

MALATTIA DI STARGARDT

Aldo VAGGE, Carmen BURTOLO

DEFINIZIONE: La sindrome di Stargardt è una distrofia maculare ereditaria ad esordio giovanile¹⁻⁷. La patologia è caratterizzata da una progressiva atrofia bilaterale dell'epitelio pigmentato retinico (EPR) maculare e del neuro epitelio associata frequentemente alla comparsa di multiple macchie bianco-giallastre ("fleks") rotonde o pisciformi distribuite intorno alla macula^{8,9}.

EPIDEMIOLOGIA: Tale patologia è la forma più comune di distrofia maculare ereditaria¹⁰ con una prevalenza di circa 1:8000-10.000. Uomini e donne sono egualmente colpiti.

EZIOPATOGENESI: La patologia ha una eziologia genetica a trasmissione generalmente autosomica recessiva (occasionalmente autosomica dominante) dovuta alla mutazione del gene ABCR, localizzato sul braccio corto del cromosoma 1 (1p21-p13)^{11,12}. Si tratta di un gene della famiglia ABC (ATP-binding transporter gene) che codifica per una proteina trans membrana implicata nel trasporto energia dipendente di diversi substrati attraverso le membrane cellulari. ABCR, nello specifico, è localizzato nei dischi dei segmenti esterni dei bastoncelli ed è deputato al trasporto dei retinoidi dai fotorecettori all'EPR¹³⁻¹⁷. L'alterazione di questo trasporto determina un maggiore accumulo, a livello dell'EPR, di lipofuscina fluorescente A2E (N-retinilidene-AT-retinil-etanolamina)¹⁸ che si pensa possa essere dannosa per l'EPR con secondaria degenerazione dei fotorecettori¹⁹. Le mutazioni che interessano il gene ABCR possono essere estremamente variabili, confermando l'ampia eterogeneità allelica di questo gene, probabilmente dovuta al vasto numero di esoni che favorisce riarrangiamenti del DNA^{20,21}. La maggior parte delle mutazioni riportate fino ad oggi sono, comunque, mutazioni casuali a livello di posizioni di aminoacidi conservate. Esiste un'altra localizzazione cromosomica, la 6q11-q15, che corrisponde al gene ELOVL4, specifico dei fotorecettori: tale gene è implicato in modo preponderante, in quelle rare forme di malattia di Stargardt a trasmissione autosomica dominante^{22,23}. Si ipotizza comunque che tra le forme recessive e dominanti ci possa essere un percorso genetico comune²⁴.

SINTOMI: la malattia si manifesta nella prima o nella seconda decade di vita con un calo della visione centrale bilaterale e graduale, che può essere nelle fasi iniziali sproporzionato rispetto alle alterazioni maculari, al punto che talvolta il soggetto viene sospettato di simulazione. L'acuità visiva generalmente si riduce gradualmente fino a valori di 20/200^{25,27}.

SEGNI: i segni clinici della sindrome di Stargardt possono essere molto variabili, possiamo infatti avere:

- Un fundus relativamente normale eccetto che un EPR molto pigmentato;
- Piccoli depositi gialli o bianco-gialli, a livello dell'EPR, generalmente pisciformi;
- Degenerazione maculare atrofica: può avere un aspetto ad "occhio di bue" come risultato di una atrofia dell'EPR che circonda un core centrale di EPR normale, un aspetto a "ferro battuto", accumuli di pigmento o marcata atrofia a carta geografica;

Alcuni studi hanno cercato di stabilire una correlazione tra tipo di mutazione e fenotipo clinico²⁸.

La fluorangiografia (FA) è di estrema importanza per diagnosticare la malattia di Stargardt e può presentare una tipica triade: maculopatia ad occhio di bue, fondo flavimaculato e “silenzio coroideale” (o “fundus di mezzanotte”). Quest’ultimo segno è espressione di una rarefazione della visibilità della vascolarizzazione coroideale creata da un effetto maschera dovuta all’accumulo diffuso di lipofuscina nell’epitelio pigmentato. Il “silenzio coroideale” si associa ad una iperfluorescenza dei vasi retinici e delle loro ramificazioni: tale aspetto è quasi patognomnico²⁹⁻³².

L’elettroretinografia (ERG) è molto spesso normale nelle fasi iniziali della malattia, ma può diventare anormale tardivamente durante la malattia. Può comunque assumere una notevole importanza nella diagnosi differenziale. L’ERG con modalità flicker si dimostra più sensibile nel rivelare minime anomalie elettroretinografiche nella malattia di Stargardt³⁰.

L’elettrooculogramma (EOG) è generalmente normale. Il Campo visivo nella porzione centrale può presentare difetti assoluti centrali.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- Fundus albipuntato: chiazze piccole, diffuse, bianche, molto prominenti in media periferia e raramente presenti nell’area foveale; cecità notturna congenita non progressiva; assenza di degenerazione atrofica maculare o di alterazioni pigmentarie. L’acuità visiva e il campo visivo rimangono normali.
- Retinite puntata albescente: clinicamente simile al fundus albipuntato, ma l’acuità visiva, il campo visivo e la cecità notturna peggiorano progressivamente. Si sviluppa un ERG marcatamente anormale.
- Drusen: piccoli spot giallo-bianchi profondamente alla retina, talvolta calcificati, che generalmente si sviluppano più avanti con l’età. La FA aiuta nella diagnosi.
- Distrofia dei coni o dei coni o bastoncelli: si può avere una macula ad “occhio di bue”, ma avere un significativo deficit della visione dei colori e un caratteristico ERG.
- Malattia di Batten e sindrome di Spielmeyer-Vogt: possono avere una maculopatia a “occhio di bue”, una malattia da accumulo lisosomiale autosomica recessiva, una demenza progressiva, attacchi convulsivi; possono presentare un grado variabile di atrofia ottica, attenuazione della vascolarizzazione retinica e alterazione dell’EPR periferico. Mostrano caratteristiche inclusioni curvilinee o a impronta digitale alla microscopia elettronica del sangue periferico o alla biopsia congiuntivale.
- Maculopatia da cloroquina e idrossiclوروquina: storia di uso di questi farmaci, dose dipendente.

WORK-UP

1. Anamnesi: determinare età di insorgenza, assunzione di farmaci, storia familiare.
2. Analisi del Fundus
3. Fluorangiografia
4. ERG o EOG
5. Esame del campo visivo

TRATTAMENTO

Nessun trattamento è di beneficio, i pazienti possono trovare giovamento con ausili per ipovedenti.

La bibliografia è riportata all’indirizzo web www.otticafisiopatologica.it