años pero ha presentado baja AV desde el nacimiento y fue diagnosticada de enfermedad mediante test genético cuando tenía 13 años. Exploración oftalmológica:

- AV: OD 0,5 y OI 0,6
- PIO 16 mmHG AO
- Polo anterior: normal en AO
- Polo posterior: lesión macular tipo Best sin signos de NVC
- AFG: no signos de NVC



**Figura 19. Evolución de los hallazgos observados en el FO de la hija de nuestra paciente entre 2020 y 2022.**

**A.** Imagen de fondo de ojo derecho tomada en 2020 muestra una lesión viteliforme en el área foveal. **B.** Fondo de ojo izquierdo se aprecia menor cantidad de material, lo que justifica que la paciente conserve mejor AV de este ojo **C.** Dos años después, podemos observar que debido a la rotura del EPR el acúmulo de material xantófilo del ojo derecho se ha deshecho y expandido por el área foveal. **D.** Fondo de ojo izquierdo muy similar al observado en 2020.



**Figura 20. Evolución de los hallazgos de OCT observados en el OI de la hija de nuestra paciente a lo largo de 6 años.**

**A.** OCT OI 2016 en la que se observa el típico material hiperrreflectivo correspondiente al acúmulo de lipofucsina entre el EPR y la membrana de Bruch (flecha roja) **B.** OCT OI 2020 se aprecia mayor cantidad de material hiperrreflectivo (flecha roja) que además asocia un leve desprendimiento seroso del neuroepitelio alrededor (flecha blanca). **C.** OCT OI 2022 en la que el material se ha desorganizado y ha afectado a mayor área subfoveal correspondiente a la evolución típica de la enfermedad (flecha roja).

Muestra en la zona inferior de la lesión una hiperreflectividad subretiniana, correspondiente al material depositado. La zona superior de la lesión presenta una hiporreflectividad correspondiente al líquido subretiniano, que separa el EPR y el neuroepitelio

Actualmente, las tres se encuentran en seguimiento por el servicio de oftalmología del hospital de Manises. A ambas hermanas gemelas se les ve cada 6 meses dado que su estadio más evolucionado hace que el riesgo de complicaciones sea más elevado por lo que se les realiza un seguimiento más estrecho que a la hija de nuestro caso índice a la cual se le revisa cada 12 meses.

## 6.2. RESULTADOS DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

En la parte de la revisión en la que nos centramos a continuación, resumimos 2 estudios; el primero sobre la prevalencia de las DHR y el segundo sobre el diagnóstico de las diferentes etapas de la enfermedad.

### ➤ ESTUDIO 1:

**Título:** Paisaje genético de 6089 casos afectados por distrofias retinianas hereditarias en España y sus implicaciones terapéuticas y epidemiológicas extendidas. Estudio realizado por: Perea-Romero I, Gordo G, Iancu IF, Del Pozo-Valero M, Almoguera B, Blanco-Kelly F, Carreño E, Jimenez-Rolando B, Lopez-Rodriguez R, Lorda-Sanchez I, Martin-Merida I, Pérez de Ayala L, Riveiro-Alvarez R, Rodriguez-Pinilla E, Tahsin-Swafiri S, Trujillo-Tiebas MJ; Grupo de Estudio ESRETNET; Comisión de Estudio del ERDC; Grupo de Estudios Clínicos Asociados; Garcia-Sandoval B, Minguez P, Avila-Fernandez A, Corton M, Ayuso C.

En este estudio se llevó a cabo un análisis retrospectivo de la mayor cohorte de pacientes con DHR en España. El estudio se realizó en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (FJD), que es un centro de referencia para el diagnóstico molecular de enfermedades de la retina en todo el país, especialmente en algunas comunidades autónomas como Castilla y León, Castilla-La Mancha, Extremadura y Madrid. Se realizaron pruebas genéticas en 6089 individuos afectados por DHR, y se obtuvieron muestras de ADN genómico de un total de 3951 familias para la caracterización molecular.

Los resultados mostraron que la RP fue el fenotipo más frecuente encontrado en el estudio, afectando al 55,6% de las familias. Los genes mutados más recurrentes fueron PRPH2, ABCA4 y RS1. Las variantes patogénicas c.3386G > T (p.Arg1129Leu) en ABCA4 y c.2276G > T (p.Cys759Phe) en USH2A fueron las variantes más frecuentes identificadas. Por otra parte, se observó que la herencia autosómica recesiva es el modo más común de herencia para la DHR no sindrómica, mientras que el síndrome de Usher fue la forma más prevalente de DHR sindrómica.

En conclusión, los resultados de este estudio tienen importantes implicaciones para el diagnóstico genético, el asesoramiento y las nuevas estrategias terapéuticas tanto para la población española como para otras poblaciones relacionadas. La identificación de la causa genética de la enfermedad es fundamental para los pacientes y sus familiares, ya que permite una mejor comprensión de la enfermedad, un consejo genético más preciso y la posibilidad de futuros reclutamientos para ensayos clínicos dirigidos a genes y variantes específicos<sup>57</sup>.

➤ ESTUDIO 2.

**Título:** Correlación clínica entre los biomarcadores de tomografía de coherencia óptica y la sensibilidad retiniana en la mejor distrofia macular viteliforme. Estudio realizado por: Maurizio Battaglia Parodi, Lorenzo Bianco, Alessandro Arrigo, Andrea Saladino, Alessio Antropoli, Adelaida Pina, Alessandro Marchese, Emanuela Aragón, Hassan Farah Rashid y Francesco Bandello.

En este estudio observacional transversal se discuten las diferentes etapas de la DMVB y cómo cambian las manifestaciones fenotípicas a lo largo de la vida de los pacientes. Se menciona que la agudeza visual tiende a deteriorarse progresivamente con el tiempo, pero midiendo la agudeza visual mejor corregida no se puede rastrear completamente el deterioro de la función visual. Por lo tanto, la sensibilidad retiniana, evaluada por microperimetría, puede complementar la evaluación funcional y proporcionar una imagen más precisa del estado de la enfermedad. El estudio confirma que los escotomas relativos y absolutos están presentes en esta enfermedad y que la etapa subclínica, caracterizada por parámetros OCT y OCTA sustancialmente preservados, muestra una sensibilidad retiniana subóptima. Por otra parte, los análisis de los ojos en los estadios clínicos revelan que la composición de la lesión en la OCT y el grosor de la capa nuclear externa son los dos factores independientes que están más fuertemente asociados con la sensibilidad retiniana media, según lo evaluado por microperimetría. Más particularmente, observamos una tendencia hacia el decaimiento de la sensibilidad a medida que el material viteliforme se reabsorbe y se acumula líquido subretiniano.

La evaluación de la sensibilidad retiniana en BVMD proporciona un nuevo instrumento en la caracterización clínica de la enfermedad y ofrece la oportunidad de identificar biomarcadores de imagen para su uso como medidas de resultado en futuros ensayos clínicos<sup>58</sup>.

## 7. DISCUSIÓN

Las distrofias hereditarias de la retina son enfermedades poco frecuentes, actualmente se dispone de muy pocos estudios que nos informen sobre cuáles son las que se ven más frecuentemente en las consultas de oftalmología en nuestro medio. Además, la mayor parte de estudios en España han sido hechos por genetistas en colaboración con oftalmólogos que siempre tienen estudiados a todos sus enfermos, pero apenas hay estudios hechos desde el punto de vista de la consulta del oftalmólogo, dónde parece que el número de pacientes con estudio genético realizado es pequeño. Como podemos corroborar en el estudio de *Perea-Romero I. Et al.*<sup>57</sup> la DHR más frecuente es la Retinosis pigmentaria y dentro de las maculopatías la más frecuente es la enfermedad de Stargardt seguida de la enfermedad de Best.

Se observa de forma general un retraso en el diagnóstico de la mayoría de las DHR ya que muchas de estas patologías pueden tener buena AV al inicio o cambios estructurales mínimos. Además, en muchas de ellas la edad de presentación es en la infancia<sup>2</sup>, lo que dificulta el diagnóstico pues los niños que nunca vieron bien no suelen referir sintomatología, como sucede en el caso de nuestra paciente. También puede deberse a que de cara al diagnóstico definitivo se deben realizar varias valoraciones, pruebas electrofisiológicas y de imagen, y consultar al personal idóneo con formación en enfermedades hereditarias de la retina, lo cual puede prolongar el tiempo en el que se hace el diagnóstico. Otra de las causas en el retraso al diagnóstico adecuado y tal vez una de las más frecuentes es el diagnóstico equivocado, algunas de las DHR pueden tener un fondo de ojo normal, cambios mínimos, o cambios maculares que inicialmente fueron interpretados como cambios asociados a enfermedades no hereditarias, como es en el caso de las distrofias maculares las cuales fueron confundidas con frecuencia con la DMAE<sup>36</sup>. En el caso de nuestra paciente, inicialmente su patología fue interpretada como una coriorretinopatía serosa central, y al no responder al tratamiento se amplió el estudio.

Es de gran relevancia poder definir cuál es el gen mutado en las DHR ya que esto es lo que nos va a guiar en la posibilidad de poder ofrecer terapia génica o introducir al paciente en algún ensayo clínico. El desarrollo de técnicas que permitan editar o corregir con precisión y eficiencia el genoma de células vivas es, por lo tanto, uno de los objetivos principales de la investigación biomédica. La herramienta genética CRISPR<sup>54</sup> tiene un enorme potencial, no solo ha revolucionado la ciencia básica, sino que también ha dado lugar a ensayos innovadores que se traducirán en tratamientos médicos rompedores.

Todavía no existe un tratamiento efectivo para las distrofias de retina causadas por variantes genéticas, pero se están haciendo muchos esfuerzos para desarrollar terapias de reemplazo de genes, que han demostrado una buena eficacia y seguridad en los ensayos clínicos en curso. Los resultados favorables que se están viendo actualmente en las primeras aplicaciones de esta terapia en RP<sup>48</sup>, LCA<sup>49</sup> y STGD<sup>53</sup>, abren las puertas a que en un futuro próximo se pueda aplicar en la DMVB y ofrecer un tratamiento curativo a estos pacientes en los cuales actualmente la evolución de la enfermedad conduce inevitablemente al desarrollo de una ceguera legal.

El ojo es un órgano ventajoso para el desarrollo de la terapia porque es muy accesible, su anatomía está bien estudiada y es fácil obtener imágenes y monitorear la progresión de la enfermedad. Además, su relativo aislamiento del resto del cuerpo reduce el impacto de cualquier efecto adverso sistémico de la terapia.

La Distrofia Viteliforme de Best fue descrita en 1905 en pacientes con cambios maculares<sup>2</sup>. Se trata de una enfermedad rara ya que su prevalencia es de 1 por cada 10000 habitantes<sup>10</sup>. Se define por la presencia de un material amarillento en el centro de la mácula y una cantidad variable de líquido subretiniano entremezclado, cuya proporción se incrementa con el tiempo y es el responsable de que la pérdida de visión aumente con el tiempo. A medida que la enfermedad progresa, este líquido se va reabsorbiendo, comenzando desde la parte central de la lesión macular, quedando los depósitos en el margen de la lesión. Este material amarillento acumulado proviene del desequilibrio iónico que

provoca la ausencia de la proteína bestrofina debido a la mutación en el gen BEST1. Como consecuencia, el EPR es incapaz de eliminar el líquido subretiniano, el cual, al acumularse, separa a los fotorreceptores y hace que se almacenen sustancias componentes de la lipofucsina en exceso<sup>15</sup>. El componente principal de la lipofucsina es un pigmento visual, lo que le otorga este característico color amarillento. Esta lesión típica amarillenta conocida como “imagen en yema de huevo” se sitúa en o cerca de la fóvea y va cambiando según el estadio de la enfermedad: lesión previteliforme, lesión viteliforme, lesión pseudohipopion, lesión vitelorrúptiva y lesión atrófica<sup>18</sup>. Según la bibliografía, se conoce que lo más frecuente es que aparezca de manera bilateral<sup>2</sup>, como ocurre en nuestro caso. Estos estadios no siempre ocurren consecutivamente y los pacientes pueden manifestar etapas diferentes en cada ojo, hecho que hemos podido confirmar en nuestro caso. La hija de nuestra paciente mostraba lesiones viteliformes en OI y en cambio, lesiones en etapa vitelorrúptiva en OD. Nuestra paciente y su hermana gemela ambas presentaban una lesión muy similar en ambos ojos. Aclarar que lo más frecuente es que la presentación sea simétrica en ambos ojos.

A pesar de las características llamativas de la lesión, la mayoría de los pacientes que sufren esta patología mantienen una agudeza visual suficiente que les permite seguir realizando una actividad diaria relativamente normal. La pérdida de agudeza visual es el síntoma principal de esta patología, no obstante, este parámetro es difícil de comparar ya que los valores encontrados son muy variables entre sí y no se pueden correlacionar con nuestro caso índice. En nuestro estudio se observó una AV similar, nuestra paciente presentaba una ligera mayor pérdida visual del OI debido a mayor atrofia en comparación con el OD, no obstante, la AV era bastante similar entre ojos, lo que es esperable dado que se trata de enfermedades generalmente bilaterales y simétricas. Por otra parte, su hermana gemela, conserva mejor AV gracias a la afectación más periférica de la lesión que al no estar localizada en el centro de la mácula no muestra una afectación un poco menor.

El deterioro de la visión es secundario, a menudo, a la atrofia retiniana asociada, o menos frecuentemente a la cicatrización o membrana neovascular coroidea que puede surgir como complicación. El desarrollo de complicaciones propone un reto diagnóstico ya que el estado fibrótico de la mácula genera confusión. Por ello, además de las imágenes tomográficas se debe tener en cuenta los datos clínicos como es el caso de la brusca disminución de la agudeza visual en la neovascularización coroidea<sup>26</sup>. Ni nuestra paciente ni ninguno de sus familiares han desarrollado dicha complicación de momento. La bibliografía consultada insiste en la importancia de realizar un seguimiento cada seis o doce meses<sup>2</sup> a estos pacientes para detectar lo más rápidamente posible este evento adverso y poder proporcionar la posibilidad de tratarlo con inyección intravítrea de ranibizumab o aflibercept.

La alteración del flujo iónico, al igual que el acúmulo de lipofuscina, justifica los hallazgos electrofisiológicos, de este modo, es típica la disminución del pico luminoso del EOG manifestado como un índice de Arden reducido<sup>25</sup>. La detección de portadores es importante puesto que pueden transmitir la enfermedad a las siguientes generaciones. Las características de las distrofias viteliformes también pueden ser evaluadas por OCT, prueba que demuestra que el material depositado se localiza entre las 2 capas de alta reflectividad que corresponden al epitelio pigmentario retiniano y la que corresponde a la unión de segmentos externos e internos de los fotorreceptores. En nuestro caso, las imágenes de OCT nos han permitido apreciar la zona de hiporreflectividad asociada al líquido subretiniano y la zona de hiperreflectividad correspondiente al depósito anómalo de lipofuscina. Como se corrobora en el estudio de *Maurizio Battaglia Parodi. Et al.*<sup>58</sup> la OCT es de gran utilidad como herramienta complementaria ya que aporta datos morfológicos de la lesión, la localización del material depositado, así como el estadio, y actualmente es la herramienta de mayor utilidad para el seguimiento de esta patología<sup>24</sup>. Con respecto a la autofluorescencia, es característica una marcada hiperautofluorescencia del material viteliforme, aunque en fases avanzadas predomina la hipoautofluorescencia debido a la atrofia del EPR.

Como mencionado al inicio de la discusión, el porcentaje de pacientes con el diagnóstico genético en las consultas de oftalmología es muy bajo en general.

Hecho que podemos confirmar si lo extrapolamos a nuestro caso clínico, en el que de una familia con 13 afectados de distrofia macular (*Figura 13*) sólo 3 de ellos tienen diagnóstico genético confirmado. Por otra parte, el árbol genealógico realizado nos permite confirmar el patrón de herencia autosómico dominante de nuestra enfermedad. Las mutaciones autosómicas dominantes implican que la herencia de una única copia defectuosa del gen responsable puede causar síntomas clínicos<sup>2</sup>.

En cuanto al sexo, se data que la prevalencia entre hombres y mujeres es similar. Sin embargo, en el caso de nuestra familia, se ve una clara mayor afectación en el sexo femenino. Con respecto a la edad de presentación de las DMVB mostradas en la literatura no difieren a las encontradas en los pacientes de este estudio. Esta enfermedad se manifiesta en las dos primeras décadas de la vida<sup>14</sup>, dato que comparte con la enfermedad de Stargardt, la distrofia de conos y bastones, la retinosquiasis ligada al cromosoma X y la coroideremia. Los casos diagnosticados más tarde podrían deberse a que el paciente acude tarde a la consulta o a la falta de conocimiento sobre patologías raras.

Los diagnósticos diferenciales son principalmente con distrofias retinianas que involucran el área macular y con las bestrofinopatías que comparten mutación del mismo gen (*Tabla 1*). Dentro de las maculopatías, la enfermedad de Stargardt representa la distrofia macular juvenil más frecuente. Uno de los genes involucrados es *ABCA4* que codifica para una proteína transportadora que se expresa en los segmentos externos de los bastones<sup>38</sup>. Actualmente se están realizando numerosos estudios y ensayos dirigidos al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas y a corregir las limitaciones de las terapias existentes. El reciente éxito de los hallazgos obtenidos en el laboratorio de biología molecular de la sede barcelonesa de IMO Grupo Miranza demuestra que la comunidad científica y clínica está totalmente involucrada en combatir este tipo de enfermedades genéticas, lo que anima a pensar que en el futuro puedan llegar a tener una cura completamente efectiva no solo las enfermedades con mayor prevalencia sino también aquellas consideradas como “raras”, como es el caso de la enfermedad que padece nuestra enfermedad de estudio<sup>53</sup>.

## 8. CONCLUSIÓN

- 1) La enfermedad de Best es una entidad poco frecuente en nuestro medio; sin embargo, es un diagnóstico que se debe tener en cuenta al abordar a pacientes con lesiones maculares. Característicamente presenta una lesión amarillenta a nivel macular que conduce a una progresiva e irreversible pérdida de la AV. Es necesario un manejo multidisciplinario que incluya al retinólogo y genetista con el objetivo de identificar pacientes en estadios tempranos de la enfermedad.
- 2) Con respecto al diagnóstico, un índice de Arden reducido en el EOG y la lesión viteliforme son las características básicas de esta patología. La OCT es la mejor herramienta para el seguimiento de la evolución y el test genético es el único método de obtener un diagnóstico certero.
- 3) La aplicación intravítrea de ranibizumab o aflibercept ha demostrado ser una buena opción de tratamiento ante la pérdida severa de AV que provoca la neovascularización coroidea, principal complicación asociada a esta patología.
- 4) La enfermedad de Best sigue siendo actualmente un reto terapéutico, no obstante, se espera poder abordar esta patología a lo largo de la próxima década gracias a la rápida evolución de la tecnología basada en el silenciamiento/eliminación de genes que ha mostrado resultados favorables en otras DHR.

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Nowomiejska K, Nasser F, Stingl K, Schimpf-Linzenbold S, Biskup S, Brzozowska A, Rejdak R, Kohl S, Zrenner E. Expresión de la enfermedad causada por diferentes variantes en el gen BEST1: hallazgos de genotipo y fenotipo en bestrophinopathies. *Acta Ophthalmol.* 2022 Mayo;100(3):e847-e858. DOI: 10.1111/AOS.14958.
2. Tripatía K, Salini B. Enfermedad de Best. 2023 Febrero 22. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Enero –..
3. Khan KN, Mahroo OA, Islam F, Webster AR, Moore AT, Michaelides M. RESULTADOS FUNCIONALES Y ANATÓMICOS DE LA NEOVASCULARIZACIÓN COROIDEA QUE COMPLICA LA RETINOPATÍA RELACIONADA CON BEST1. *Retina.* 2017 Julio;37(7):1360-1370. doi: 10.1097/IAE.0000000000001357.
4. Dias MF, Joo K, Kemp JA, Fialho SL, da Silva Cunha A Jr, Woo SJ, Kwon YJ. Genética molecular y terapias emergentes para la retinosis pigmentaria: investigación básica y perspectivas clínicas. *Prog Retin Eye Res.* 2018 Mar;63:107-131. doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.10.004.
5. Tortora, G. J., B. Derrickson (2018). Principios de anatomía y fisiología, 15 edición. Madrid etc., Médica Panamericana. Disponible en: [https://drive.google.com/file/d/0B6YDAX5rfkjJcmpRRnUwN3dZNzA/view?resourcekey=0-ZNVVZe5T\\_4pqb258SwUrrw](https://drive.google.com/file/d/0B6YDAX5rfkjJcmpRRnUwN3dZNzA/view?resourcekey=0-ZNVVZe5T_4pqb258SwUrrw)
6. Donato L, Bramanti P, Scimone C, Rinaldi C, Giorgianni F, Beranova-Giorgianni S, Koirala D, D'Angelo R, Sidoti A. miRNAexpression profile of retinal pigment epithelial cells under oxidative stress conditions. 2018 Enero 2;8(2):219-233. doi 10.1002/2211-5463.12360.

7. Guasp M, Rosa-Justicia M, Muñoz-Lopetegi A, Martínez-Hernández E, Armangué T, Sugranyes G, Stein H, Borràs R, Prades L, Ariño H, Planagumà J, De-La-Serna E, Escudero D, Llufríu S, Sánchez-Valle R, Santamaria J, Compte A, Castro-Fornieles J, Dalmau J; Grupo Español de Estudio de Encefalitis Anti-NMDAR. Caracterización clínica de pacientes en estadio postagudo de encefalitis anti-receptor NMDA: estudio prospectivo de cohortes y comparación con pacientes con trastornos del espectro esquizofrenia. 2022 Octubre;21(10):899-910. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00299-X.
8. Michaelides M, Hunt DM, Moore AT. La genética de las distrofias maculares hereditarias. J Med Genet. 2003 Septiembre;40(9):641-50. doi: 10.1136/jmg.40.9.641.
9. Bocquet B, Lacroux A, Surget MO, Baudoin C, Marquette V, Manes G, Hebrard M, Sénéchal A, Delettre C, Roux AF, Claustres M, Dhaenens CM, Rozet JM, Perrault I, Bonnefont JP, Kaplan J, Dollfus H, Amati-Bonneau P, Bonneau D, Reynier P, Audo I, Zeitz C, Sahel JA, Paquis-Flucklinger V, Calvas P, Arveiler B, Kohl S, Wissinger B, Blanchet C, Meunier I, Hamel CP. Frecuencias relativas de distrofias retinianas hereditarias y neuropatías ópticas en el sur de Francia: evaluación de la gestión de datos de 21 años. Epidemiol oftálmico. 2013;20(1):13-25. doi: 10.3109/09286586.2012.737890.
10. Schachat AP, Wilkinson CP, Hinton DR, et al.. Retina de Ryan. 6ª edn Elsevier, 2018. [Google Académico]. Disponible en: [Ryan's Retina - Google Libros](#)
11. Scholl HP, Strauss RW, Singh MS, Dalkara D, Roska B, Picaud S, Sahel JA. Terapias emergentes para la degeneración retiniana hereditaria. 2016 Diciembre 7;8( 368):368rv6. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf2838.

12. Rahman N, Georgiou M, Khan KN, Michaelides M. Distrofias maculares: características clínicas y de imagen, genética molecular y opciones terapéuticas. *Br J Ophthalmol.* 2020 Abril;104(4):451-460. DOI: 10.1136/BJOPHTHALMOL-2019-315086.
13. Dalvin LA, Pulido JS, Marmorstein AD. Distrofias viteliformes: Prevalencia en el condado de Olmsted, Minnesota, Estados Unidos. *Genet oftálmico.* 2017 Mar-Abr;38(2):143-147. doi: 10.1080/13816810.2016.1175645.
14. Mullins RF, Oh KT, Heffron E, Hageman GS, Stone EM. Desarrollo tardío de lesiones viteliformes y manchas en un paciente con mejor enfermedad: correlación clinicopatológica. *Arco oftalmológico.* 2005 Noviembre;123(11):1588-94. doi: 10.1001/archophth.123.11.1588.
15. Johnson AA, Guziewicz KE, Lee CJ, Kalathur RC, Pulido JS, Marmorstein LY, Marmorstein AD. Bestrophin 1 y enfermedad de la retina. 2017 Mayo;58:45-69. doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.01.006.
16. Arora R, Khan K, Kasilian ML, Strauss RW, Holder GE, Robson AG, Thompson DA, Moore AT, Michaelides M. Retinopatía unilateral asociada a BEST1. *Am J Ophthalmol.* 2016 Septiembre;169:24-32. doi: 10.1016/j.ajo.2016.05.024
17. Altschwager P, Ambrosio L, Swanson EA, Moskowitz A, Fulton AB. Degeneraciones maculares juveniles. 2017 Mayo;24(2):104-109. doi: 10.1016/j.spen.2017.05.005.
18. Ferrara DC, Costa RA, Tsang S, Calucci D, Jorge R, Freund KB. Imagen multimodal del fondo de ojo en la distrofia macular viteliforme de Best. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010 Octubre;248(10):1377-86. doi: 10.1007/S00417-010-1381-2.

19. Tripathy K, Chawla R, Mittal K, Temkar S. Yema de huevo en el ojo: una evaluación de campo ultra ancha. 2016 Jan 27;2016:bcr2016214358. DOI: 10.1136/BCR-2016-214358.
20. Kumar V, Chatra K. El pilar fibrótico conduce a la excavación coroidea focal en la distrofia viteliforme Best. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2018 Noviembre;256(11):2083-2087. DOI: 10.1007/S00417-018-4120-8.
21. De Souza CPR, Mello LGM, Gomez F, Morizot E. Mejor distrofia macular viteliforme en una gran familia brasileña. Int J Retina vítrea. 2019 Enero 30;5:6. DOI: 10.1186/S40942-019-0156-0.
22. Lima de Carvalho JR Jr, Paavo M, Chen L, Chiang J, Tsang SH, Sparrow JR. Multimodal imaging in Best vitelliform macular dystrophy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019;60:2012–2022. DOI: 10.1167/iovs.19-26571.
23. Frampton GK, Kalita N, Payne L, Colquitt JL, Loveman E, Downes SM, Lotery AJ. Imágenes de autofluorescencia del fondo de ojo: revisión sistemática de la exactitud de la prueba para el diagnóstico y monitoreo de afecciones retinianas. Ojo (Lond). 2017 Julio;31(7):995-1007. doi: 10.1038/eye.2017.19.
24. Battaglia Parodi M, Iacono P, Romano F, Bandello F. CARACTERÍSTICAS DE LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DE DOMINIO ESPECTRAL EN DIFERENTES ETAPAS DE LA MEJOR DISTROFIA MACULAR VITELIFORME. Retina. 2018 Mayo;38(5):1041-1046. doi: 10.1097/IAE.0000000000001634.
25. Nguyen TT, Poornachandra B, Verma A, Mehta RA, Phalke S, Battu R, Ramprasad VL, Peterson AS, Ghosh A, Seshagiri S. La secuenciación de próxima generación identifica nuevas mutaciones BEST1 asociadas a la enfermedad en pacientes con bestrofinopatía . 2018 Julio 5;8( 1):10176. DOI: 10.1038/S41598-018-27951-8.

26. Arrigo A, Bordato A, Aragona E, Amato A, Viganò C, Bandello F, Battaglia Parodi M. Neovascularización macular en DMAE, CSC y mejor distrofia macular viteliforme: OCTA cuantitativa detecta distintas entidades clínicas. *Ojo (Lond)*. 2021 Diciembre;35(12):3266-3276. DOI: 10.1038/S41433-021-01396-2.
27. Parodi MB, Arrigo A, Bandello F. Angiografía por tomografía de coherencia óptica Evaluación cuantitativa de la neovascularización macular en la mejor distrofia macular viteliforme. 2020 Jun 3;61(6):61. DOI: 10.1167/IOVS.61.6.61.
28. Guduru A, Gupta A, Tyagi M, Jalali S, Chhablani J. Angiografía por tomografía de coherencia óptica caracterización de la enfermedad de Best y neovascularización coroidea asociada. *Br J Ophthalmol*. 2018 Abril;102(4):444-447. DOI: 10.1136/BJOPHTHALMOL-2017-310586.
29. Alba Linero, C., Rodríguez Calvo de Mora, M., España Contreras, M., & Hernando Ayala, C. (2018). Enfermedad de Best multifocal: la importancia de los test genéticos. *Archivos de La Sociedad Española de Oftalmología (English Edition)*, 93(3), 136–138. Doi: 10.1016/j.oftal.2017.08.003.
30. Chowers I, Tiosano L, Audo I, Grunin M, Boon CJ. Distrofia viteliforme foveomacular de inicio en adultos: una nueva perspectiva. 2015 Julio;47:64-85. doi: 10.1016/j.preteyeres.2015.02.001.
31. Crincoli E, Zhao Z, Querques G, Sacconi R, Carlà MM, Giannuzzi F, Ferrara S, Ribarich N, L'Abbate G, Rizzo S, Souied EH, Miere A. Aprendizaje profundo para distinguir la distrofia macular viteliforme Best (BVMD) de la degeneración macular viteliforme de inicio en la edad adulta (AVMD). 2022 Julio 26;12(1):12745. DOI: 10.1038/S41598-022-16980-Z.

32. Boon CJ, van den Born LI, Visser L, Keunen JE, Bergen AA, Booij JC, Riemsdag FC, Florijn RJ, van Schooneveld MJ. Autosomal recessive bestrophinopathy: differential diagnosis and treatment options. *Ophthalmology*. 2013 Apr;120(4):809-20. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.057.
33. Boulanger-Scemama E, Sahel JA, Mohand-Said S, Antonio A, Condroyer C, Zeitz C, Audo I. VITREORRETINOIDOPATÍA AUTOSÓMICA DOMINANTE: Cuando las pruebas genéticas moleculares ayudan al diagnóstico clínico. *Retina*. 2019 Mayo;39(5):867-878. doi: 10.1097/IAE.0000000000002041.
34. Lafaut BA, Loeys B, Leroy BP, Spileers W, De Laey JJ, Kestelyn P. Hallazgos clínicos y electrofisiológicos en la vitreoretinoretinoidopatía autosómica dominante: informe de un nuevo pedigrí. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001 Agosto;239(8):575-82. doi: 10.1007/s004170100318.
35. Pruett RC. Retinosis pigmentaria: observaciones clínicas y correlaciones. 1983;81:693-735. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6676982/>
36. Maguire AM, Russell S, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, Wittes J, Pappas J, Elci O, Marshall KA, McCague S, Reichert H, Davis M, Simonelli F, Leroy BP, Wright JF, High KA, Bennett J. Eficacia, seguridad y durabilidad de Voretigene Neparvovec-rzyl en la distrofia retiniana hereditaria asociada a la mutación RPE65: resultados de los ensayos de fase 1 y 3. *Oftalmología*. 2019 Septiembre;126(9):1273-1285. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.06.017.
37. Bernal Montesdeoca L, Manrique de Lara. Espectro clínico de la Enfermedad de Stargardt. Clinical spectrum in Stargardt disease. *Arch. Soc. Canar. Oftal*. 2017; 28: 67-71 y Abalem M, Omari A, Schlegel D, Khan N, Jayasundera T. Macular hyperpigmentary changes in ABCA4-Stargardt disease. *International Journal of Retina and Vitreous*. 2019;5:9. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6027804>

38. Tsang SH, Sharma T. Enfermedad de Stargardt. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1085:139-151. DOI: 10.1007/978-3-319-95046-4\_27.
39. Thiadens AA, Phan TM, Zekveld-Vroon RC, Leroy BP, van den Born LI, Hoyng CB, Klaver CC; Comité de redacción para el Consorcio del Grupo de Estudio de Trastornos del Cono; Roosing S, Pott JW, van Schooneveld MJ, van Moll-Ramirez N, van Genderen MM, Boon CJ, den Hollander AI, Bergen AA, De Baere E, Cremers FP, Lotery AJ. Curso clínico, etiología genética y resultado visual en la distrofia de cono y cono-bastón. *Oftalmología.* 2012 Abril;119(4):819-26. doi: 10.1016/j.optha.2011.10.011.
40. Yannuzzi NA, Mrejen S, Capuano V, Bhavsar KV, Querques G, Freund KB. Una lucencia subretiniana hiporreflectante central se correlaciona con una región de fuga focal en la angiografía con fluoresceína en ojos con coriorretinopatía serosa central. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2015 Septiembre;46(8):832-6. DOI: 10.3928/23258160-20150909-07.
41. Lee YS, Kim ES, Kim M, Kim YG, Kwak HW, Yu SY. Distrofia macular viteliforme atípica mal diagnosticada como coriorretinopatía serosa central crónica: informes de casos. *BMC Ophthalmol.* 2012 Julio 20;12:25. DOI: 10.1186/1471-2415-12-25.
42. Copete-Piqueras, S., Cava-Valenciano, C., Flores-Moreno, I., Moreno-Valladares, A., & Bautista Ruescas, V. (2013). Tratamiento antiangiogénico en fondo de distrofia de Sorsby sin mutación en gen de TIMP-3. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, 88(6), 240–243. <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2011.12.005>.
43. Ruiz-Moreno O, Calvo P, Ferrández B, Torrón C. Resultados a largo plazo del ranibizumab intravítreo para la neovascularización coroidea secundaria a la enfermedad de Best: seguimiento de 3 años. *Acta Ophthalmol.* 2012 Noviembre;90(7):e574-5. doi: 10.1111/j.1755-3768.2011.02363.x.

44. Schwartz SD, Anglade E, Lanza R; Grupo de Investigadores de Enfermedades Maculares de Ocata. Células madre en la degeneración macular relacionada con la edad y la distrofia macular de Stargardt - Respuesta de los autores. Lanceta. 2015 Julio 4;386(9988):30. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61203-X.
45. González, L. O. (2020). Evaluación de estrategias terapéuticas basadas en sustancias antiinflamatorias y antioxidantes en retinosis pigmentaria. Universitat de València. Disponible en: <https://roderic.uv.es/handle/10550/76503>
46. Scott PA, Kaplan HJ, McCall MA. La exposición prenatal a la curcumina protege los fotorreceptores de bastones en un modelo porcino transgénico Pro23His de retinitis pigmentosa. 2015 Septiembre 16;4(5):5. DOI: 10.1167/tvst.4.5.5.
47. Mendell JR, Al-Zaidy SA, Rodino-Klapac LR, Goodspeed K, Gray SJ, Kay CN, Boye SL, Boye SE, George LA, Salabarria S, Corti M, Byrne BJ, Tremblay JP. Aplicaciones clínicas actuales de la terapia génica in vivo con AAV. Mol Ther. 2021 Febrero 3;29(2):464-488. doi: 10.1016/j.ymthe.2020.12.007.
48. Kwak JJ, Kim HR, Byeon SH. Resultados a corto plazo de la primera terapia génica in vivo para la retinitis pigmentosa mediada por RPE65. Yonsei Med J. 2022 Julio;63(7):701-705. doi: 10.3349/ymj.2022.63.7.701.
49. Chiu W, Lin TY, Chang YC, Isahwan-Ahmad Mulyadi Lai H, Lin SC, Ma C, Yarmishyn AA, Lin SC, Chang KJ, Chou YB, Hsu CC, Lin TC, Chen SJ, Chien Y, Yang YP, Hwang DK. Una actualización sobre la terapia génica para la distrofia retiniana hereditaria: experiencia en ensayos clínicos de amaurosis congénita de Leber. 2021 Abril 26;22(9):4534. DOI: 10.3390/IJMS22094534.

50. Tsai YT, Wu WH, Lee TT, Wu WP, Xu CL, Park KS, et al. Cirugía del genoma basada en repeticiones palindrómicas cortas agrupadas regularmente interespaciadas para el tratamiento de la retinitis pigmentosa autosómica dominante. *Oftalmología* 2018;125:1421–30. DOI: 10.1007/978-1-4939-7522-8\_13
51. Maeda A, Mandai M, Takahashi M. Gen y terapia con células madre pluripotentes inducidas para enfermedades de la retina. *Annu Rev Genómica Hum Genet.* 2019 Agosto 31;20:201-216. DOI: 10.1146/annurev-genom-083118-015043.
52. Editas Medicine Announces Positive Initial Clinical Data from Ongoing Phase 1/2 BRILLIANCE Clinical Trial of EDIT-101 for LCA10. September 29, 2021. Enlace: Editas Medicine Announces Positive Initial Clinical Data from Ongoing Phase 1/2 BRILLIANCE Clinical Trial of EDIT-101 for LCA10. Disponible en: <https://ir.editasmedicine.com/news-releases/news-release-details/editas-medicine-announces-positive-initial-clinical-data-ongoing>
53. Siles L, Ruiz-Nogales S, Navinés-Ferrer A, Méndez-Vendrell P, Pomares E. Corrección eficiente de variantes de *ABCA4* por CRISPR-Cas9 en hiPSCs derivadas de pacientes con enfermedad de Stargardt. *Mol Ther Ácidos Nucleicos.* 2023 Marzo 3;32:64-79. doi: 10.1016/j.omtn.2023.02.032
54. Wang SW, Gao C, Zheng YM, Yi L, Lu JC, Huang XY, Cai JB, Zhang PF, Cui YH, Ke AW. Aplicaciones actuales y perspectiva futura de la edición de genes CRISPR/Cas9 en cáncer. *Cáncer de mol.* 2022 Febrero 21;21(1):57. DOI: 10.1186/S12943-022-01518-8.
55. Yu M, Yan W, Beight C. Los isómeros de luteína y zeaxantina reducen la degeneración de los fotorreceptores en el modelo de ratón *pde6b* de retinitis pigmentosa. *Biomed Res Int.* 2018 Dec 17;2018:4374087. DOI: 10.1155/2018/4374087.

56. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) — Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford. Disponible en: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>
57. Perea-Romero, I., Gordo, G., Iancu, I.F. et al. Genetic landscape of 6089 inherited retinal dystrophies affected cases in Spain and their therapeutic and extended epidemiological implications. *Sci Rep* **11**, 1526 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81093-y>.
58. Battaglia Parodi M, Bianco L, Arrigo A, Saladino A, Antropoli A, Pina A, Marchese A, Aragona E, Rashid HF, Bandello F. Correlación clínica entre biomarcadores de tomografía de coherencia óptica y sensibilidad retiniana en la mejor distrofia macular viteliforme. 2022 Septiembre 1;11(9):24. DOI: 10.1167/TVST.11.9.24.

## INTRODUCCIÓN

- \* La enfermedad de Best es la segunda maculopatía más frecuente en la infancia. Provoca una **pérdida progresiva e irreversible de la agudeza visual** debido a la mutación del gen BEST1 de herencia autosómica dominante.
- \* Se caracteriza por una **lesión viteliforme** en la mácula y un **índice de Arden reducido** en el EOG. La OCT es útil en el seguimiento e identifica la acumulación anómala de lipofuscina entre los fotorreceptores y el EPR, pero el diagnóstico certero solo nos lo aporta el **test genético**.
- \* La aplicación intravítrea de ranibizumab/afibercept es eficaz ante la pérdida brusca de visión provocada por la **neovascularización coroidea** (principal complicación asociada).
- \* Es necesario un **manejo multidisciplinario** con el objetivo de realizar un diagnóstico certero precoz.
- \* No tiene tratamiento de elección. Sin embargo, los avances actuales en **terapia génica** ofrecen esperanza y un abanico amplio de futuras posibilidades.

## HIPÓTESIS

Pese a ser considerada una enfermedad rara, es imprescindible tenerla en cuenta a la hora de realizar el **diagnóstico diferencial** de las alteraciones de la mácula.

El reciente éxito obtenido mediante terapia génica en algunas DHR abre las puertas a que se pueda ofrecer un **tratamiento curativo** a estos pacientes en un **futuro próximo**.

## OBJETIVOS

▪ Describir el caso clínico de 3 pacientes, destacando la importancia de un diagnóstico precoz y una evaluación multidisciplinar.

▪ Recopilar algunos avances realizados en DHR mediante terapia génica.

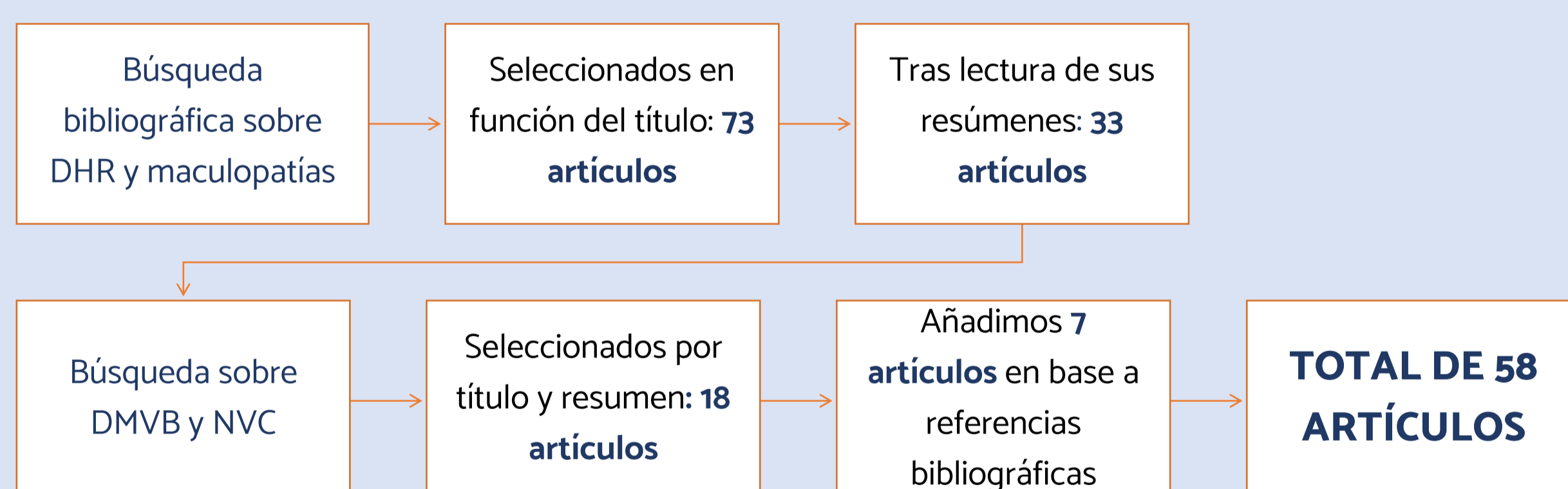
▪ Realizar un estudio diferencial con patologías que afecten a la mácula.

▪ Efectuar una revisión bibliográfica acerca de la epidemiología, etiología, clínica, diagnóstico, diagnóstico diferencial, complicaciones, tratamiento, pronóstico y consejo genético de la Enfermedad de Best.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Presentamos el caso de una mujer y dos de sus familiares (hermana gemela e hija) con distrofia macular viteliforme de Best.

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica con el apoyo de **PubMed/MEDLINE** y otras fuentes como Google Académico y Elsevier.



## CONCLUSIONES

- \* La distrofia macular viteliforme de Best se manifiesta en la infancia y conduce a una ceguera inevitable. La neovascularización coroidea es la complicación más frecuente, pero responde bien a ranibizumab.
- \* Aunque es una enfermedad rara, se debe incluir en los diagnósticos diferenciales de las maculopatías y es necesario un manejo multidisciplinario junto con un seguimiento estrecho del estado del paciente.
- \* Un índice de Arden reducido en el EOG y la lesión viteliforme bilateral son los rasgos más característicos de esta enfermedad.
- \* Las DHR son un reto terapéutico. No obstante, los descubrimientos en terapia génica sugieren altas probabilidades de poder abordar la Enfermedad de Best a lo largo de la próxima década.

## RESULTADOS / CASO CLÍNICO

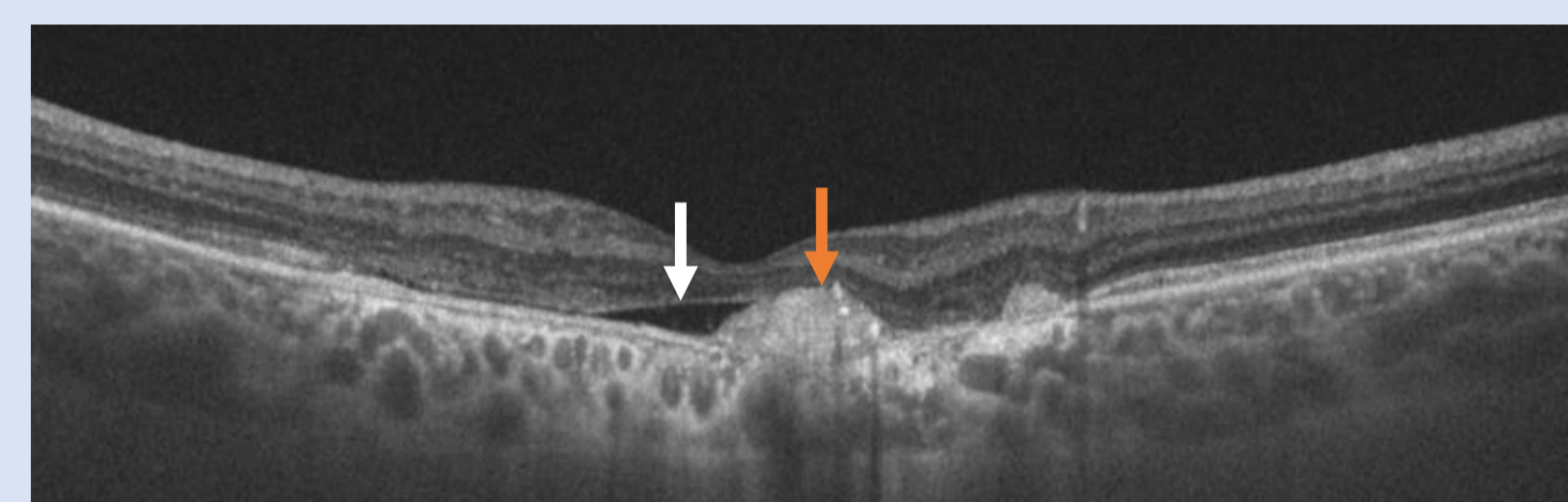
Paciente de 48 años que debuta con pérdida de agudeza visual en la infancia.

Acude al oftalmólogo y tras un exhaustivo estudio (imagen de fondo de ojo, OCT, EOG y AGF) junto con los antecedentes familiares se concluyó el diagnóstico de enfermedad de Best. Posteriormente, se realiza test genético, donde se confirma la enfermedad al detectarse mutación en el gen BEST 1.

Actualmente presenta una AV de 0,2 en OD y 0,1 en OI. Se encuentra estrecho por visitas cada 6 meses por el servicio de oftalmología del Hospital de Manises.



**Imagen 1. Retinografía** realizada en 2020 de OD en la que se aprecia lesión viteliforme en región foveal (A) y de OI en la que se aprecia la lesión viteliforme junto con zonas de alteración del EPR y zonas de fibrosis subretiniana (B).



**Imagen 2. OCT** de OI del año 2020. Se evidencian zonas de baja reflectividad correspondientes al desprendimiento seroso del neuroepitelio (flecha blanca) junto con zonas de alta reflectividad a nivel del EPR y coriocapilar compatibles con la fibrosis subfoveal (flecha naranja).

Realizamos una comparación con su hermana gemela y con su hija:

- **Su hermana gemela** presenta mejor AV debido a la menor afectación de la fovea.
- **Su hija** manifiesta una etapa más inicial de la enfermedad, con una menor presencia de líquido subretiniano y menor grado de fibrosis, por lo que conserva una mejor AV.

## BIBLIOGRAFIA

1. Rahman N, Georgiou M, Khan KN, Michaelides M. Distrofias maculares: características clínicas y de imagen, genética molecular y opciones terapéuticas. Br J Ophthalmol. 2020 Abril;104(4):451-460. DOI: 10.1136/BJOPHTHALMOL-2019-315086. Epub 2019 Noviembre 8. PMID: 31704701; PMCID: PMC7147237.
2. Tripatía K, Salini B. Enfermedad de Best. 2023 Febrero 22. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Enero -. PMID: 30725975.
3. Parodi MB, Arrigo A, Bandello F. Angiografía por tomografía de coherencia óptica Evaluación cuantitativa de la neovascularización macular en la mejor distrofia macular viteliforme. 2020 Jun 3;61(6):61. DOI: 10.1167/IOVS.61.6.61. PMID: 32602906; PMCID: PMC7415901.
4. Maeda, A., M. Mandai, M. Takahashi (2019). "Gene and Induced Pluripotent Stem Cell Therapy for Retinal Diseases." Annu Rev Genomics Hum Genet.