

## DISTROFIA MACULAR VITELIFORME DE BEST: RELATO DE UM CASO CLÍNICO

Ribeiro, Maria<sup>1</sup>; Fernandes, António<sup>2</sup> & Antão, Celeste<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Instituto Politécnico de Bragança, Investigadora do CIMO, [xilote@ipb.pt](mailto:xilote@ipb.pt)

<sup>2</sup>Instituto Politécnico de Bragança, Investigador do CIMO, [toze@ipb.pt](mailto:toze@ipb.pt)

<sup>3</sup>Instituto Politécnico de Bragança, Investigadora do Núcleo UICISA: E da Escola Superior de Saúde, [celeste@ipb.pt](mailto:celeste@ipb.pt)

### Introdução

A distrofia macular viteliforme de Best (DMVB) é uma doença rara, hereditária, bilateral que provoca danos no centro da retina (mácula) (1,2,3). A mácula é responsável pela visão central e pela capacidade de ver cores e detalhes pequenos ao olhar diretamente para um objeto. A doença apresenta, mais frequentemente, herança autossómica dominante com expressividade fenotípica e penetrância muito variável (1,2). Quando o doente tem filhos, com um parceiro não afetado, há uma probabilidade de 50% do progenitor transmitir o gene causador da doença, aos seus descendentes (Figura 1).

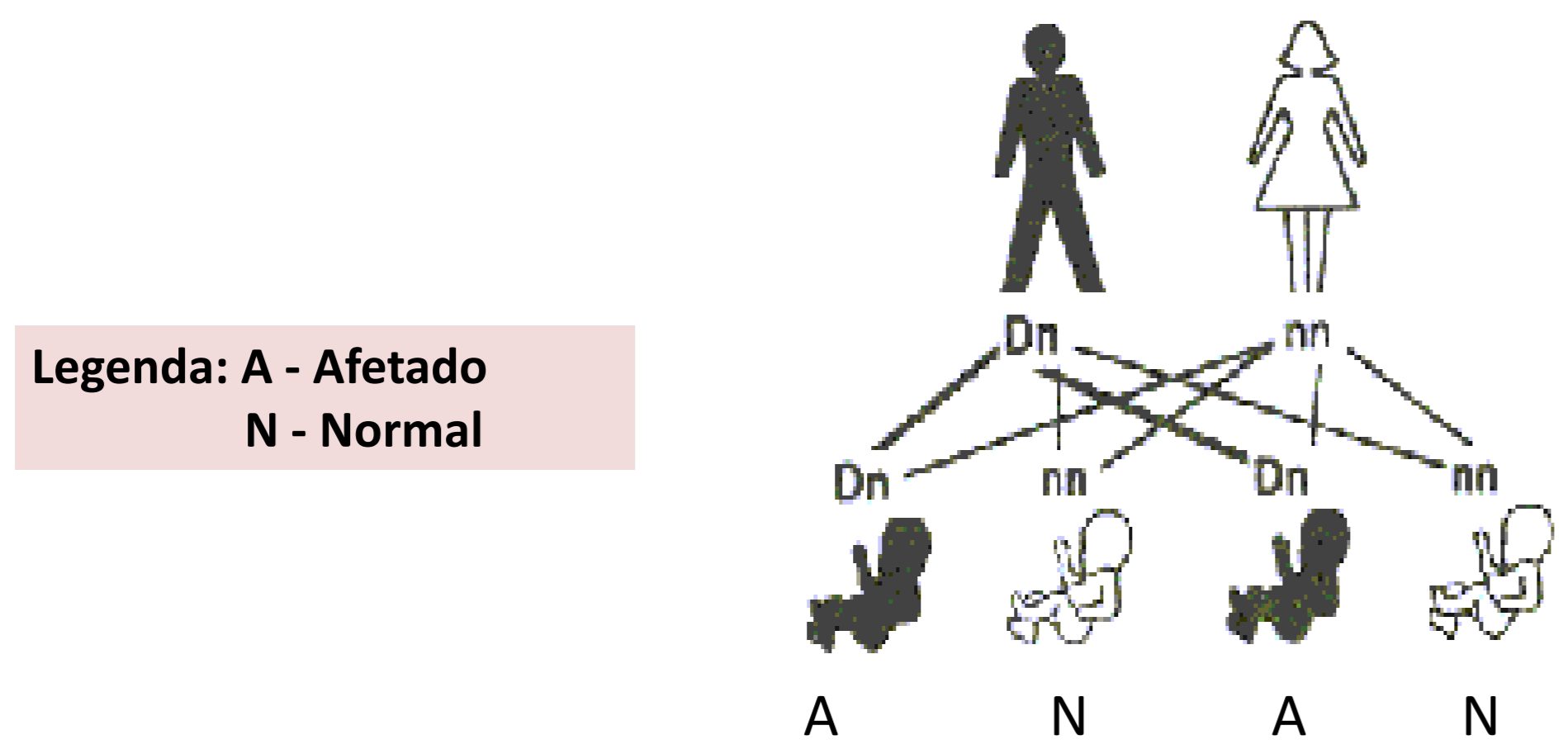


Figura 1 - Herança autossómica dominante

### Objetivos e Método

Descrever a morfologia da DMVB e a função da acuidade visual de um doente a quem foi diagnosticada, em 2011, a DMVB, bem como dar a conhecer o impacto desta doença no quotidiano e na qualidade de vida do doente. Trata-se de um estudo de caso como modalidade de pesquisa.

### Evolução da DMVB

Na fase inicial da DMVB (fase pré-viteliforme), o doente não apresenta alterações substanciais no(s) olho(s). No 1º Estágio designado de viteliforme (gema de ovo), existem lesões sub-retinianas circulares, bem delimitadas e preenchidas de material amarelado, a lipofusina. Normalmente, ocorre na infância ou início da adolescência. A perda de visão mal se nota (Figura 2, Imagem A). Dada a incapacidade do Epitélio Pigmentar Reticular (EPR), bombear o líquido sub-retiniano, este acumula-se na parte inferior da lesão (1-4). Quando é reabsorvido dá origem a um pseudo-hipópio com aparência de *scrambled egg* (Figura 2, Imagem B) que provoca visão turva e redução da vivacidade das cores. Depósitos de lipofusina acumulam-se na periferia contornando a lesão, provocando a separação dos fotorreceptores do EPR, dando origem ao estágio vitelirruptivo (Figura 2, Imagem C) distorcendo a visão. A mancha amarelada desaparece e fica apenas uma região arredondada com aspeto de atrofia do EPR (Figura 2, Imagem D). De seguida, ocorre cicatrização podendo suceder-lhe a neovascularização coroideia com perda irreversível de visão central (1-4).

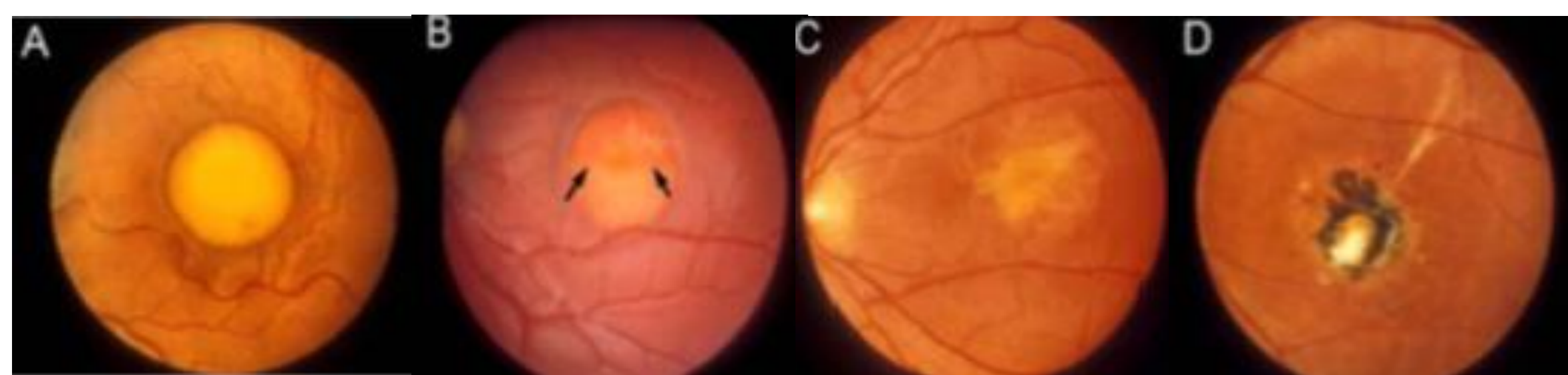


Figura 2 - Imagem A: Estágio viteliforme; Imagem B: Estágio pseudo-hipópio; Imagem C: Estágio vitelirruptivo; Imagem D: Estágio atrofico  
Fonte: (4)

### Mutação

A DMVB foi a primeira doença para a qual se estabeleceu uma relação de causa e efeito com mutações no gene *BEST 1*. Este gene, que se encontra localizado no braço longo do cromossoma 11q12.13 (1,4), contém 11 exões, dos quais 10 codificam a proteína bestrofina-1 (Figura 3), exposta, principalmente, no EPR, localizada na membrana plasmática basolateral (5). A proteína bestrofina-1 está envolvida no transporte de  $Ca^{2+}/Cl^-$  através da membrana plasmática basolateral do EPR sendo responsável pelo transporte de  $Cl^-$  ativado por  $Ca^{2+}$  (5,7). Outras funções foram atribuídas à bestrofina-1, tais como, reguladora do volume celular, inibidora de canais de  $Ca^{2+}$  voltagem dependente, entre outras (6,7).

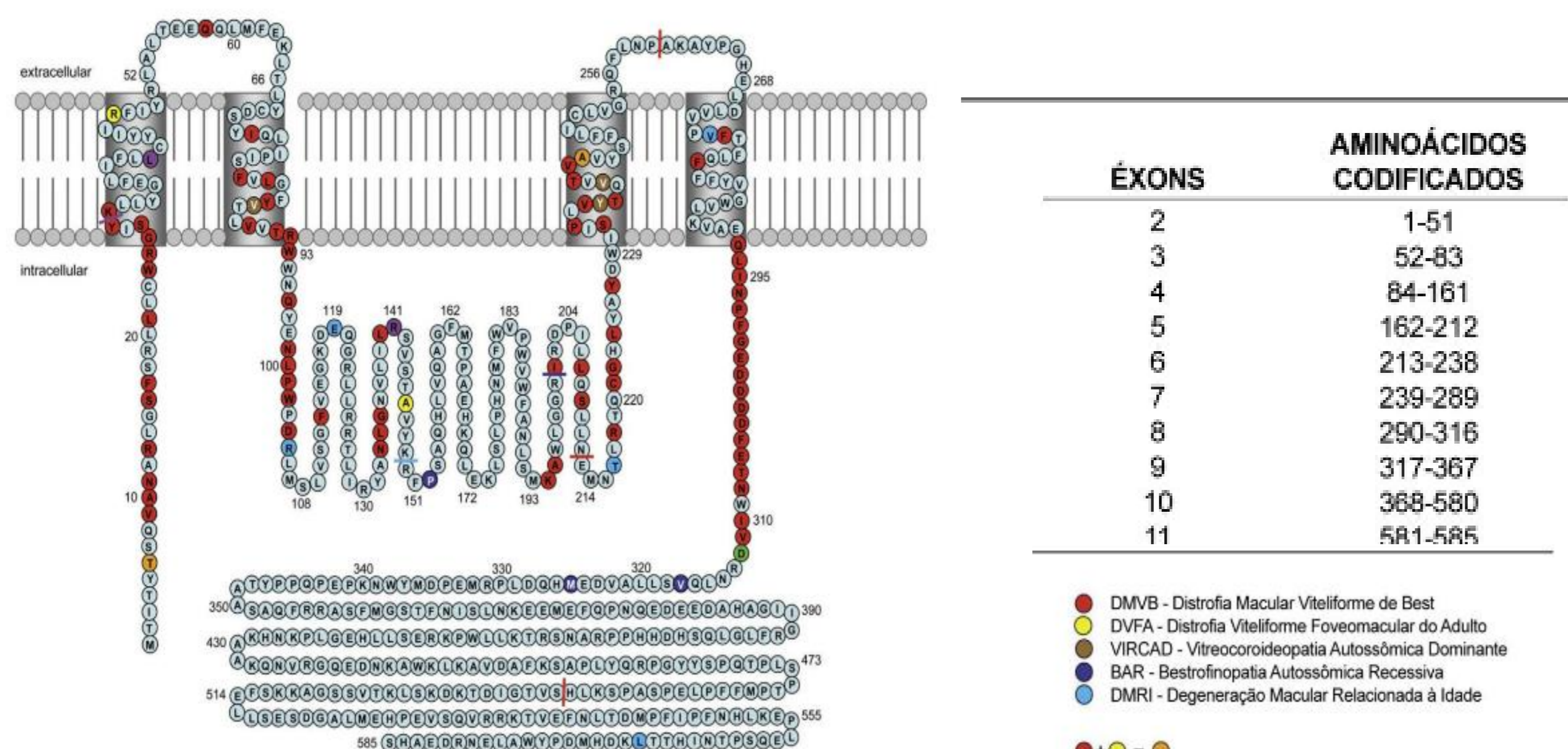


Figura 3 - Aminoácidos alterados na proteína bestrofina 1  
Fonte: (4)

### Bibliografia

- Souza, L.; Holdack, L.; Ruschi, C.; Rodrigues, E.; Garcia, M.; Gonçalves, C. Doença de Best – relato de caso. *Revista Médica Ano Costa*, 2016, 21(3):104-105.
- Filho, N.; Almeida, L.; Venâncio, T. & Caiado, R. Distrofia viteliforme de Best com boa acuidade visual em paciente de idade – relato de caso. *Rev Med Saude Brasília* 2015, 4 (2): 184-90.
- Chamarro, J.; Orduña, C.; Maza, M. & Portero, J. Doença de Best – casos clínicos. *Oftalmologia*, 2012, 36 (4):439-442.
- Marmorstein, A. & Kinnick, T. Focus on molecules: bestrophin (best-1). *Exp Eye Res* 2007, 85:423-424.
- Xiao, Q.; Hartzell, H. & Yu, K. Bestrophins and Retinopathies. *Pflugers Arch.*, 2010, 460(2): 559-569.
- Marmorstein, A.; Cross, H. & Peachey, N. Functional Roles of Bestrophins in Ocular Epithelia. *Prog Retin Eye Res.*, 2009; 28(3): 206-226.
- Torcal, B.; Carrascosa, D.; Distrofia macular viteliforme o enfermedad de Best: A propósito de un caso. *Gaceta Opatometria e Óptica oftálmica*, 2013, 484: 34-36.
- Gouras, P.; Braun, K.; Ivert, L.; Neuringer, M.; Mattison, J. Bestrophin detected in the basal membrane of the retinal epithelium and drusen of monkeys with drusenoid maculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2009, 247:1051-1056.
- Borges, B.; Cabugueira, A.; Domingues, I.; Marques, M.; Ferreira, P.; Lisboa, J. & Flores, J. Neovascularização coroideia de causa inflamatória: opções terapêuticas. *Oftalmologia*, 2015, 39 (2): 103-110.
- Krämer, F.; White, K.; Pauleikhoff, D.; Gehrig, A.; Passmore, L.; Rivera, A.; Rudolph, G.; Kellner, U.; Andrási, M.; Lorenz, B.; Rohrschneider, K.; Blankenagel, A.; Jurkies, B.; Schilling, H.; Schütt, F.; Holz, F.; Weber, B. Mutations in the VMD2 gene are associated with juvenile-onset vitelliform macular dystrophy (Best disease) and adult vitelliform macular dystrophy but not age-related macular degeneration. *Eur J Hum Genet*. 2000 Apr; 8(4):286-92.
- Ouyang, Y.; Zhang, Y.; Xu, G.; Jiang, R.; Chen, Q.; Wang, L. Clinical manifestations and gene analysis in one Chinese family with Best vitelliform macular dystrophy. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2008 Apr; 44(4):321-6.

### Instrumentos e Diagnóstico

O eletro-retinograma (ERG) é normal e o electro-oculograma (EOG) é anormal, em todos os estágios da DMVB típica (3). O ERG avalia a resposta retiniana a estímulos luminosos (eletrodos) e o EOG mede a viabilidade do EPR. O índice de Arden inferior a 1,85 é considerado subnormal e para valores inferiores a 1,30 é considerado patológico (8).

A angiografia fluoresceína (AF), fornece informação importante sobre o sistema circulatório ocular (vascularização) e sobre muitos detalhes e alterações que se podem ver na parte posterior do olho.

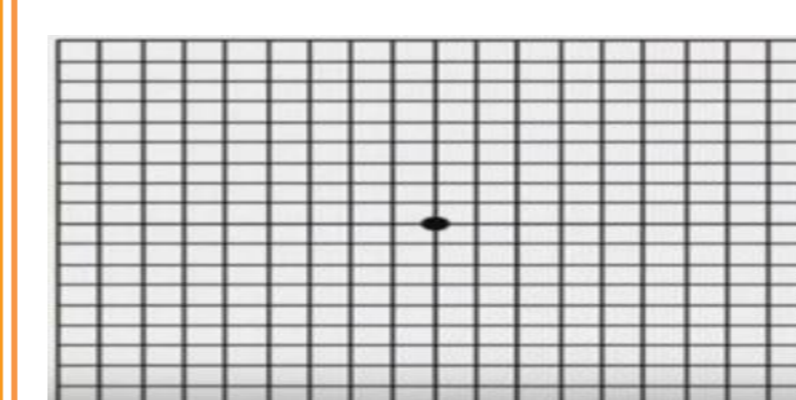


Figura 4 - Tela de Amsler

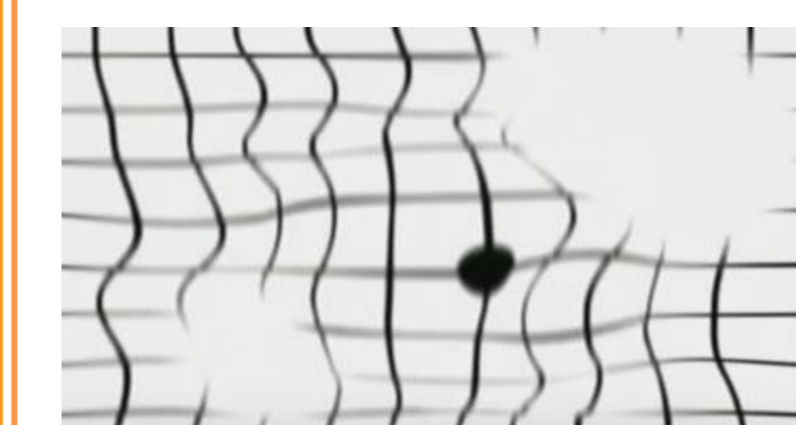


Figura 5 - Paciente com metamorfopsia, visão distorcida e com falhas

Outro instrumento, frequentemente, utilizado é a tela de Amsler que avalia a mácula, o centro da retina responsável pela visão central, e que consiste em linhas horizontais e verticais equidistantes impressas em papel branco com um pequeno ponto no centro (Figura 4). O doente fixa o olho neste ponto (um olho de cada vez). O objetivo é analisar se o doente vê, na tela, linhas distorcidas ou zonas com falhas (Figura 5).

Por fim, o teste genético, é um teste diagnóstico que consiste na recolha de uma amostra de sangue periférico para posteriormente ser analisado o gene *BEST 1*, recorrendo aos métodos *Polymerase Chain Reaction* e sequenciação da região codificante e regiões consenso flanqueantes.

### Tratamento

Não existe tratamento específico para a DMVB. Contudo, a fotocoagulação a laser, terapia fotodinâmica com vertopofina (TFD), associada à injeção intravítrea de triancinolona (9) ou a agentes anti-VEGF (factor de crescimento do endotélio vascular) como o bevacizumab (Avastin®) e o ranibizumab (Lucentis®) (10), apresenta resultados limitados mas promissores, não apenas na melhoria da acuidade visual como também na redução do número de sessões de TFD necessárias para fechar o complexo neovascular (11).

### Resultados: Caso clínico

**Caraterização do indivíduo:** Indivíduo do género masculino com 49 anos, professor do ensino superior, natural de Bragança, Portugal, com antecedentes familiares relevantes (Progenitor afetado: pai). O doente não toma medicação.

**Sintomas:** Numa consulta de rotina ao oftalmologista, no dia 8 de novembro de 2011, o doente apresentava diminuição da acuidade visual central, fotofobia e brilho incapacitante, metamorfopsia, anomalia na identificação e distinção das cores vermelho-verde e cegueira noturna.

**Resultados dos testes:**

1) Teste com a tela de Amsler: Distorção em ambos os olhos (AO) no diâmetro aproximado de 8 linhas no olho esquerdo (OE) e 9 linhas no olho direito (OD);

2) Angiografia fluoresceína (AF): Lesão macular em AO, designadamente, no OD estágio vitelirruptivo (ovo mexido) (Figura 6) e no OE estágio atrofia e cicatrização (Figura 7).

3) Tomografia de coerência ótica (OE): atrofia da banda EPR; atrofia da retina neurosensorial; linha de junção dos segmentos internos/externos dos fotorreceptores não preservada, espessura retiniana do anel de 1 mm na fóvea era de 203 µ.

4) Tomografia de coerência ótica (OD): deslocamento seroso da retina neurosensorial; atrofia da banda EPR; adelgaçamento e atrofia da retina neurosensorial; linha de junção dos segmentos internos/externos dos fotorreceptores não preservada; espessura retiniana do anel de 1 mm centrado na fóvea era de 430 micra.

5) Eletro-retinograma (ERG): Normal em AO.

6) Eletro-oculograma (EOG): Anormal, com índice de Arden de 1,20 bilateralmente (<1,30 patológico (8)).

7) Teste genético para a doença de Best : Um alelo 1 normal sem mutação; um alelo 2 com mutação c.903T > G (p.Asp301GLU) no exão 8 (substituição de uma Timina por uma Guanina na posição 903 resultando na substituição de um ácido aspártico por um ácido glutâmico na posição 301); heterozigótico para a mutação indicada no gene *BEST 1*.

**Impacto:** O doente registou perda significativa da acuidade visual central, como provam os exames de imagem e acuidade visual, elaborados, anualmente, desde 2011, aquando do diagnóstico da doença. Esta perda reflete-se, sobretudo, ao nível das atividades de escrita e de leitura, provocando grandes limitações no exercício da profissão e na qualidade de vida do doente.

### Conclusão

A gestão da DMVB requer uma equipa multidisciplinar constituída por oftalmologistas, optometristas e geneticistas, para garantir um melhor e mais amplo aconselhamento, um melhor controlo oftalmológico, por forma a evitar possíveis complicações oculares, aprofundando desta forma uma melhor qualidade de vida ao doente. Dar a conhecer este e outros casos clínicos poderá contribuir para um melhor conhecimento da evolução natural da doença, uma vez que diferentes mutações no gene *BEST 1* são responsáveis por diferentes retinopatias podendo causar diferentes fenótipos da doença. Por outro lado, a divulgação de casos clínicos poderá despertar o interesse de investigadores e centros de investigação, para o estudo desta patologia com elevado impacto na qualidade de vida dos doentes.

**Agradecimentos:** Os autores agradecem à FCT- Portugal e ao FEDER através do programa PT2020, o financiamento concedido ao CIMO (UID/AGR/00690/2013).