

ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍAwww.elsevier.es/oftalmologia

Artículo original

Un estudio ambispectivo sobre la progresión
fenotípica de los pacientes con enfermedad de
Stargardt por mutación en el gen ABCA4V.A. Martel Ramirez*, C.R. Pérez Montaña, A.Y. Hernández Vázquez,
S. Rojas Juárez y J.A. Ramírez Estudillo

Departamento de Retina y Vítreo, Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz IAP, Ciudad de México, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de noviembre de 2023

Aceptado el 6 de junio de 2025

On-line el xxx

Palabras clave:

Enfermedad de Stargardt

Gen ABCA4

Distrofia de retina

RESUMEN

Objetivo: Describir la progresión fenotípica en los pacientes con enfermedad de Stargardt por mutación del gen ABCA4 e informar sobre las variantes alélicas mutadas.

Método: Estudio observacional, ambispectivo y descriptivo. Se incluyeron pacientes con enfermedad de Stargardt por mutación del gen ABCA4, se utilizó el informe genético y los exámenes basales del historial clínico. Para evaluar la variación fenotípica se realizó una nueva evaluación oftalmológica mediante OCT macular, retinografía, autofluorescencia y electrorretinograma.

Resultados: Se identificaron 32 casos con seguimiento promedio de 6 años. La edad media de aparición fue de 16 años. La AV promedio inicial y final fue de 0,79 y 0,95 logMAR, respectivamente. El GMC medio inicial y final fue de 142,5 y 135 μ m, respectivamente. El grado de afectación del fondo de ojo y patrón de autofluorescencia predominante al inicio y al final fue atrofia macular con flecks y baja señal de autofluorescencia macular rodeada de un fondo heterogéneo, respectivamente. La electrorretinografía inicial mostró predominantemente función conservada de conos y bastones, mientras que al final la mayoría de los casos presentaban disfunción del sistema de conos y bastones. Nueve casos eran homocigotos y se identificaron 31 variantes alélicas mutantes diferentes. La variante más frecuente fue p.Trp1618Cys, seguida de p.Ala1773Val. También se descubrieron 2 nuevas variantes alélicas, p.Leu634Pro y p.Tyr665Serfs*5.

Conclusiones: El estudio encontró que los pacientes experimentaron deterioro estructural y funcional durante el período de seguimiento. El estudio también identificó 2 variantes predominantes y 2 variantes nuevas. Los homocigotos tuvieron un inicio más temprano de la enfermedad.

© 2025 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: martelramirezangel1@gmail.com (V.A. Martel Ramirez).<https://doi.org/10.1016/j.oftal.2025.06.005>

0365-6691/© 2025 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Ambispective study on the phenotypic progression of patients with Stargardt disease associated with ABCA4 gene mutations

A B S T R A C T

Keywords:

Stargardt disease

ABCA4 gene

Retinal dystrophy

Objective: This study aims to describe the phenotypic progression of patients with Stargardt disease caused by mutations in the ABCA4 gene and reports on the mutated allelic variants. **Method:** We conducted an observational, ambispective, and descriptive study. Patients who had Stargardt disease by the ABCA4 gene mutation were included. The study used the genetic report and the baseline examinations appearing on health records. To evaluate the phenotypic variation, a new ophthalmological evaluation was conducted using macular OCT, retinography, autofluorescence, and electroretinogram.

Results: The study identified a total of 32 cases with a mean follow-up of 6 years. The mean age of onset was 16 years. The mean initial and final VA were 0.79 and 0.95 logMAR, respectively. The mean initial and final CMT were 142.5 and 135 microns, respectively. The predominant degree of fundus involvement and autofluorescence pattern at the beginning and end was macular atrophy with flecks and the low signal of macular autofluorescence surrounded by a heterogeneous background, respectively. Initial electroretinography showed predominantly preserved function of rods and cones, while in the end most cases presented rod and cone system dysfunction. A total of 9 cases were homozygous, and 31 different mutant allelic variants were identified. The most common variant was p.Trp1618Cys, followed by p.Ala1773Val. Two new allelic variants, p.Leu634Pro, and p.Tyr665Serfs*5, were also discovered.

Conclusions: The study found that patients experienced structural and functional deterioration at the follow-up. The study also identified 2 predominant variants and 2 new variants. Homozygotes had an earlier onset of the disease.

© 2025 Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

La enfermedad de Stargardt (STGD) es la distrofia macular hereditaria más prevalente que se manifiesta comúnmente en jóvenes. Se presenta típicamente como pérdida visual central bilateral y atrofia macular característica rodeada de flecks blanco-amarillos a nivel del epitelio pigmentado de la retina (EPR)^{1,2}. Está frecuentemente asociada a la mutación autosómica recesiva del gen ABCA4 (STGD1) en el cromosoma 1³.

La proteína ABCA4 codifica un transportador que se localiza en la membrana del disco de los segmentos externos de los fotorreceptores; este transportador se encarga de conducir las moléculas de todo-transretinal y N-retinilidenofosfatidiletanolamina (NRPE) al lado citoplasmático de la membrana⁴. Con la disfunción de este transportador, la molécula de NRPE se acumula en la membrana y reacciona con otra molécula de retinal para formar el compuesto di-retinoide de piridinio «A2-PE». Posterior a la fagocitosis de los discos externos por las células del EPR, la fosfolipasa D elimina el ácido fosfatídico de A2-PE para producir A2-E, esta última molécula se acumula como depósitos de lipofusina que conduce a la atrofia del EPR, la pérdida de integridad de los fotorreceptores y la pérdida de la zona elipsoide^{5,6}.

La maculopatía es lo característico en la STGD, sin embargo, la edad de inicio, la gravedad y la progresión de

la enfermedad son muy variables dependiendo de la combinación de alelos y modificadores específicos que causan la enfermedad. Además, las variantes en aproximadamente 40 genes pueden causar alteraciones maculares muy similares a varias etapas de la retinopatía asociada con ABCA4 y algunas maculopatías también pueden ser causadas por la toxicidad de medicamentos, daños por la luz, entre otros. Esto hace necesario realizar el estudio genético en los casos con sospecha de enfermedad de Stargardt⁷⁻¹¹.

El gen ABCA4 humano consta de 50 exones que codifican una proteína de membrana de 2.273 aminoácidos¹² y actualmente se conocen >1.200 variantes alélicas en ABCA4 capaces de causar enfermedad, por otro lado, el estudio genético de nuevos grupos poblacionales permite el descubrimiento de nuevas variantes alélicas patológicas⁷. Las variantes difieren según el grupo étnico y la ubicación geográfica^{7,13}. A nivel de Latinoamérica, Argentina ha reportado una mayor frecuencia de las variantes c.5882G>A p.(Gly1961Glu) y c.3386G>T p.(Arg1129Leu)¹⁴, en Brasil se ha reportado con mayor frecuencia las variantes c.1804C>T p.Arg602Trp y c.286A>G p.Asn96Asp¹⁵. En México se ha encontrado como variantes más frecuentes c.5318C>T p.A1773V y c.2453G>A p.G818E^{16,17}.

El propósito de nuestro estudio es describir el seguimiento clínico, estructural y funcional a través de tomografía de coherencia óptica, autofluorescencia (AF) y electroretinograma en

los pacientes mexicanos diagnosticados de STGD y reportar las mutaciones en el gen ABCA4 encontradas en nuestra muestra.

Materiales y métodos

Estudio observacional ambispectivo, y descriptivo de los pacientes de la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz IAP con STGD confirmada por la presencia de mutación en el gen ABCA4. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional y los procedimientos siguieron los principios de la Declaración de Helsinki. Se revisó el historial médico completo de los casos y se realizó una nueva valoración oftalmológica con exámenes complementarios para evaluar la variación de la agudeza visual, apariencia del fondo de ojo, grosor macular central (GMC) mediante tomografía de coherencia óptica, tipo de AF y patrón de electroretinograma. Para nuestro estudio se incluyeron los pacientes con evidencia de mutación del gen ABCA4 mediante estudio genético y se reportaron las mutaciones identificadas, lo cual se obtuvo del expediente clínico.

Para nuestro estudio, el registro de la edad de inicio se consideró como el momento en que el paciente notó disminución de la visión por primera vez o en casos asintomáticos, cuando la alteración retinal fue detectada por primera vez. El tiempo de seguimiento se consideró como el lapso entre la primera y la última evaluación oftalmológica¹⁸. La valoración clínica incluyó la agudeza visual mejor corregida (AVMC) en LogMAR y se registró el ojo derecho e izquierdo por separado.

El registro del fondo de ojo se realizó mediante fotografía a color (TRC-50DX retinal camera, campo de 50°; Topcon Corporation, Tokyo, Japan y Optos 200Tx Ultra-widefield, campo de 200°; Optos Daytona, Optos PLC, Dunfermline, UK) y la clasificación clínica incluyó: Grado 1: fondo de ojo normal, Grado 2: *flecks* maculares y/o periféricas sin atrofia central, Grado 3a: atrofia central sin *flecks*, Grado 3b: atrofia central con *flecks* maculares y/o periféricas, Grado 3c: atrofia paracentral con *flecks* maculares y/o periféricas, sin atrofia central, Grado 4: múltiples cambios atróficos extensos del EPR, que se extienden más allá de las arcadas vasculares¹⁸.

El registro de imágenes de AF se realizó mediante Spectralis HRA (excitación 488 nm, filtro de barrera 500 nm, campos de 30 × 30°, FAF, Spectralis HRA + OCT; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) y Optomap af - UWF (excitación 532 nm, filtro de barrera 540 nm, campo de 200°, Optos P200DTx Ultra-widefield; Optos Daytona, Optos PLC, Dunfermline, UK). Las imágenes se clasificaron como: Tipo 1: señal de AF baja localizada en la fovea rodeada de un fondo homogéneo con/sin focos perifoveales de señal alta o baja, Tipo 2: señal de AF baja localizada en la mácula rodeada por un fondo heterogéneo y focos generalizados de señal de AF alta o baja que se extiende anterior a las arcadas vasculares, Tipo 3: múltiples áreas de señal de AF baja en el polo posterior con un fondo heterogéneo y/o focos de señal alta o baja¹⁹.

El registro del grosor macular central se realizó mediante tomografía de coherencia óptica y se obtuvieron las imágenes con SD-OCT Spectralis (HRA + OCT, 30 × 25° macular volumen scans; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany).

El electroretinograma se obtuvo de acuerdo a los métodos descritos por la International Society for Clinical Electrophysiology

of Vision (ISCEV) y se registró mediante los sistemas Vision Monitor (Metrovision ERG system, Perenchies, France) y RETI-port (Roland consult, Wiesbaden, Germany). Los hallazgos se clasificaron como: Grupo 1: anomalía de electroretinograma en patrón (ERGp) con electroretinograma (ERG) de campo completo normal, Grupo 2: anomalía ERGp con anomalía generalizada de conos en el ERG, Grupo 3: anomalía ERGp con anomalía generalizada de conos y bastones en el ERG²⁰.

El resultado genético se obtuvo del expediente clínico y utilizó la tecnología Next-generation sequencing (NGS) mediante Invitae Inherited Retinal Disorders Panel (Invitae Corp, San Francisco, California, EE. UU.) que evalúa 330 genes en muestras de sangre periférica. La clasificación genotípica incluye: Genotipo A: 2 o más (probables) variantes deletéreas (patógenas), Genotipo B: una variante deletérea y ≥ 1 variante(s) de inserción/delección sin sentido o en marco, Genotipo C: 2 o más variantes de inserción/delección sin sentido o en marco¹⁸.

Resultados

Las muestras de sangre periférica fueron tomadas entre 2021-2022, se obtuvo un total de 32 casos con diagnóstico clínico y genético de la STGD (tabla 1), incluyendo 17 varones (53%) y 15 mujeres (47%). El tiempo de seguimiento promedio fue de 6 años (rango: 1-15).

La edad de inicio promedio fue 16 años (rango: 5-55). Los principales síntomas de inicio fueron: disminución de la agudeza visual (97%), fotofobia (38%), nictalopía (19%), metamorfopsias (3%), discromatopsia (3%). La agudeza visual inicial promedio en el ojo derecho fue de 0,82 logMAR (rango: 0,0-2,0) y en el ojo izquierdo fue de 0,76 logMAR (rango: 0,0-2,0), mientras que al final del seguimiento, la agudeza visual promedio en el ojo derecho fue de 0,94 logMAR (rango: 0,1-2,0) y en el ojo izquierdo fue de 0,96 logMAR (rango: 0,18-2,0).

El grosor macular central inicial promedio en el ojo derecho fue de 143 µm (rango: 72-280) y en el ojo izquierdo fue de 142 µm (rango: 98-242), mientras que al final del seguimiento fue de 136 µm (rango: 66-284) en el ojo derecho y 134 µm (rango: 74-264) en el ojo izquierdo.

La afectación inicial del fondo de ojo fue predominantemente de grado 3b (17/32), seguido por el grado 3a (10/32), grado 3c (4/32) y grado 4 (1/32). Al final del seguimiento fue predominante el grado 3b (21/32), seguido por el grado 3a (6/32), grado 3c (3/32) y grado 4 (2/32) (tabla 2).

El patrón de AF más frecuente fue el tipo 2 (20/32), seguido por el tipo 1 (11/32) y el tipo 3 (1/32). Al final del seguimiento fue más frecuente el tipo 2 (22/32), seguido por el tipo 1 (7/32) y el tipo 3 (3/32).

Los hallazgos en el electroretinograma mostraron una mayor frecuencia del grupo 1 (17/32), seguido por el grupo 3 (12/32) y por el grupo 2 (3/32). Al final del seguimiento fue más frecuente el grupo 3 (19/32), seguido por el grupo 2 (8/32) y por el grupo 1 (5/32).

De los 32 casos, se encontraron 3 alelos mutantes en 4 casos (Genotipo A), 2 alelos mutantes en 24 casos (Genotipo A) y un alelo mutante en 4 casos (Genotipo B). Además, se encontraron 9 casos homocigotos y 23 heterocigotos.

Tabla 1 – Edad de inicio y estado genético molecular de los 32 pacientes con enfermedad de Stargardt

Caso	Edad de inicio	Alelo 1			Alelo 2			Alelo 3			Grupo genético
		Exón	Nucleótido	Aminoácido	Exón	Nucleótido	Aminoácido	Exón	Nucleótido	Aminoácido	
1	5	13	c.1901T>C	p.Leu634Pro	-	-	-	-	-	-	B (HE)
2	5	22	c.3210.3211dup	p.Ser1071Cysfs*14	22	c.3210.3211dup	p.Ser1071Cysfs*14	-	-	-	A (HO)
3	6	35	c.4854G>C	p.Trp1618Cys	35	c.4854G>C	p.Trp1618Cys	-	-	-	A (HO)
4	6	38	c.5318C>T	p.Ala1773Val	38	c.6308C>A	p.Pro2103His	38	c.6299G>A	p.Gly2100Glu	A (HE)
5	6	38	c.5318C>T	p.Ala1773Val	38	c.5318C>T	p.Ala1773Val	-	-	-	A (HO)
6	7	3	c.179C>T	p.Ala60Val	32	c.4667G>C	p.Arg1556Thr	-	-	-	A (HE)
7	7	38	c.5324T>A	p.Ile1775Asn	45	c.6221G>T	p.Gly2074Val	-	-	-	A (HE)
8	8	38	c.5318C>T	p.Ala1773Val	38	c.5318C>T	p.Ala1773Val	-	-	-	A (HO)
9	8	6	c.634C>T	p.Arg212Cys	6	c.735T>G	p.Tyr245*	-	-	-	A (HE)
10	8	35	c.4854G>C	p.Trp1618Cys	38	c.5318C>T	p.Ala1773Val	-	-	-	A (HE)
11	8	35	c.4854G>C	p.Trp1618Cys	38	c.5318C>T	p.Ala1773Val	-	-	-	A (HE)
12	8	28 (INTRON)	c.4253+4C>T	-	38	c.5318C>T	p.Ala1773Val	-	-	-	A (HE)
13	9	38	c.5324T>A	p.Ile1775Asn	45	c.6221G>T	p.Gly2074Val	-	-	-	A (HE)
14	9	35	c.4854G>C	p.Trp1618Cys	35	c.4854G>C	p.Trp1618Cys	-	-	-	A (HO)
15	10	6	c.723A>T	p.Glu241Asp	14	c.1994del	p.Tyr665Serfs*5	-	-	-	A (HE)
16	10	11	c.1417.1420dup	p.Thr474Asnfs*4	23	c.3386G>T	p.Arg1129Leu	-	-	-	A (HE)
17	10	35	c.4919G>A	p.Arg1640Gln	35	c.4919G>A	p.Arg1640Gln	-	-	-	A (HO)
18	11	35	c.4854G>C	p.Trp1618Cys	35	c.4854G>C	p.Trp1618Cys	-	-	-	A (HO)
19	11	5	c.488.491del	p.Leu163Hisfs*18	16	c.2453G>A	p.Gly818Glu	22	c.3292C>T	p.Arg1098Cys	A (HE)
20	11	35	c.4854G>C	p.Trp1618Cys	35	c.4854G>C	p.Trp1618Cys	-	-	-	A (HO)
21	11	35	c.4919G>A	p.Arg1640Gln	35	c.4919G>A	p.Arg1640Gln	-	-	-	A (HO)
22	13	45	c.6221G>T	p.Gly2074Val	-	-	-	-	-	-	B (HE)
23	14	38	c.5318C>T	p.Ala1773Val	44	c.6094C>T	p.His2032Tyr	-	-	-	A (HE)
24	17	23	c.3386G>T	p.Arg1129Leu	38	c.5324T>A	p.Ile1775Asn	-	-	-	A (HE)
25	18	22	c.3322C>T	p.Arg1108Cys	28	c.4222T>C	p.Trp1408Arg	35	c.4918C>T	p.Arg1640Trp	A (HE)
26	24	6	c.634C>T	p.Arg212Cys	42	c.5882G>A	p.Gly1961Glu	-	-	-	A (HE)
27	26	21	c.3113C>T	p.Ala1038Val	39	c.5527C>T	p.Arg1843Trp	42	c.5882G>A	p.Gly1961Glu	A (HE)
28	29	21	c.3056C>T	p.Thr1019Met	6	c.634C>T	p.Arg212Cys	-	-	-	A (HE)
29	37	16	c.2453G>A	p.Gly818Glu	-	-	-	-	-	-	B (HE)
30	45	45	c.6221G>T	p.Gly2074Val	-	-	-	-	-	-	B (HE)
31	48	30	c.4519G>A	p.Gly1507Arg	35	c.4852T>C	p.Trp1618Arg	-	-	-	A (HE)
32	55	21	c.3113C>T	p.Ala1038Val	35	c.4919G>A	p.Arg1640Gln	-	-	-	A (HE)

HE: heterocigoto; HO: homocigoto.

Tabla 2 – distribución según estadio en la evaluación inicial y al seguimiento en la enfermedad de Stargardt

		Seguimiento en apariencia de fondo de ojo					
Basal		Grado 1	Grado 2	Grado 3a	Grado 3b	Grado 3c	Grado 4
Grado 1	0	-	-	-	-	-	-
Grado 2	0	-	-	-	-	-	-
Grado 3a	10	-	-	6	3	-	1
Grado 3b	17	-	-	-	17	-	-
Grado 3c	4	-	-	-	1	3	-
Grado 4	1	-	-	-	-	-	1
Total	32			6	21	3	2
		Seguimiento en autofluorescencia					
Basal		Patrón 1		Patrón 2		Patrón 3	
Patrón 1	11	7		3		1	
Patrón 2	20	-		19		1	
Patrón 3	1	-		-		1	
Total	32	7		22		3	
		Seguimiento en electrofisiología					
Basal		Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
Grupo 1	17	5		6		6	
Grupo 2	3	-		2		1	
Grupo 3	12	-		-		12	
Total	32	5		7		19	

En **negrita** se muestra el número de casos que presentaron progresión en el tiempo de seguimiento.

Se identificaron 31 variantes alélicas diferentes, incluyendo una variante intrónica (tabla 3). La variante de nucleótido simple fue el tipo de variante más frecuente (27/31), seguida de la duplicación (2/31) y delección (2/31). Las alteraciones mutacionales a nivel molecular fueron de sentido erróneo (25/31), cambio de marco de lectura (4/31), sin sentido (1/31) y cambios en el sitio de corte y empalme (1/31).

Las variante alélica encontrada con mayor frecuencia fue p.Trp1618Cys (16%) seguida por la variante p.Ala1773Val (14%), ubicadas en los exones 35 y 38, respectivamente.

Discusión

En el presente estudio se evaluaron 32 casos de pacientes con enfermedad de Stargardt asociada a mutación del gen ABCA4. Se encontraron 2 pares de hermanos afectados, no se reportó consanguinidad entre los padres de los casos y 26 casos provenían del Estado de México y Ciudad de México.

El comienzo temprano de la Enfermedad de Stargardt según lo descrito por Fujinami et al. (2015), fue definido como una edad ≤ 17 años en la que se inician los síntomas visuales o se detecta la enfermedad y se ha asociado a un peor pronóstico visual¹⁸. En nuestro estudio se identificaron 24 casos de inicio temprano, de los cuales 9 eran homocigotos y la agudeza visual inicial promedio fue 0,90 LogMAR en el ojo derecho y 0,82 LogMAR en el ojo izquierdo, mientras que al final del seguimiento la agudeza visual promedio fue 1,05 LogMAR en el ojo derecho y 1,02 LogMAR en el ojo izquierdo. En los 8 pacientes de inicio tardío, todos fueron heterocigotos y la agudeza visual inicial promedio fue 0,58 LogMAR en el ojo derecho y 0,56 LogMAR en el ojo izquierdo, mientras que al final del seguimiento la

agudeza visual promedio fue 0,60 LogMAR en el ojo derecho y 0,76 LogMAR en el ojo izquierdo.

La STGD autosómica recesiva puede producirse por variantes homocigotas o heterocigotas compuestas de ABCA4 y los pacientes portadores de una sola variante también pueden manifestar la enfermedad¹³. Es importante mencionar que los paneles basados en secuenciación de siguiente generación (Next-generation sequencing [NGS]) aún no son perfectos para detectar la totalidad de variantes de ABCA4²¹. Se ha informado que el estado homocigoto se asocia con aparición temprana y mayor severidad de la enfermedad, por otra parte, el estado heterocigoto se asocia más comúnmente a formas menos agresivas y de aparición tardía, además, es la forma más frecuente en la población^{7,13}. En nuestra muestra se obtuvieron 9 casos homocigotos, todos con aparición temprana de la enfermedad, mientras los 15 casos restantes de aparición temprana fueron heterocigotos. Se observó que, de estos 2 grupos, los homocigotos tuvieron menor agudeza visual respecto a los heterocigotos (1,14 vs. 0,98 LogMAR, respectivamente).

El grosor macular central en nuestros casos es muy variable al momento del diagnóstico, sin embargo, existe la tendencia a disminuir en los años de seguimiento secundaria a una mayor atrofia de las capas externas y al aumento del tamaño de la lesión. Estudios anteriores han sugerido la pérdida de fotorreceptores en presencia de células del epitelio pigmentario de la retina disfuncionales o degeneradas y también se ha informado sobre la mayor pérdida de la zona elipsoide en las áreas atróficas del epitelio pigmentario de la retina⁶. En nuestro estudio, los pacientes con mejor agudeza visual son los que tienen conservación de las capas externas en la región subfoveal; el caso 30 que se presentó con inicio de síntomas a

Tabla 3 – Características y frecuencia de las variantes encontradas

Exón	Nucleótido	Aminoácido	Consecuencia molecular	Tipo de variante	Patogenicidad ^a	N
3	c.179C>T	p.Ala60Val	missense	SNV	Contradictoria ^b	1
5	c.488.491del	p.Leu163Hisfs*18	frameshift	Del	Patogénica	1
6	c.634C>T	p.Arg212Cys	missense	SNV	Patogénica ^c	3
6	c.723A>T	p.Glu241Asp	missense	SNV	Patogénica	1
6	c.735T>G	p.Tyr245*	nonsense	SNV	Patogénica ^c	1
11	c.1417.1420dup	p.Thr474Asnfs*4	frameshift	Dup	Patogénica	1
13	c.1901T>C	p.Leu634Pro	missense	SNV	VUS	1
14	c.1994del	p.Tyr665Serfs*5	frameshift	Del	Patogénica	1
16	c.2453G>A	p.Gly818Glu	missense	SNV	Patogénica	2
21	c.3056C>T	p.Thr1019Met	missense	SNV	Patogénica	1
21	c.3113C>T	p.Ala1038Val	missense	SNV	Patogénica ^c	2
22	c.3210.3211dup	p.Ser1071Cysfs*14	frameshift	Dup	Patogénica ^c	2
22	c.3292C>T	p.Arg1098Cys	missense	SNV	Patogénica ^c	1
22	c.3322C>T	p.Arg1108Cys	missense	SNV	Patogénica ^c	1
23	c.3386G>T	p.Arg1129Leu	missense	SNV	Patogénica ^c	2
28	c.4222T>C	p.Trp1408Arg	missense	SNV	Patogénica	1
30	c.4519G>A	p.Gly1507Arg	missense	SNV	Contradictoria ^b	1
32	c.4667G>C	p.Arg1556Thr	missense	SNV	Contradictoria ^b	1
35	c.4852T>C	p.Trp1618Arg	missense	SNV	Probable patogénica	1
35	c.4854G>C	p.Trp1618Cys	missense	SNV	Contradictoria ^b	10
35	c.4918C>T	p.Arg1640Trp	missense	SNV	Patogénica ^c	1
35	c.4919G>A	p.Arg1640Gln	missense	SNV	Patogénica ^c	5
38	c.5318C>T	p.Ala1773Val	missense	SNV	Patogénica ^c	9
38	c.5324T>A	p.Ile1775Asn	missense	SNV	Patogénica	3
38	c.6299G>A	p.Gly2100Glu	missense	SNV	Contradictoria ^b	1
38	c.6308C>A	p.Pro2103His	missense	SNV	Contradictoria ^b	1
39	c.5527C>T	p.Arg1843Trp	missense	SNV	Patogénica ^c	1
42	c.5882G>A	p.Gly1961Glu	missense	SNV	Patogénica ^c	2
44	c.6094C>T	p.His2032Tyr	missense	SNV	Contradictoria ^b	1
45	c.6221G>T	p.Gly2074Val	missense	SNV	Contradictoria ^b	4
28 (intrón)	c.4253 + 4C>T	-	splicing defects	SNV	Patogénica ^c	1

Del: delección; Dup: duplicación; N: número de veces que aparece en la muestra; SNV: variante de un solo nucleótido; VUS: variante de significado incierto.

^a Según la clasificación de variantes ClinVar. ClinVar n.d. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>.

^b La evidencia ha mostrado contradicciones en la clasificación de patogenicidad.

^c Clasificada como patogénica/probablemente patogénica.

los 45 años se presentó con agudeza visual de 0,0 LogMAR en ambos ojos al momento del diagnóstico, sin embargo, después de 14 años de seguimiento el ojo derecho se presentó con 0,10 LogMar y el ojo izquierdo con 1,48 LogMAR debido a una atrofia total de las capas externas con compromiso de la región central.

La apariencia del fondo de ojo más frecuente al momento del diagnóstico fue de grado 3b (53%), seguido por el grado 3a (34%), grado 3c (9%) y grado 4 (3%), no encontramos casos con grado 1 y 2. En una serie publicada por Fujinami et al. (2015)¹⁸, se reporta con mayor frecuencia al grado 3b (67%) seguido del grado 3a (28%), sin embargo, no se reportaron casos con grado 4 al momento del diagnóstico. En nuestro estudio, el caso 5 es una femenina de 8 años con inicio de síntomas a los 6 años, se presentó con grado 3a al momento del diagnóstico, sin embargo, en 4 años de seguimiento progresó a grado 4 (figs. 1A-H). Por otro lado, el caso 18 es un masculino de 62 años que se presentó con grado 4 al momento del diagnóstico, pero manifestó haber iniciado con síntomas visuales a los 11 años de edad (figs. 1I-L). Cabe mencionar que estos pacientes presentaron la mutación homocigota para p.Trp1618Cys y p.Ala1773Val, respectivamente. Estos hallazgos nos sugieren una probable mayor agresividad de la enfermedad en pacien-

tes homocigotos con dichas mutaciones favoreciendo el inicio temprano y el desarrollo de múltiples cambios atróficos del EPR.

La AF reveló que, al momento del diagnóstico, el patrón 2 es el más frecuente (63%), seguido por el patrón 1 (34%) y 3 (3%). En nuestro estudio, 5 casos (15.6%) presentaron progresión en el seguimiento, de los cuales todos tuvieron un inicio temprano de la enfermedad y entre ellos, 2 casos fueron homocigotos para p.Trp1618Cys y un caso para p.Ala1773Val. Esto coincide con lo publicado por Fujinami et al. (2013)¹⁹, quien reporta en orden de frecuencia el patrón 2 (61%), 1 (28%) y 3 (10%), además, informó que el 19,4% progresaron al patrón 2 o 3 en un tiempo de seguimiento promedio de 9,1 años.

Los hallazgos en el electroretinograma revelaron que en la primera evaluación el grupo 1 fue el más frecuente (53%), seguido por grupo 3 (38%) y grupo 2 (9%). Sin embargo, el 40% (13 casos) presentaron progresión, incluyendo 9 de inicio temprano y 4 de inicio tardío. Al final del seguimiento observamos que la disfunción de conos y bastones (grupo 3) se presentó en el 59% de los casos. Fujinami et al. (2013)²⁰, informó que el 54% de sus casos mostraron deterioro en el electroretinograma después de 10.5 años promedio de seguimiento y que 44% pertenecían al grupo 3 al final del seguimiento.

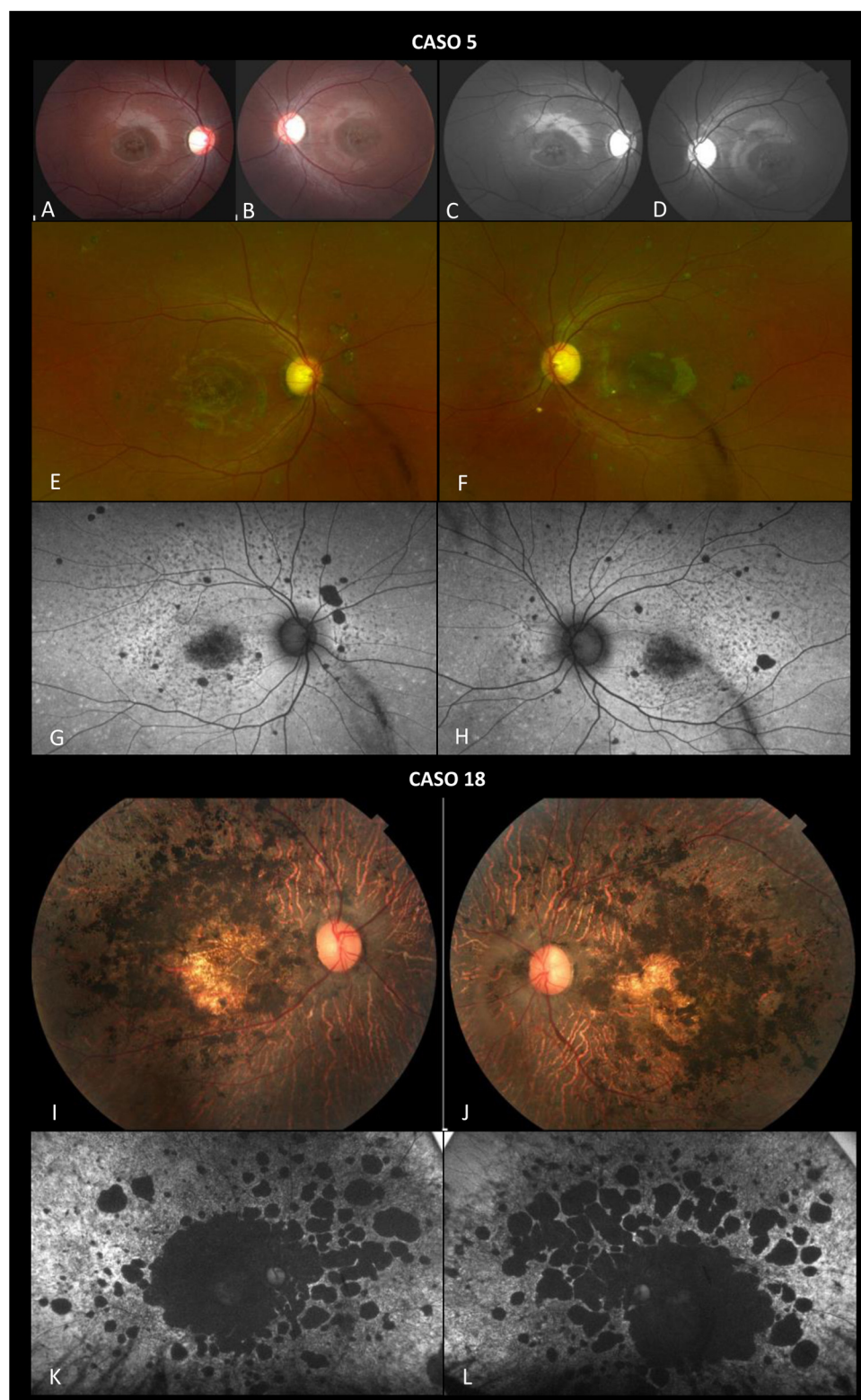


Figura 1 – fotografía a color e imágenes de autofluorescencia de 2 casos representativos con enfermedad de Stargardt. A-D) se muestran las imágenes del caso 5 con cambios sutiles del EPR en la región foveal al momento del diagnóstico (grado 3 a de afectación de fondo de ojo y patrón 1 de autofluorescencia); E-H) imágenes de la misma paciente después de 4 años, se observa agrandamiento de la región central, presencia de flecks y múltiples zonas atróficas del EPR por fuera de las arcadas representadas como zonas hipoautofluorescentes en las imágenes de autofluorescencia (grado 4 de afectación de fondo de ojo y patrón 3 de autofluorescencia). I-L) se muestran las imágenes del caso 18 a los 65 años, en el fondo de ojo se observa la extensa atrofia del EPR y acúmulo de pigmento que se observan como áreas de baja señal en las imágenes de autofluorescencia y se extienden por fuera de las arcadas (grado 4 de afectación de fondo de ojo y patrón 3 de autofluorescencia).

El estudio genético reveló un total de 31 variantes diferentes, las variantes alélicas obtenidas fueron comparadas con la información disponible en distintas bases de datos para evaluar sus características y patogenicidad (ClinVar, VarSome, gnomAD). Se identificaron 2 variantes nuevas que no han sido reportadas en la literatura anteriormente en relación con distrofias retinianas asociadas a mutación de ABCA4.

Una variante nueva fue la mutación c.1901T>C localizada en el exón 13, causante de la mutación de «cambio de sentido o missense» p.Leu634Pro, según la base de datos VarSome esta variante es considerada como «probablemente patogénica», sin embargo, en nuestro estudio se presentó como única mutación en un caso con atrofia macular central sin *flecks*, lo que podría suponer el potencial patógeno de esta variante.

La otra variante nueva fue la mutación c.1994del localizada en el exón 14, causante de la mutación «fuera de marco o frameshift» p.Tyr665Serfs*5, creando una delección del ADN y resultando en ausencia o disrupción del producto proteico, por lo cual es considerada una variante patogénica según la base de datos VarSome. En nuestro estudio se presentó asociada a otra variante en un caso atrofia macular central con *flecks* y compromiso del sistema de conos y bastones en el electrórretinograma.

La variante patogénica más común en nuestra cohorte fue la mutación c.4854G>C localizada en el exón 35, causante de la mutación de «cambio de sentido o missense» p.Trp1618Cys. Esta variante se presentó en 6 casos, incluyendo 4 casos homocigotos (10 apariciones en el total de alelos mutantes). Este hallazgo difiere de un estudio publicado en México en la que no se reportó esta variante^{16,17} y de otro estudio que la reportó en un paciente con distrofia cono-bastón²². Otros estudios han reportado esta variante en Alemania y judíos israelíes^{23,24}, pero con una baja incidencia. En nuestro estudio, los pacientes afectados por esta mutación, tuvieron una edad inicio promedio de 8,8 años de edad y se presentó como atrofia macular central sin *flecks* (2/6), atrofia macular central con *flecks* (3/6) y en un paciente adulto mayor que manifestó inicio de síntomas a temprana edad, se presentó como múltiples y extensos cambios atróficos del EPR (caso 18). El caso 3, homocigoto para esta variante, fue diagnosticado inicialmente con atrofia central a los 8 años, pero desarrolló *flecks* y espículas óseas en 8 años de seguimiento. La mayoría de estos pacientes (4/6) portadores de esta mutación tuvieron un electrórretinograma inicial con afectación del sistema de conos y bastones.

La segunda variante patogénica más común en nuestra cohorte fue la mutación c.5318C>T localizada en el exón 38, causante de la mutación de «cambio de sentido o missense» p.Ala1773Val. Esta variante se presentó en 7 casos, incluyendo 2 casos homocigotos (nueve apariciones en el total de alelos mutantes). Esta variante ha sido reportada en individuos de ancestros mexicanos, se ha observado su aparición en estado homocigoto con un promedio de edad de inicio de 8,6 años y se ha asociado con acúmulos de pigmento bien demarcado en la media periferia de la retina^{16,17}. Un estudio ha reportado esta mutación en una familia caucásica en estado heterocigoto, afectados con atrofia macular central y acúmulos de pigmento anterior a las arcadas²⁵. Estudios en China también han reportado esta mutación en casos aislados^{21,26}. En nuestro estudio, los pacientes afectados por esta mutación, tuvieron una edad

de inicio promedio de 8,3 años de edad y la forma de presentación más frecuente fue la atrofia macular central con *flecks* periféricos (6/7) y distintos grados de afectación en el electrórretinograma. Además, se presentó acúmulo de pigmento por fuera de las arcadas en 3 casos portadores de esta variante.

Conclusiones

Este estudio describe las características de los pacientes con enfermedad de Stargardt asociada a mutación de ABCA4 en los pacientes mexicanos. Somos conscientes de las limitaciones del estudio como la falta de un estudio de cosegregación familiar, la muestra pequeña o diferentes tiempos de seguimiento, a pesar de ello, nosotros podemos concluir que c.4854G>C (p.Trp1618Cys) y c.5318C>T (p.Ala1773Val) son las mutaciones más frecuentes en nuestra muestra. Además, expandimos el espectro de variantes mutacionales de ABCA4 asociadas a la enfermedad de Stargardt con las nuevas variantes encontradas p.Leu634Pro y p.Tyr665Serfs*5. Nosotros también observamos que el estado homocigoto puede condicionar el inicio temprano de la enfermedad y a un peor pronóstico funcional y anatómico de los pacientes, presentando mayor posibilidad de progresión a estadios más avanzados de la enfermedad.

Financiación

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de ninguna agencia de financiación del sector público, comercial o sin fines de lucro.

Consideraciones éticas

El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética Institucional y se realizó en conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen posibles conflictos de intereses con respecto a la investigación, autoría y/o publicación de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fujinami K, Strauss RW, Chiang J, Pei W, Audo IS, Bernstein PS, Birch DG, et al. Detailed genetic characteristics of an international large cohort of patients with Stargardt disease: ProgStar study report 8. *Br J Ophthalmol*. 2019;103:390-7.
2. Strauss RW, Kong X, Ho A, Jha A, West S, Ip M, et al. Progression of Stargardt Disease as Determined by Fundus Autofluorescence Over a 12-Month Period: ProgStar Report N° 11. *JAMA Ophthalmol*. 2019 Oct 1;137:1134.
3. Kaltak M, de Bruijn P, Piccolo D, Lee SE, Dulla K, Hoogenboezem T, et al. Antisense oligonucleotide therapy corrects splicing in the common Stargardt disease type 1-causing variant ABCA4 c.5461-10T>C. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2023;31:674-88.

4. Schönbach EM, Strauss RW, Ibrahim MA, Janes JL, Birch DG, Cideciyan AV, et al. Faster Sensitivity Loss around Dense Scotomas than for Overall Macular Sensitivity in Stargardt Disease: ProgStar Report No. 14. *Am J Ophthalmol*. 2020;216:219–25.
5. Xu T, Molday LL, Molday RS. Retinal-phospholipid Schiff-base conjugates and their interaction with ABCA4, the ABC transporter associated with Stargardt Disease. *J Biol Chem*. 2023;299:104614.
6. Greenstein VC, Castillejos DS, Tsang SH, Lee W, Sparrow JR, Allikmets R, et al. Monitoring Lesion Area Progression in Stargardt Disease: A Comparison of En Face Optical Coherence Tomography and Fundus Autofluorescence. *Transl Vis Sci Technol*. 2023;12:2.
7. Cremers FPM, Lee W, Collin RWJ, Allikmets R. Clinical spectrum genetic complexity and therapeutic approaches for retinal disease caused by ABCA4 mutations Vol. 79, *Progress in Retinal and Eye Research*. Elsevier Ltd; 2020.
8. Buhler VMM, Berger L, Schaller A, Zinkernagel MS, Wolf S, Escher P. Absence of genotype/phenotype correlations requires molecular diagnostic to ascertain stargardt and stargardt-like swiss patients. *Genes (Basel)*. 2021;12.
9. Sajovic J, Meglič A, Volk M, Maver A, Jarc-Vidmar M, Hawlina M, et al. Stargardt-like Clinical Characteristics and Disease Course Associated with Variants in the WDR19 Gene. *Genes (Basel)*. 2023;14.
10. Bhattacharya S, Yin J, Winborn CS, Zhang Q, Yue J, Chaum E. Prominin-1 is a novel regulator of autophagy in the human retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:2366–87.
11. Hopiavuori BR, Anderson RE, Agbaga MP. ELOVL4: Very long-chain fatty acids serve an eclectic role in mammalian health and function. Vol. 69, *Progress in Retinal and Eye Research*. Elsevier Ltd; 2019. p. 137–58.
12. Allikmets R, Wasserman WW, Hutchinson A, Smallwood P, Nathans J, Rogan PK, et al. Organization of the ABCR gene: Analysis of promoter and splice junction sequences. *Gene*. 1998;215:111–22.
13. Cornelis SS, Bax NM, Zernant J, Allikmets R, Fritsche LG, den Dunnen JT, et al. In Silico Functional Meta-Analysis of 5,962 ABCA4 Variants in 3,928 Retinal Dystrophy Cases. *Hum Mutat*. 2017;38:400–8.
14. Mena MD, Moresco AA, Vidal SH, Aguilar-Cortes D, Obregon MG, Fandiño AC, et al. Clinical and Genetic Spectrum of Stargardt Disease in Argentinean Patients. *Front Genet*. 2021;26:12.
15. Salles MV, Motta FL, Martin R, Filippelli-Silva R, Dias da Silva E, Varela P, et al. Variants in the ABCA4 gene in a Brazilian population with Stargardt disease. *Mol Vis*. 2018;24:546–59.
16. Chacón-Camacho OF, Granillo-Alvarez M, Ayala-Ramírez R, Zenteno JC. ABCA4 mutational spectrum in Mexican patients with Stargardt disease: Identification of 12 novel mutations and evidence of a founder effect for the common p.A1773V mutation. *Exp Eye Res*. 2013;109:77–82.
17. López-Rubio S, Chacon-Camacho OF, Matsui R, Guadarrama-Vallejo D, Astiazarán MC, Zenteno JC. Retinal phenotypic characterization of patients with ABCA4 retinopathy due to the homozygous p.Ala1773Val mutation. *Mol Vis*. 2018;24:105–14.
18. Fujinami K, Zernant J, Chana RK, Wright GA, Tsunoda K, Ozawa Y, et al. Clinical and molecular characteristics of childhood-onset stargardt disease. *Ophthalmology*. 2015;122:326–34.
19. Fujinami K, Lois N, Mukherjee R, McBain VA, Tsunoda K, Tsubota K, et al. A longitudinal study of Stargardt disease: Quantitative assessment of fundus autofluorescence, progression, and genotype correlations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:8181–90.
20. Fujinami K, Lois N, Davidson AE, Mackay DS, Hogg CR, Stone EM, et al. A longitudinal study of Stargardt disease: Clinical and electrophysiologic assessment, progression, and genotype correlations. *Am J Ophthalmol*. 2013;155.
21. Liu X, Meng X, Yang L, Long Y, Fujinami-Yokokawa Y, Ren J, et al. Clinical and genetic characteristics of Stargardt disease in a large Western China cohort: Report 1. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2020;184:694–707.
22. Zenteno JC, García-Montaña LA, Cruz-Aguilar M, Ronquillo J, Rodas-Serrano A, Aguilar-Castul L, et al. Extensive genic and allelic heterogeneity underlying inherited retinal dystrophies in Mexican patients molecularly analyzed by next-generation sequencing. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8, <http://dx.doi.org/10.1002/mgg3.1044>.
23. Birtel J, Eisenberger T, Gliem M, Müller PL, Herrmann P, Betz C, et al. Clinical and genetic characteristics of 251 consecutive patients with macular and cone/cone-rod dystrophy. *Sci Rep*. 2018;8:4824.
24. Ben Yosef T, Banin E, Chervinsky E, Shalev SA, Leibu R, Mezer E, et al. Genetic causes of inherited retinal diseases among Israeli Jews of Ethiopian ancestry. *Mol Vis*. 2023;29:1–12.
25. Biswas P, Duncan JL, Maranhao B, Kozak I, Branham K, Gabriel L, et al. Genetic analysis of 10 pedigrees with inherited retinal degeneration by exome sequencing and phenotype-genotype association. *Physiol Genomics*. 2017;49:216–29.
26. Zhu Q, Rui X, Li Y, You Y, Sheng XL, Lei B. Identification of Four Novel Variants and Determination of Genotype–Phenotype Correlations for ABCA4 Variants Associated With Inherited Retinal Degenerations. *Front Cell Dev Biol*. 2021;1:9.