

MARINHA DO BRASIL

HOSPITAL NAVAL MARCÍLIO DIAS

ESCOLA DE SAÚDE

AUTORA: THAYANE AZEREDO SILVA

ORIENTADORA: RAQUEL PERROTA PIOLI ANJO

ASPECTOS DA DOENÇA DE STARGARDT, UM RELATO DE CASO

1. RESUMO

A doença de Stargardt ou fundus flamiculatus é uma distrofia macular hereditária autossômica recessiva causada por uma alteração do gene ABCA4 localizado no cromossomo 1 da região p13-p21, que resulta do acúmulo de lipofuscina nas células do Epitélio Pigmentar da Retina. Manifestando perda visual central gradual e grave. Representa 7% das distrofias hereditárias, sendo a mais comum destas e geralmente acomete pessoas na primeira e segunda décadas de vida, sendo mais grave quanto mais cedo acometer o indivíduo.

Palavras-chave: stargardt, fundus flamiculatus, distrofia macular, perda visual central, doenças oculares hereditárias.

ABSTRACT

Stargardt's disease or fundus flamiculatus is an autosomal recessive inherited macular dystrophy caused by an alteration in the ABCA4 gene located on chromosome 1 of the p13-p21 region, which results from the accumulation of lipofuscin in the cells of the Retinal Pigmentary Epithelium. Manifesting gradual and severe central visual loss. It represents 7% of hereditary dystrophies, being the most common of these and generally affecting people in the first and second decades of life, being more serious the earlier it affects the individual.

Keywords: stargardt, fundus flamiculatus, macular dystrophy, central visual loss, inherited eye diseases.

SUMÁRIO

1. RESUMO
2. INTRODUÇÃO E OBJETIVO
3. MATERIAL E MÉTODOS
4. CASO CLÍNICO
5. DISCUSSÃO
6. CONCLUSÃO
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

2. INTRODUÇÃO E OBJETIVO

A Doença de Stargardt é uma distrofia macular hereditária que acomete na maioria dos casos indivíduos na primeira ou segunda décadas de vida, porém pode ocorrer mais tardiamente a partir da terceira década a depender da combinação de variantes do gene ABCA4 onde ocorrem essas mutações. Há um acúmulo de lipofuscina nas células do Epitélio pigmentado da retina que aparecem, na grande maioria dos casos, como lesões de aspecto em bronze batido e “flecks” manchas pisciformes branco-amareladas. É comum a diminuição da visão ser desproporcional ao aspecto oftalmoscópico, muitas vezes diagnosticado tardiamente, sendo exames complementares como a Angiografia com Fluoresceína e Tomografia de Coerência Óptica bastante úteis no diagnóstico e acompanhamento da doença.

O objetivo deste artigo é relatar o caso de duas pacientes, irmãs portadoras da Doença de Stargardt, uma das distrofias hereditárias com perda visual permanente mais prevalentes na população. Quais as manifestações mais comuns? É possível retardar a perda visual? Há algum fator que influencia o seu fenótipo? São perguntas que norteiam e favorecem a discussão sobre essa doença.

3. MATERIAL E MÉTODOS

As informações contidas neste trabalho foram obtidas por meio de revisão do prontuário, entrevista com as pacientes, registro fotográfico dos métodos diagnósticos, aos quais o paciente foi submetido e realizada revisão de literatura através de consulta a diversas bases online de dados médicos como SciELO, PubMed e Medline, sendo consultado um total de dezoito artigos científicos do período de 2002 a 2021 e três livros-texto de grande relevância no cenário da Oftalmologia internacional.

4. CASO CLÍNICO

Duas adolescentes, sexo feminino, irmãs, ABOC e AOC de respectivamente, 14 e 13 anos. Vieram para avaliação no Hospital Naval Marcílio Dias no setor de oftalmologia especializado em retina, no Rio de Janeiro, com queixa de baixa acuidade visual (BAV) em ambos os olhos (AO). Acompanhavam em outro hospital desde 2016, porém não apresentavam relatórios médicos a não ser exame de eletroretinograma sem alterações. Negavam doenças, uso de medicações, traumas ou cirurgias oculares.

Ao exame oftalmológico:

Acuidade visual (AV) sem correção: Paciente ABOC de 14 anos, era conta Dedos (CD) a 3 metros em olho direito (OD) e conta dedos (CD) a 2 metros em olho esquerdo (OE) e AOC de 13 anos, conta dedos a 3 metros lateralizando a cabeça em ambos olhos (AO).

A biomicroscopia de AO: Não se evidenciava alterações dignas de notas em ambas pacientes

O mapeamento de retina mostrou as alterações demonstradas em Retinografia colorida Imagem 1 (paciente ABOC) e imagem 2 (paciente AOC) ambas mostravam disco óptico com escavação fisiológica, arcadas vasculares com calibre e trajeto normais, retina aplicada e atrofia do epitélio pigmentado da retina (EPR) em pólo posterior acometendo mácula.

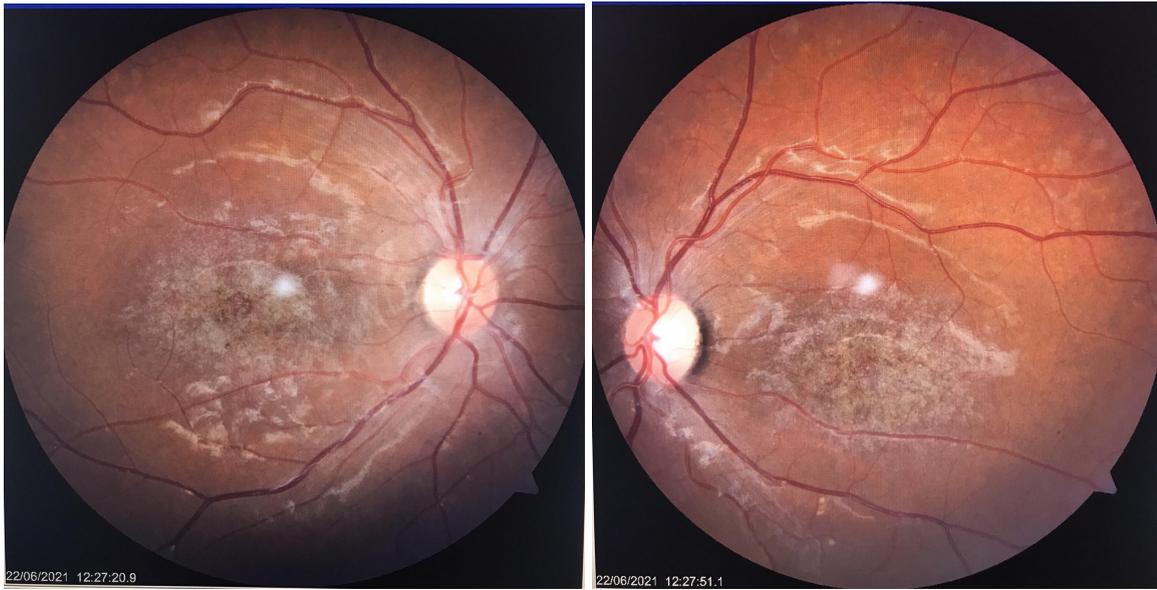


Imagem 1: Paciente ABOC apresentando atrofia do EPR em ambos olhos acometendo mácula.

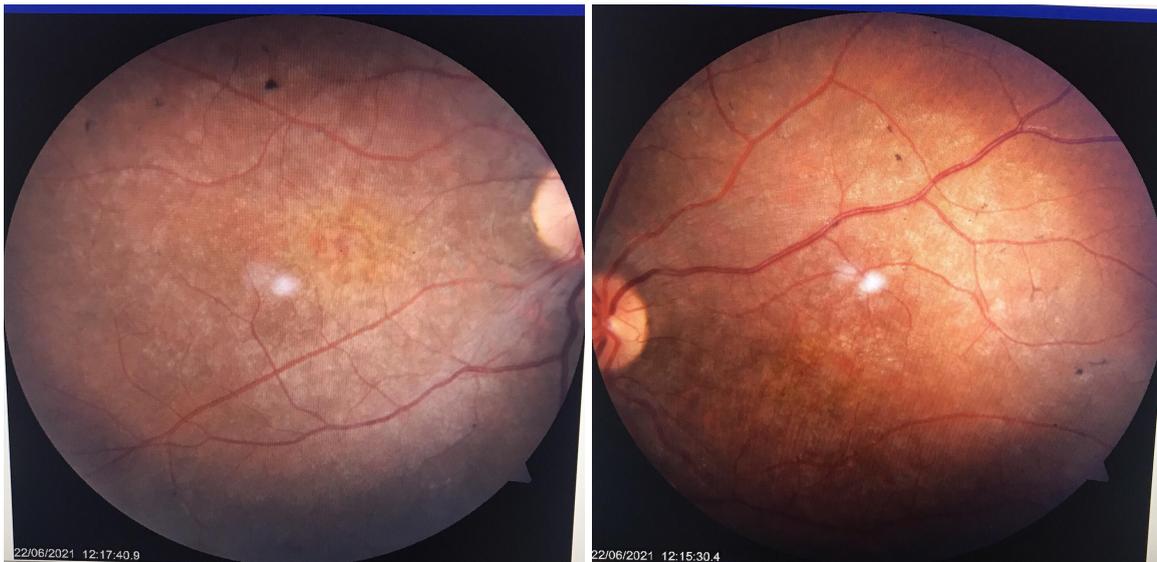


Imagem 2: Paciente AOC apresentando atrofia do EPR em ambos olhos acometendo mácula.

A tomografia de coerência óptica de região macular em ambas pacientes e ambos olhos (imagem 3, 4, 5 e 6) demonstrava depressão foveal acentuada, perda da plexiforme externa na

região foveal, área extensa de interrupção da zona elipsóide e mióide dos fotorreceptores acometendo região foveal e atrofia do EPR.

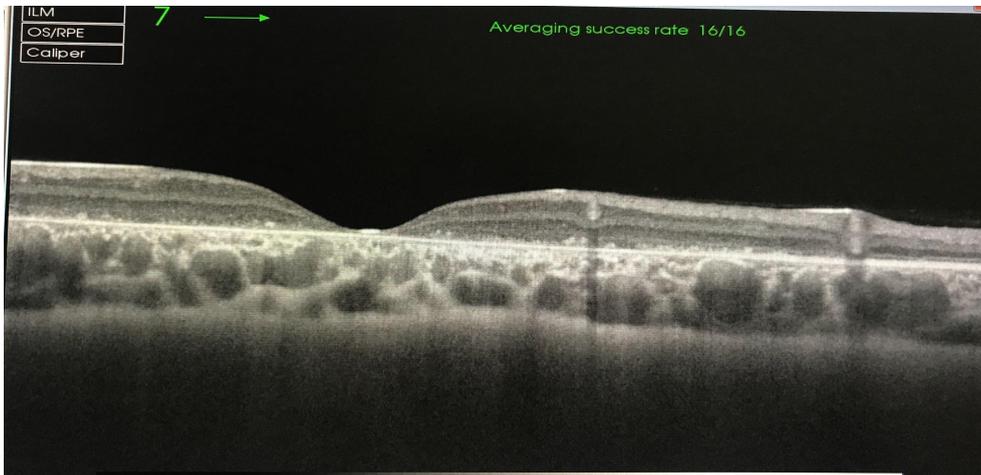


Imagem 3: Paciente ABOC, olho direito.

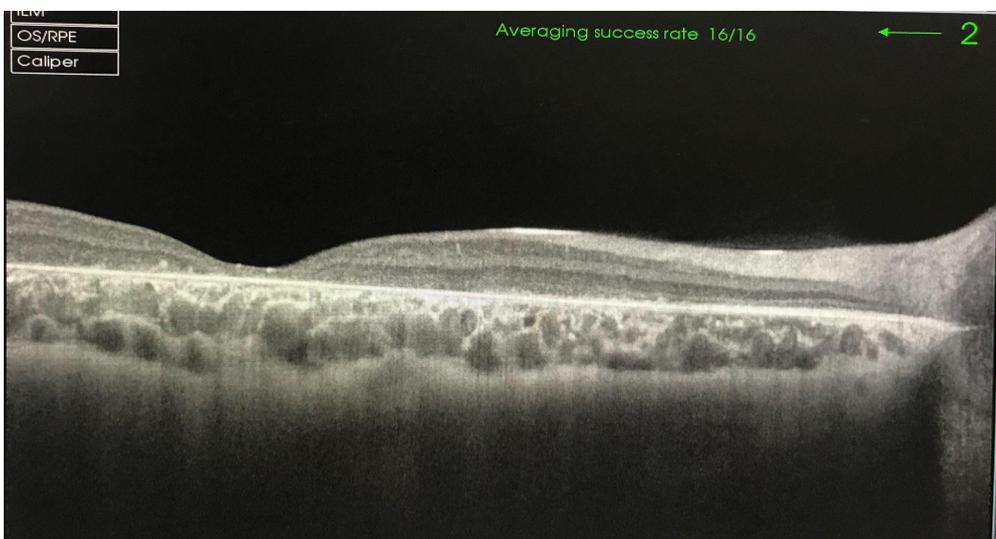


Imagem 4: Paciente ABOC, olho esquerdo.

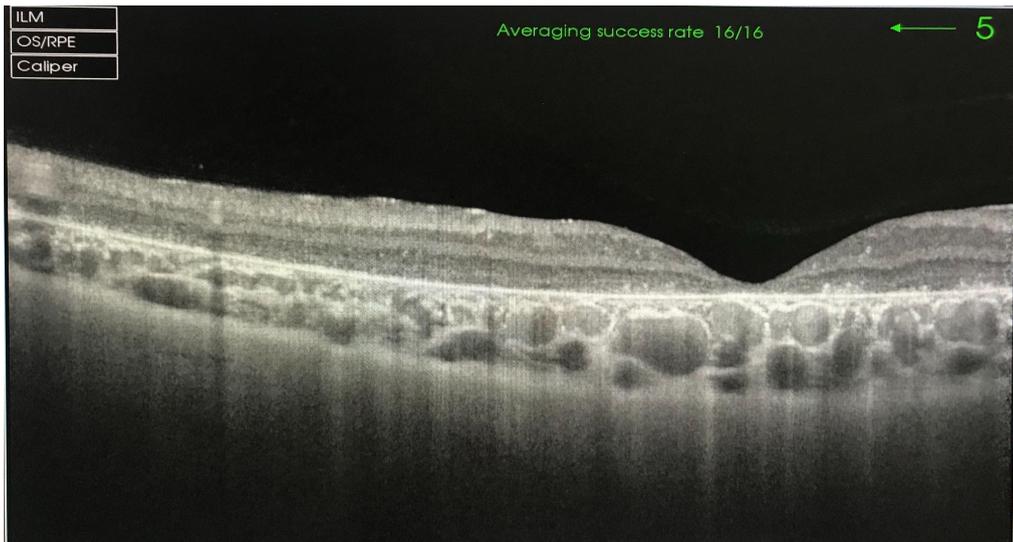


Imagem 5: Paciente AOC, olho direito.



Imagem 6: Paciente AOC, olho esquerdo.

Em nova consulta foi realizado Angiofluoresceinografia:

O exame de auto-fluorescência nas pacientes ABOC e AOC, respectivamente representadas na imagem 7 e 8, em AO, evidenciou: hipo autofluorescência na região macular devido à atrofia do EPR e área granulada no polo posterior, correspondendo também à atrofia importante.

Na angiofluoresceinografia da paciente ABOC (imagem 9) em ambos olhos demonstrou: aspecto típico de “silêncio da coróide” por acúmulo de lipofuscina no epitélio pigmentado da retina (EPR), causando bloqueio da fluorescência da mesma; a mácula apresenta hiperfluorescência por defeito em janela, secundária à atrofia nesta região e há presença de pontos hiperfluorescentes sugestivos por flecks. Já na paciente AOC (imagem 10) em AO observou-se as mesmas alterações, exceto pela ausência dos flecks.

Aventada então, hipótese de doença de Stargardt devido às características clínicas do fundo de olho, exames complementares e histórico de BAV. Optamos por manter seguimento em nosso serviço, com exames de mapeamento seriados. O teste genético não foi realizado devido à indisponibilidade do mesmo no Hospital. Sendo as pacientes e seus pais orientados quanto ao prognóstico reservado da doença.



Imagem 7: Paciente ABOC, apresentando hipo autofluorescência em região macular e região granulada em pólo posterior por atrofia do EPR.



Imagem 8: Paciente AOC, apresentando hipo autofluorescência em região macular e região granulada em pólo posterior por atrofia do EPR.

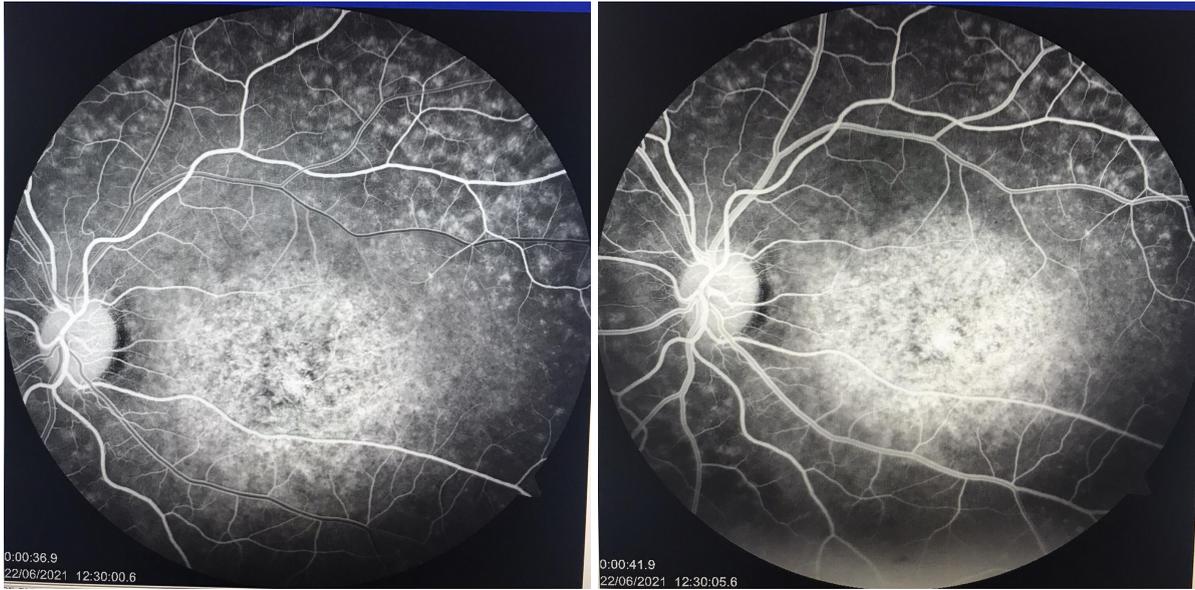


Imagem 9: Paciente ABOC, observa-se hiperfluorescência por defeito em janela devido a atrofia do EPR e silêncio coroideano. Pontos hiperfluorescentes aparecem em pólo posterior sugestivos de flecks.

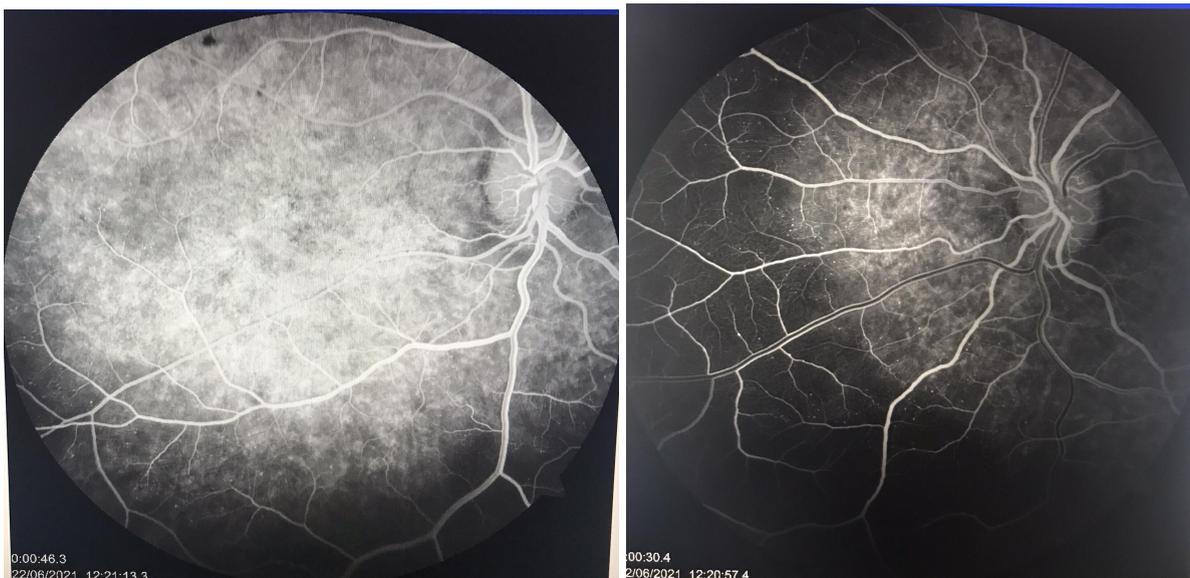


Imagem 10: Paciente AOC, observa-se hiperfluorescência por defeito em janela devido a atrofia do EPR e silêncio coroideano.

5. DISCUSSÃO

A doença de Stargardt de subtipo 1 é herdada na forma autossômica recessiva devido a mutação no gene ABCA4, no cromossomo 1p13-p22. Transtornos semelhantes chamados “Doença de Stargardt-like” são autossômicas dominantes gerando defeitos em genes no cromossomo 4 e 6, essas doenças não serão descritas neste trabalho. É a distrofia macular juvenil mais prevalente, encontrada em 7% de todas as distrofias retinianas. Se expressam precocemente em pessoas na primeira ou segunda décadas de vida e seu acometimento inicial pode deixar dúvidas devido a pouca alteração encontrada na fundoscopia em contrapartida à queixa do paciente. Também conhecida como *fundus flamiculatus*, uma variante da primeira, onde observa-se lesões que poupam a mácula e são diagnosticadas mais comumente em indivíduos num segundo pico de incidência em uma faixa etária mais adulta.

Há um acúmulo de um pigmento semelhante à lipofuscina no Epitélio Pigmentado da Retina causando perda gradual progressiva na visão central bilateral, além de dificuldade para adaptação ao escuro e perda de visão de cores, que são as queixas mais comuns. Devido a grande dificuldade de diagnóstico é imprescindível a realização de exames complementares como tomografia de coerência óptica, angiografia com fluoresceína, eletrorretinograma (ERG) e eletro-oculograma (EOG) que podem ser úteis na identificação dessa doença.

Há inúmeras expressões clínicas fenotípicas, porém geralmente há um acúmulo discreto de manchas pisciformes no EPR. As alterações fundoscópicas são discretas inicialmente e a visão varia de 20/30 para 20/40, com o passar do tempo vão aparecendo segundo Pupo *et col.*, tríade clínica de atrofia macular, lesões branco-amareladas no pólo posterior e em forma de peixe ou salpicado na retina periférica e “silêncio coroidal” no exame de angiografia com fluoresceína, chegando a uma visão em média de 20/200 ou pior.

De acordo com Fishman *et col.*, existem 4 estágios da doença:

Classificação de Fishman	Autofluór	Fundoscopia
<p>1. Manchas confinadas à fóvea, com alterações pigmentares; “Metal batido” ou aparência em “lodo de caracol”. EOG e ambos ERG (escotópico e fotópico) normal</p>	<p>1.Hipoautofluorescência localizado rodeado por um fundo homogêneo com ou sem focos perifoveais de sinal alto ou baixo</p>	<p>1.Normal</p>
<p>2. Manchas, estendendo-se anterior as arcadas vasculares e/ou nasalmente ao disco óptico. Mancha pode ser parcial ou totalmente reabsorvida. Cone subnormal e respostas da haste em EOG e ERG, adaptação ao escuro atrasada</p>	<p>2.Hipoautofluorescência rodeada por fundo heterogêneo e focos de sinal de hiper ou hipoautofluorescência anteriormente as arcadas vasculares</p>	<p>2. Flecks maculares ou na periferia sem atrofia central.</p>
<p>3. Manchas reabsorvidas, atrofia de EPR e CC. Teste EOG subnormal; ERG severamente alterado.</p>	<p>3.Múltiplas áreas de hipoautofluorescência macular com fundo heterogêneo e/ou focos de hiper ou hipoautofluorescência</p>	<p>3a: Atrofia central sem flecks; 3b: Atrofia central com flecks periféricos ou maculares; 3c: Atrofia paracentral sem atrofia macular, com flecks maculares e periféricos.</p>

<p>4. Piora adicional do estágio 3, reabsorção completa de manchas, perda extensa de CC e RPE. ERG respostas extintas</p>		<p>Múltiplas e extensas mudanças atróficas do EPR, estendendo-se além das arcadas vasculares.</p>
---	--	---

Fonte: Fishman, 2009



Imagem dos estágios da doença em ordem de progressão. Fonte Fishman, 2009

Ainda não há tratamentos para a doença de Stargardt, porém Cicinelli *et col* relata que diferentes terapias estão sob investigação, as mais promissoras são moduladores de ciclo visual, inibidores de complemento, terapia genética e terapia com células-tronco. Uma delas,

segundo o artigo, são medicamentos que visam interromper e desacelerar a progressão da doença reduzindo a formação de subprodutos tóxicos do ciclo visual. Uma dessas drogas é uma vitamina A quimicamente modificada tomada por via oral que irá competir com a vitamina A da dieta reduzindo formação de produtos tóxicos como N-ret-PE e A2-E, está na fase II do ensaio clínico.

Infelizmente o que temos hoje ainda não é suficiente para ser usado como tratamento apesar dos esforços de vários pesquisadores e estudiosos. Sendo a prevenção como evitar a exposição excessiva à luz solar e a vitamina “A” devido a possibilidade de acúmulo de lipofuscina, uma das formas de diminuir a progressão da doença. O aconselhamento genético, o uso de equipamentos auxiliares para visão ruim, além de serviços para acompanhamento de visão subnormal são úteis.

6. CONCLUSÃO

A doença de Stargardt apesar de não apresentar-se tão frequente é a distrofia macular mais prevalente em pacientes jovens podendo causar grande perda visual que irá afetar o paciente pro resto da vida. Avanços significativos na nossa capacidade de identificar a doença em seus estágios iniciais podem permitir aplicar conselhos mais bem informados sobre o prognóstico, realizar tarefas precisas e testes genéticos moleculares rápidos que ajudem a diminuir a progressão da doença.

O caso exposto neste trabalho demonstra a necessidade de se realizar o diagnóstico o mais precoce possível, com exames complementares, uma boa avaliação oftalmológica e a importância de novos estudos definitivos que possam diminuir sua progressão.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Saloni Walia and Gerald A. Fishman. Natural History of Phenotypic Changes in Stargardt Macular Dystrophy. *Ophthalmic Genetics*, 2009. University of Illinois, Chicago, USA. DOI: [10.1080/13816810802695550](https://doi.org/10.1080/13816810802695550)
2. Maria Vittoria Cicinelli, Marco Battista, Vincenzo Starace, Maurizio Battaglia Parodi, Francesco Bandello. Monitoring and Management of the Patient with Stargardt Disease. 2019 Department of Ophthalmology, University Vita-Salute, Milan, Italy. [https://www.dovepress.com/by/185.46.86.239 on 15-Dec-2019](https://www.dovepress.com/by/185.46.86.239/on-15-Dec-2019)
3. Gouveia E.B, Morales M.S.A, Allemann N, Matte G, Berezovsky A, Sallum J.M.F. Aspectos da tomografia de coerência óptica na doença de Stargardt: relato de caso, 2006. São Paulo
4. Jr O.O, Takahashi W.Y, Arantes T.E.F, Barreto R.B.P, Andrade Neto J.L. Estudo macular na doença de Stargardt. 2006. USP - São Paulo. 2007
5. Schonbach E.M, Strauss R.W, Ibrahim M.A, Janes J.L, Birch D.G, Cideciyan A.V, Sunnes J.S, Munoz B, IP M.S, Sada S.R and Scholl H.P.N, Faster Sensitivity Loss around Dense Scotomas than for Overall Macular Sensitivity in Stargardt Disease: ProgStar Report No. 14. *American Journal of Ophthalmology*, EUA. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.03.020>
6. Solanal P.M, Sánchez M.J.M, Vidal C.M, Jiménez M.R, Serrano B.D, Antinolo G, la-Rúa-Franch E.R. Unusual clinical phenotype of Stargardt disease. University Hospital Virgen Macarena, Seville, Spain, 2020. <http://dx.doi.org/10.5935/0004-2749.20210064>
7. Graninetti A.A, Portella E, Arana J, Iskorostenski N.T.V. Subretinal fibrosis in Stargardt's disease: case report.. Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná - UFPR - Curitiba (PR) - Brazil. 2010
8. Bhayana A , Azad S.V, Kumar V, Neupane S. Focal choroidal excavation in Stargardt's dystrophy. Institute of Medical Sciences, New Delhi, India. 2020.
9. Sbrollini A, Agostini V, Cavallini C, Burattini L , Knaflitz M. Postural data from Stargardt's syndrome patients. Torino, Italy. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2020.105452>
10. Müller PL, Gliem M, McGuinness M, Birtel J, Holz FG, Issa PC. Quantitative Fundus

Autofluorescence in ABCA4-related retinopathy – Functional Relevance and GenotypePhenotype Correlation, American Journal of Ophthalmology (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.08.042>

11. Tanna P, Strauss RW, Fujinami K, et al. Br J. Stargardt disease: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. Institute of Ophthalmology, University College London, UK. 2017
12. Kumar S; Menaisi A.M. Stargardt's disease presenting with bilateral central ring scotoma. Specialist Eye Hospital, Dhahran, Saudi Arabia, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.sjopt.2018.07.008>
13. Sara Haji Abdollahi S.H and Hirose T. Stargardt-Fundus Flavimaculatus: Recent Advancements and Treatment. Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Boston, Massachusetts, USA and Department of Ophthalmology, Harvard Medical School, and Boston Eye Group, Boston, Massachusetts, USA. 2013. DOI: [10.3109/08820538.2013.825286](https://doi.org/10.3109/08820538.2013.825286)
14. Etienne M. Schonbach , Lucas Janeschitz-Kriegl , Rupert W. Strauss , " Marco E.G.V. Cattaneo , Kaoru Fujinami , David G. Birch , Artur V. Cideciyan , Janet S. Sunness , Richard G Weleber , Michael S. Ip , Srinivas R. Sadda , Hendrik P.N. Scholl , for the ProgStar Study Group, The Progression of Stargardt Disease using Volumetric Hill of Vision Analyses Over 24 Months: ProgStar Report No.15, American Journal of Ophthalmology (2021), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2021.04.015>
15. Klufas M.A, Tsui I, Sadda S.R, Hosseini H, Schwartz S. Ultrawidefield Autofluorescence in ABCA4 Stargardt Disease. Eye Institute, University of California, Los Angeles, California. The Journal of Retinal and Vitreous Diseases, 2017
16. Glazer L.C, Dryja T.P. Understanding the etiology of Stargardt's disease. Boston, Massachusetts USA, Ophthalmol Clin N Am 15 (2002);
17. Collison F, Fishman G.A. Visual Acuity in Patients with Stargardt Disease after age 40. The Journal of Retinal and Vitreous Diseases, 2017
18. Cecilie Aalund Federspiel, Mette Bertelsen & Line Kessel (2018): Vitamin A in Stargardt disease—an evidence-based update, Ophthalmic Genetics, DOI: [10.1080/13816810.2018.1488174](https://doi.org/10.1080/13816810.2018.1488174)
19. Yanoff M, Duker JS. Oftamologia. 3rd ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011. 1528 p. ISBN: 9788535239706
20. Gerstenblith & Rabinowitz. Manual de Doenças oculares do Wills Eye Hospital, 6a ed, Porto

Alegre-RS: Artmed; 2012. ISBN: 9781451175844

21. Kanski JJ. Oftalmologia clínica: uma abordagem sistemática. 6th ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008. 944 p. ISBN: 8821430502.