

## Malatia Leventinese: a propósito de un caso

### Malattia Leventinese. Case Report

**Autores:** Cristina Isabel Blanco Marchite, Mercedes López Molina, Isabel Pérez González.

**Afiliación:** Servicio de Oftalmología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

**Correspondencia:**

Cristina Isabel Blanco Marchite

Correo electrónico: cblancomar@yahoo.es

#### Resumen

Malattia leventinese, es una distrofia retiniana, autosómica dominante, y se ha ligado a mutaciones en el gen EFEMP1. Está causada por un defecto metabólico en el epitelio pigmentario de la retina (EPR).

Se presenta un paciente de 40 años en cuyo fondo de ojo se evidencia una alteración del EPR con pigmentación fina y drusas blandas. El paciente fue revisado 5 años después y no refería cambios en la agudeza visual. El diagnóstico de esta enfermedad, escasamente descrita, es fundamentalmente clínico, basándose en la exploración de fondo de ojo. Exige un diagnóstico diferencial con la degeneración macular asociada a la edad (DMAE). Un análisis genético permitiría hacer un diagnóstico más exacto.

#### Palabras claves:

Malattia Leventinese, drusas dominantes, gen EFEMP1.

**Abstract**

The Malattia leventinese is a retinal dystrophy whose inheritance is autosomal dominant. A mutation in the EFEMP1 gene was identified. It is caused by a metabolic defect in the retinal pigment epithelium. A 40-year-old patient is presented after exploring his ocular fundus and finding a disease in the retinal pigment epithelium with fine pigmentation and large drusen. We review the patient five years later and he did not have changes in the visual acuity. The diagnosis of this disease, briefly published in the literature, is mainly clinic with the ocular fundus exploration. The main differential diagnosis is with the age-related macular degeneration. A more precise diagnosis could be made with genetic studies.

**Key words:** Malattia Leventinese, dominant drusen, gene EFEMP1.

## Introducción

Malattia Leventinese es una enfermedad infrecuente cuya afección implica una distrofia retiniana caracterizada por drusas pequeñas de disposición radial en la periferia y drusas grandes confluyentes en el centro de la mácula; también se conoce como drusas dominantes o familiares.

Es una enfermedad de herencia autosómica dominante, con penetrancia completa y expresión variable, que se ha ligado a mutaciones en el gen EFEMP1 (cromosoma 2p16-21). Suele aparecer a la edad de 20-40 años y está causada por un defecto metabólico en el epitelio pigmentario de la retina (EPR).

Este trabajo presenta un paciente de 40 años que consulta por disminución de agudeza visual; presenta en ambos ojos drusas en polo posterior y fue diagnosticado de Malattia Leventinese.

## Caso clínico

Varón de 40 años, sin antecedentes de interés, que acude a la consulta por disminución de agudeza visual en ambos ojos (mayor en ojo izquierdo) de varios meses de evolución.

En la primera visita presenta el ojo derecho una agudeza visual de 0.7 que no mejora con refracción y en el ojo izquierdo cuenta dedos a 2 metros que alcanza 0.05 con refracción.

La exploración del polo anterior y tonometría es normal. En el fondo de ojo se observa una alteración del epitelio pigmentario de la retina en el ojo derecho con pigmentación fina y drusas en herradura muy abundantes rodeando la mácula (fig1); en el ojo izquierdo se observa adelgazamiento retiniano macular, visualización de los vasos coroideos y drusa blandas abundantes en herradura rodeando la mácula.



Fig.1 Retinografía del ojo derecho. Se observan drusas en forma de herradura y alteración del epitelio pigmentario de la retina.

Se realiza una angiografía con fluoresceína que muestra drusas paracentrales de gran tamaño y drusa pequeñas radiales con diferentes patrones de tinción (fig.2-3). Los potenciales evocados visuales presentan afectación global del epitelio pigmentario de la retina con función macular conservada y relativa conservación de conos.

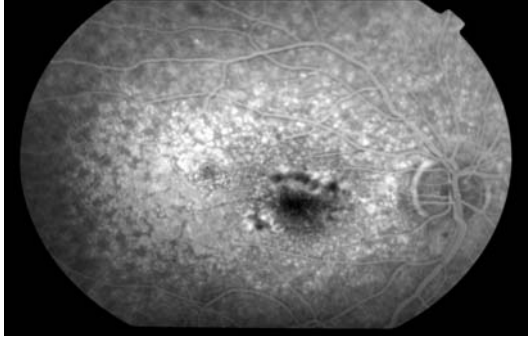


Fig.2 Angiografía del ojo derecho. Se observa un patrón difuso por la hiperfluorescencia de las drusas de mayor tamaño y la alteración del epitelio pigmentario de la retina.

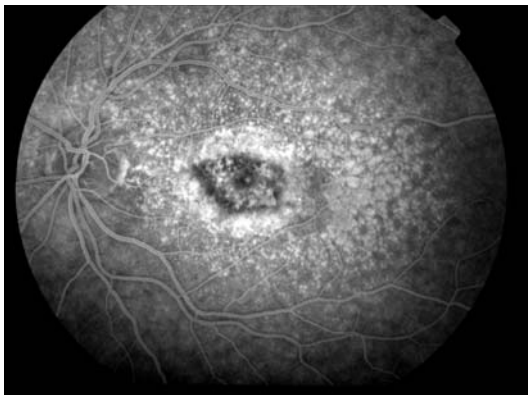


Fig. 3 Angiografía del ojo izquierdo. Muestra drusas paracentrales de gran tamaño y drusas pequeñas radiales con diferentes patrones de tinción. No existen signos directos ni indirectos de membrana neovascular

El electroculograma resultó normal en ojo derecho, con discreta disminución del índice de Arden que estaría en relación con una ligera alteración del epitelio pigmentario en el ojo izquierdo.

A los 5 años de evolución la exploración del fondo de ojo no se ha modificado ni la agudeza visual, se le realiza una OCT que muestra una atrofia

del epitelio pigmentario en los cortes de la mácula, una hiperreflectividad del complejo epitelio pigmentario de la retina-membrana de Bruch (fig4). El grosor foveal es de 214 micras en el ojo derecho y 290 en el izquierdo.

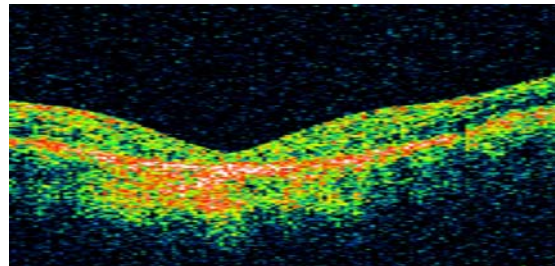


Fig. 4 OCT del ojo izquierdo. Se observa una hiperfluorescencia a nivel del EPR.

### Discusión

Malattia leventinese es una degeneración macular que conlleva una disminución de la agudeza visual a edades tempranas. Inicialmente fue descrita en 1925 por Vogt que estudiaba pacientes del Valle de Leventine en Suiza.

Se ha relacionado esta enfermedad con el gen EFEMP1 que se encuentra en el cromosoma 2. Este gen se expresa en la retina y en el epitelio pigmentario de la retina. Codifica una glicoproteína de la matriz extracelular denominada "fibulina". La mutación Arg345Trp altera el dominio de la glicoproteína, produce una alteración en la estructura de la proteína que provoca la acumulación de material de desecho entre la membrana de Bruch y la lámina de colágena interna lo que da lugar a la

formación de drusas. La patología, por tanto se debe al acúmulo de material como en la mayoría de enfermedades neurodegenerativas, el Parkinson o la enfermedad de Alzheimer. (1)

Generalmente se inicia de forma simétrica en la segunda y cuarta década de la vida; en nuestro caso, sin embargo, se ha manifestado de forma asimétrica. En muchos casos los pacientes están asintomáticos por lo que suele ser una exploración de rutina del fondo de ojo la que permite hacer el diagnóstico inicial. En otros casos el paciente refiere disminución de agudeza visual o metamorfopsias que suele ocurrir hacia la cuarta o quinta década de la vida. Se han descritos algunos casos de pacientes mayores de 60 años con visiones de 0.8.

El diagnóstico se hace por el estudio del fondo de ojo, cuando aparecen múltiples depósitos blanco amarillentos en polo posterior y alrededor de papila. Con el tiempo se acumulan drusas blandas que pueden también localizarse parapapilares.

Para el diagnóstico en este tipo de patología suele ser de utilidad la angiografía con fluoresceína (AGF). Muestra drusas paracentrales de gran tamaño y drusas pequeñas radiales con diferentes patrones de tinción. En las fases iniciales de la AGF las drusas de mayor tamaño son hipofluorescentes en

cambio las radiales son de bordes definidos e hiperfluorescentes. En las fases tardías se produce un patrón de hiperfluorescencia difusa debido a que las drusas paramaculares están mal definidas y a la tinción por atrofia del epitelio pigmentario de la retina; en cambio las drusas periféricas disminuyen la fluorescencia en tiempos tardíos. Estos dos tipos de drusas podrían deberse a dos tipos de distrofias o a dos fases distintas de la misma enfermedad. El comportamiento distinto de los dos tipos de drusas al realizar la angiografía se puede explicar por la distinta composición de lípidos en una y otra alteración.(2)

La tomografía de coherencia óptica, aunque no es útil para el diagnóstico de la enfermedad, sirve, sin embargo, para el control de esta patología; y también fue realizada a este paciente. En esta prueba se observa un aumento de la hiperreflectividad del complejo EPR-membrana de Bruch. Cuando algún corte de la tomografía coincide con una drusa de gran tamaño se observa una elevación del EPR. (3)

El fenotipo de esta distrofia se solapa con la distrofia de Doney Honeycomb(3). Para algunos autores se trata de la misma enfermedad(1). Otros, en cambio, distinguen estas dos enfermedades por la diferente disposición de las drusas; lo específico

de Malattia Leventinese es que se sitúan en un patrón radial o *spoke-wheel* (4).

Es importante diferenciar el diagnóstico respecto a la degeneración macular asociada a la edad. El inicio de la patología es la diferencia más importante. En el caso de la distrofia de drusas dominantes la enfermedad se inicia generalmente entre la segunda y cuarta década, en cambio la DMAE es típica de pacientes de edad avanzada, y en el mundo occidental se considera la primera causa de ceguera legal en mayores de 65 años .

El curso de la enfermedad es progresivo, terminando en una pérdida severa de la agudeza visual por atrofia retiniana o de forma más infrecuente por la formación de una membrana neovascular.

Al ser una patología tan infrecuente no está establecido el tratamiento de estas lesiones. Para algunos autores ni siquiera precisan tratamiento y optan por la observación. En cambio otros autores postulan que si la membrana es grande, extrafoveal y activa es preferible fotocoagularla para mejorar los síntomas del paciente (5).

El pronóstico visual depende de la localización de las drusas y la evolución de estas lesiones. Existe una forma atípica en la que aparecen múltiples drusas de gran tamaño alrededor del nervio óptico sin

afectación macular y por tanto asintomática. A esta forma la denominaron a abortiva Edwards et al.(6)

El paciente de este artículo padecía una pérdida severa de agudeza visual iniciada a los 40 años de edad pero sin la existencia de una membrana neovascular. Se le realizó una angiografía en la que sólo se demostró un patrón moteado que se tradujo en una alteración de epitelio pigmentario, sin el patrón típico exudativo de las membranas.

La tomografía de coherencia óptica mostró un aumento de la hiperreflectividad del complejo EPR-membrana de Bruch. El grosor foveal era de 214 micras en el ojo derecho y 290 en el izquierdo. La diferencia de grosor entre un ojo y otro podría ser uno de los factores explicativos de la distinta agudeza visual.

No se descubre alteraciones en el fondo de ojo en el estudio realizado a la familia.

### **Conclusiones**

El diagnóstico de esta distrofia retiniana se basa fundamentalmente en la exploración del fondo de ojo que muestra múltiples depósitos blanco amarillentos con una distribución peculiar en el polo posterior y alrededor de papila.

Para el diagnóstico diferencial son útiles los estudios electrofisiológicos, la angiografía con fluoresceína y la tomografía de coherencia óptica, pero cada vez resultan de más utilidad los estudios genéticos que han permitido asignar algunos genes ligados a esta patología.

Malattia Leventinese presenta una herencia autosómica dominante de penetrancia completa, sin embargo, aunque en este caso el estudio del fondo de ojo realizado a la familia no descubrió ninguna persona afectada y no tuvimos acceso a estudios genéticos, cabe sospechar que podría tratarse de una mutación de novo, en cuyo caso estas alteraciones podrían aparecer en sus descendientes.

En esta enfermedad, la pérdida de agudeza visual brusca se debe a la formación de una membrana neovascular, aunque es muy infrecuente. Lo habitual es que se produzca una disminución progresiva de la visión causado por alteraciones en epitelio pigmentario de la retina, la disposición de las drusas o la fibrosis subretiniana.

## Bibliografía

1. Marmorstein et al. Aberrant accumulation of EFEMP1 underlies drusen formation in Malattia Leventinese and age-related macular degeneration. *PNAS* 2002;99:13067-13072.
2. Souied E et al. Indocyanine green angiography features of Malattia Leventinese. *Br J Ophthalmol* 2006;90:296-300.
3. Souied E et al. Optical coherent tomography features of Malattia Leventinese. *Am J Ophthalmol* 2006;141:404-407.
4. Pager C et al. Malattia Leventinese presenting with subretinal neovascular membrane and hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 2001;131:517-518.
5. Yamamoto S, Yagi F, Kubota M, Mizunoya S. Case of dominantly inherited Drusen accompanied by choroidal neovascularization. *Jpn J Ophthalmol* 2006;50:62-80.
6. Edwards A. Malattia Leventinese: refinement of the genetic locus and phenotypic variability in autosomal dominant macular drusen. *Am J Ophthalmol* 1998;126:417-424.