

REVISTA DE LA FACULTAD

DE CIENCIAS MÉDICAS

UNIVERSIDAD DE CUENCA

VOLUMEN 32

NÚMERO 3

DICIEMBRE 2014

Fecha de Recepción: 02/12/2013

Fecha de Aprobación: 08/01/2015

CASO CLÍNICO

Clinical case

ENFERMEDAD DE STARGARDT O DEGENERACIÓN MACULAR DE STARGARDT.

Md. Mónica Fabiola Córdova López

Médico Residente del Hospital del Río

CONFLICTO DE INTERESES

No existe conflicto de intereses

RESUMEN

ANTECEDENTES

La degeneración macular de Stargardt es considerada una enfermedad rara pues se presenta un caso por cada 10.000 personas (1).

Es de transmisión hereditaria de un patrón autosómico recesivo. Está provocada por una mutación del gen ABCA4, que tiene una función transportadora a través de la membrana de las células fotorreceptoras. Hay 558 mutaciones diferentes que pueden originar el mal (2).

La enfermedad Stargardt y Fundusflavimaculatus son la misma enfermedad, siendo el segundo, un estado más avanzado de almacenamiento de lipofusina (3).

CASO CLÍNICO

Paciente de 16 años de edad acude a consulta de medicina preventiva refiriendo presentar disminución de agudeza visual, antecedentes de miopía y astigmatismo con debida corrección de error refractivo. Actualmente presenta disminución de agudeza visual más notoria en zona central, usando así su visión periférica. Agudeza visual: 20/100. Campimetría: hay escotomas. Angiofluorografía: muestra una coroides oscura por depósitos de lipofusina del epitelio pigmentario de la retina dando como resultado la enfermedad de Stargardt.

DeCS: Degeneración macular, fondo de ojo, Coroides, Anomalías del Ojo, Stargardt.

ABSTRACT

BACKGROUND

The Stargardt Macular degeneration is considered a rare disease; one case per 10,000 people is presented. (1)

It is Inheritance and it is given an autosomal recessive pattern. It is caused by a mutation of ABCA4 gene, which has a transport function through the membrane of the photoreceptor cells. There are 558 different mutations that can cause it. (2)

The Stargardt disease and fundusflavimaculatus are the same disease, the second is a more advanced state of lipofuscin storage. (3)

CASE REPORT

A 16 years old patient attends to the preventive health referring to have a decreased visual acuity, history of myopia and astigmatism with refractive error correction. Currently has more noticeable decrease in central visual acuity, so using your peripheral vision. Visual acuity 20/100 Campimetry: there is noscotoma, angiofluorografia: it displays a dark choroid by deposits of lipofuscin of the pigment epithelium of the retina which results the Stargardt disease.

Keys Word: Macular Degeneration, Fundus Oculi, Choroid, Eye Abnormalities

INTRODUCCION

En 1909, Stargardt describió por primera vez una enfermedad de herencia autosómica recesiva que presentaba atrofia macular asociada con manchas pequeñas amarillentas profundas. En 1965, Franceschetti describió un cuadro similar en el que las manchas amarillentas se extendían hacia la retina periférica, al que denominó FundusFlavimaculatus.

Actualmente Fundusflavimaculatus (FF) y enfermedad de Stargardt se da en pacientes que de forma precoz en su vida desarrollan un fondo oscuro o de color bronce que típicamente se presenta en la angiografía lo que se conoce con el nombre de "silencio coroideo". Para que aparezca la enfermedad hay que tener los dos genes anómalos lo cual puede darse por azar ya que hasta un 2% de la población tiene mutaciones en este gen (5).

PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

Paciente de 16 años de edad de sexo femenino, estudiante de secundaria que acude a consulta de medicina preventiva refiriendo presentar disminución de agudeza visual central, observa mucho más claro con la periferia de su visión; diplopía además de cefaleas de leve intensidad holocraneana con frecuencia de dos ocasiones por mes que cede con analgésicos. Al momento de la consulta refiere tener ya antecedentes de miopía y astigmatismo con corrección de error refractario desde hace 5 años, sin embargo, actualmente dicha corrección con anteojos no resuelve el estado de disminución de la agudeza visual central desde hace unos meses sin causa aparente. Paciente refiere tener disminución de agudeza visual más notoria en zona interna como un destello de luz que dificultaba la visión central de los objetos.

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS PERSONALES

Miopía y astigmatismo a la edad de 11 años. Hiperqueratosis desde su nacimiento. Fractura de tallo verde de radio derecho hace 5 años. Bronquitis a los cinco años de edad con tratamiento.

HÁBITOS

No fuma, no ingiere alcohol, no tiene exposición a químicos ni radiaciones. No toma psicotrópicos.

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS FAMILIARES

Padre hipertenso hace 5 años con tratamiento y controles. Madre migrañosa hace 20 años con medicación y controles. Hermanos paternos hipertensos con tratamiento adecuado. Abuela paterna fallece con lupus. Abuelo materno fallece con cáncer gástrico.

EXAMEN FÍSICO

Apariencia general: Buena. Actividad psicomotora: conservada. Piel: normo-elástica normo-térmica. Cabeza: normocefálica. Ojos: isocóricos. Nariz: fosas nasales permeables. Boca: mucosas orales húmedas. Cuello: sin adenopatías, simétrico. Tórax: simétrico, a la auscultación murmullo vesicular conservado, percusión: claro pulmonar. Elasticidad y expansibilidad conservado, ruidos cardíacos sincrónicos con el pulso, tono e intensidad normal, no se escucha soplos. Abdomen: globuloso no doloroso a la palpación, ruidos hidroaéreos presentes. Extremidades: sin alteración. Examen neurológico: vigil orientada en tiempo, espacio y persona; disminución de reflejo de acomodación, leve reactiva

a la luz, se encontró una agudeza visual (AV) de cuenta dedos (CD) a 2m en ambos ojos y una capacidad visual (CV) con estenopéico de CD 20/200 en OD y 20/280 en OI (14).

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

- Agudeza visual: 20/100
- Campimetría: existencia de escotomas (Figura No. 1).

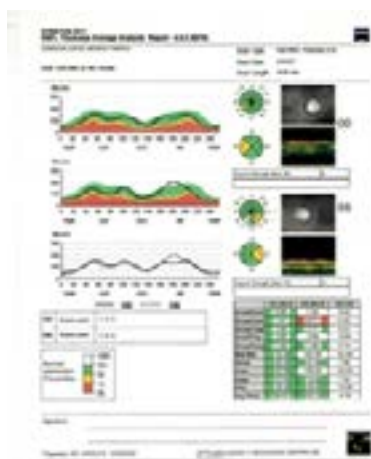


Figura No. 1: Campimetría de paciente con enfermedad de Stargardt, se aprecia disminución de agudeza visual central.

- Electrorretinografía y electrooculograma: patrones variables normales (Figura No. 2)
- Potenciales evocados

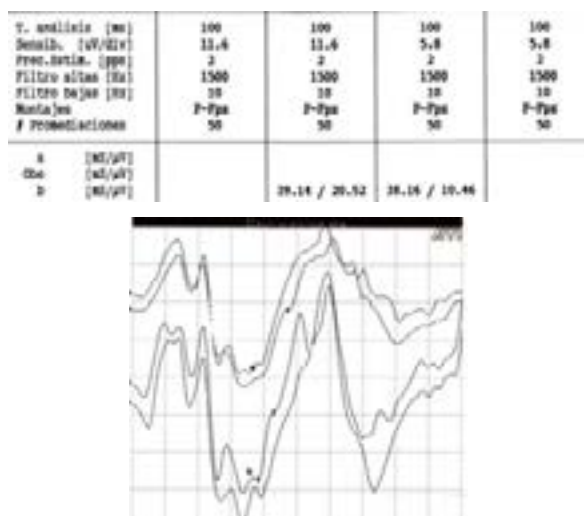


Figura No. 2: Electrorretinograma; estimulación con flash, registrando la respuesta con electrodos cortical y parpebral. Se obtuvo respuesta retiniana simétrica, con características normales. Electrorretinograma normal bilateral.

Potenciales evocados: indemnidad de la vía visual prequiasmática bilateral; al estimular el ojo izquierdo existió un leve retraso en el registro en corteza occipital derecha. No significativa.

Angiografía con fluoresceína: muestra unas coroides oscuras debido a depósitos de lipofusina dentro del epitelio pigmentario de la retina e hiperfluorescencia macular debido al efecto ventana (Figura No. 3, 4 y 5).

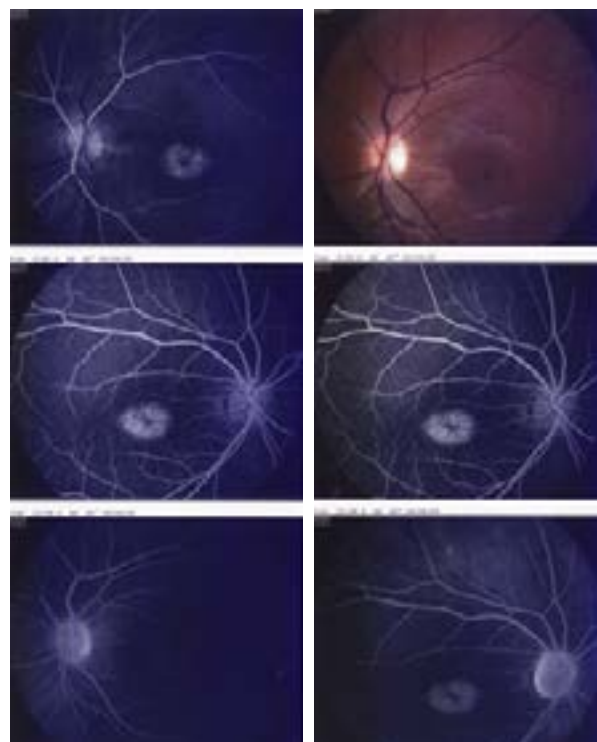
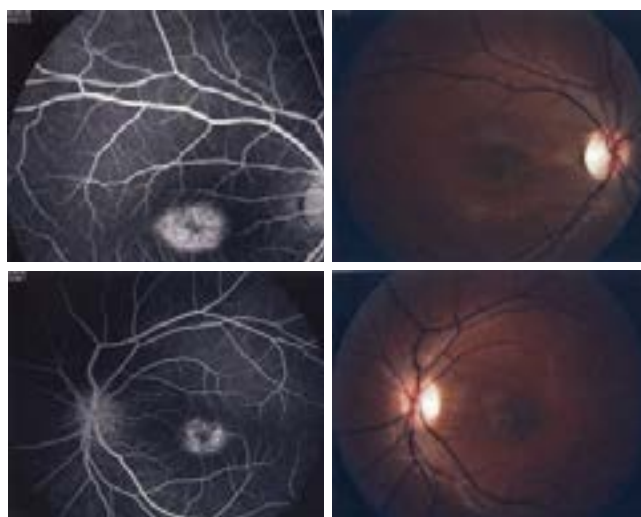


Figura No. 3: Angiografía con fluorescencia, se puede observar la degeneración macular o silencio coroideo, también se observa la conversión de las ramas vasculares en un solo eje donde saldrá el nervio óptico.



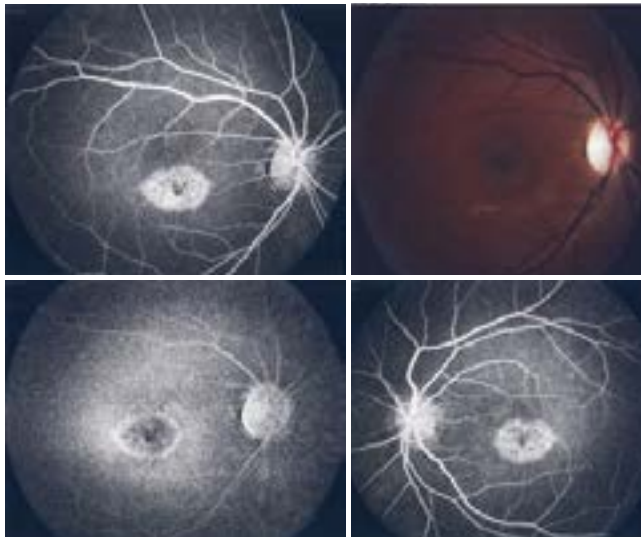


Figura No. 4. Angiografía por fluorescencia desde el año 2008 al 2010



Ojo derecho



Ojo izquierdo

Figura No. 5. Angiografía por fluorescencia tomada en el 2012.

- Tomografía de coherencia óptica (TCO) (Figura No. 6) CARACTERÍSTICAS DE LA IMA-

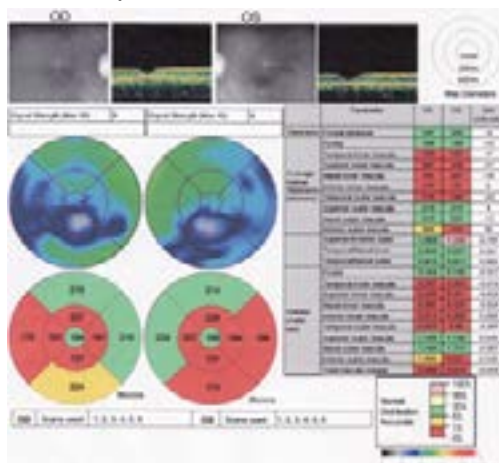


Figura No. 6: TCO, aquí se observa de color rojo la disminución de porcentaje de agudeza visual y la fovea que se forma en la mácula por la muerte de los conos.

GEN CON STARGARDT EN FONDO DE OJO

- Mácula bermellón por epitelio pigmentario retiniano muy pigmentado.
- Lo más característico son manchas rojo-amarillentas (flecks) por acumulación de lipofucsina a nivel del epitelio pigmentario retinal (EPR) que varían en forma, tamaño y distribución.
- Signos: La fovea puede ser normal o tener un moteado inespecífico; la atrofia geográfica puede tener una configuración en ojo de buey; la lesión foveal ovalada tiene un aspecto de "baba de caracol" o "bronce golpeado" en algunos casos rodeada de puntos blanco-amarillo.

DISCUSIÓN

Un gran número de enfermedades oculares que afectan primariamente o exclusivamente las capas externas de la retina también se encuentran asociadas con cambios atróficos a nivel de la capa de fibras nerviosas. Algunos ejemplos son las distrofias cono-bastón, la distrofia macular viteliforme bastón-cono, la enfermedad de Stargardt y fondo flavimaculatus, la distrofia macular viteliforme y la amaurosis congénita de Leber. En estos pacientes se pueden observar defectos estriados oscuros separados por áreas de aspecto gris traslúcido (capa de fibras nerviosas normales) en zonas adyacentes a las arcadas temporales; otro hallazgo es la pérdida de detalles de la capa de fibras en el haz papilomacular. En general estos defectos guardan una buena correlación con la severidad de la enfermedad. Estos hallazgos se presentan muy frecuentemente si se buscan intencionalmente; sin embargo, puede ser difícil detectarlos si se encuentran sobre un fondo con cambios atróficos o pigmentarios generalizados.

Se han realizado también otros estudios en modelos en monos, donde se demostró

que lesiones de la retina periférica producen degeneración de las fibras nerviosas en la periferia del nervio óptico. Acerca de la patogenia de estos cambios, se plantea la posibilidad de que exista degeneración transináptica retrógrada por afectación de los axones de las células ganglionares pudiendo demostrar estos cambios mediante una respuesta anormal en el electroretinograma por patrones (14).

Se concluyó el diagnóstico final de enfermedad de Stargardt con fondo flavimaculatus y degeneración secundaria de la capa de fibras nerviosas. En estos pacientes se pueden observar defectos estriados oscuros separados por áreas de aspecto gris traslúcido (capa de fibras nerviosas normales) en zonas adyacentes a las arcadas temporales; otro hallazgo es la pérdida de detalles de la capa de fibras en el haz papilomacular (6).

Acerca de la patogenia de estos cambios se plantea la posibilidad de que exista degeneración transináptica retrógrada por afectación de los axones de las células ganglionares pudiendo demostrar estos cambios mediante una respuesta anormal en la electroretinografía.

La mutación del gen ABCA4 se transmite sólo cuando ambos padres poseen este gen malformado, pero eso no significa que los padres tengan Stargardt, pues este gen está presente en los portadores como una copia "mala" o defectuosa (1).

El proceso de transferencia de genes es el siguiente: cada padre tiene dos copias del ABCA4, cada padre va a aportar una copia a su hijo, lo que quiere decir que pueden transmitir el gen malo o el bueno. Si ambos padres dan el gen bueno, su hijo nacerá sin Stargardt y sin heredar la enfermedad a sus hijos. Si la madre aporta el gen bueno y el padre el malo, o si la madre aporta el gen malo y el padre el bueno, el hijo nacerá portador. Si ambos padres

dan el gen malo, su hijo tendrá Stargardt. Por eso se dice que las probabilidades de tener Stargardt cuando ambos padres son portadores es de un 25% contra un 75% de no estar enfermo y sólo un 25% de romper con la cadena hereditaria (7) (Figura No. 7).

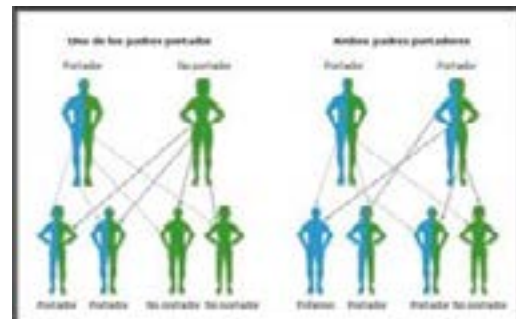


Figura No. 7: Descendencia hereditaria del gen ABCA4 mutado de padres a hijos.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Stargardt es la forma hereditaria más común de degeneración macular infantil, pero la más rara dentro de las patologías oculares en el mundo ya que la tasa de prevalencia es de un caso por cada 10.000 habitantes (8).

Su prevalencia es desconocida, aunque tras la caracterización inicial de este síndrome en 1935, se han descrito unos 50 pacientes hasta el 2011 (9).

La distrofia macular de Stargardt es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva producida por mutaciones en el gen ABCA4. Es la segunda enfermedad retiniana hereditaria tras la retinosis pigmentaria (10).

Los estudios están basados en la población general, urbana. A principios de la década de los noventa se realizaron grandes estudios en sujetos de raza blanca de distintos continentes, en donde las tasas de porcentaje de degeneración macular eran del 75-85%. El análisis combinado de estos trabajos permitió avanzar en el estudio de la degeneración macular y sus factores de riesgo asociados, y mostró una prevalen-

cia combinada del 1,9% en personas > 55 años. Respecto a la prevalencia de las distintas formas de degeneración macular, se ha observado una variabilidad sustancial entre los distintos estudios. Incluidas las fases tempranas, el predominio es de formas atróficas o secas, pero si se considera únicamente las fases tardías (11).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas más comunes de esta enfermedad son: visión borrosa, escotomas, son muy sensibles a la luz.

La mayoría de estos pacientes experimentan pérdida visual en las dos primeras décadas de la vida, éste es un grupo heterogéneo de enfermedades, y en algunos pacientes la enfermedad se hace sintomática en periodos medios de la vida o incluso más tarde con pérdida de la visión central por pérdida funcional de los conos.

DIAGNÓSTICO

Para la detección de la enfermedad de Stargardt hay varios métodos: 1) Por la clínica del paciente al no poder observar la zona central; 2) También se puede detectar con un oftalmoscopio, la zona central de la retina y, 3) Si el procedimiento anterior no es suficiente, se realizará una angiografía y tomografía de coherencia óptica (TCO). La tomografía de coherencia óptica es una herramienta sofisticada y precisa que detecta los vasos sanguíneos anormales (12) (Figura No. 8).



Figura No. 8. Visión de un paciente con Stargardt, pérdida la agudeza visual central.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Se puede realizar el diagnóstico diferencial con las siguientes enfermedades:

Retinopatía diabética: se da por una microangiopatía que cursa con destrucción microvascular y extravasación.

Trombosis venosa: segunda enfermedad retiniana más común.

Neovascularización coroidea por maculopatía miópica: en paciente con diagnóstico de miopía magna, el cual causa en zonas atrófica neoformación de vasos (15). Distrofia macular anular benigna se asocia a la aparición de neovascularización coroidea que comprometa de forma importante la agudeza visual (16).

TRATAMIENTO

El tratamiento para este tipo de degeneración no ha sido encontrada aun pero hay diferentes métodos para mejorar el estilo de vida de los pacientes que la padecen (13).

En fase de experimentación:

- Terapia génica: reemplazo del gen a través de la infección con un vector viral portador del gen ABCA4 normal.
- Trasplante de células pigmentarias a partir de células madre embrionarias
- Trasplante de retina a partir de copias embrionarias generadas in vitro
- Chips robóticos Argus II.

TERAPIA FARMACÉUTICA

La fenretinida (N-4-hidroxifenilretinamida o HPR) está ya en fase II de ensayos clínicos, llevados a cabo por la compañía biofarmacéutica especialista en oftalmología

Sirion Terapéuticas (en Florida), en pacientes con degeneración macular asociada a la edad. A diferencia de los isoprenoides anteriores, su mecanismo de acción es indirecto: actúa disminuyendo los niveles de retinol (vitamina A) en el suero.

La isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico) es un derivado de la vitamina A comercializado bajo el nombre de Accutane o Roaccután, que se ha utilizado para tratar pacientes con acné severo y que, a raíz de trabajos publicados en 2003, resultó muy prometedor para el tratamiento del Stargardt (9). Sin embargo, las dosis efectivas en ratones knock-out a la hora de bloquear la acumulación de lipofucsina son demasiado elevadas (tóxicas) como para aplicarlas a personas: equivaldrían a una dosis 20 veces superior a la utilizada para tratar el acné (2-3g diarios), por lo que nunca se ha ensayado en enfermos de Stargardt.

TERAPIA DE SUSTITUCIÓN CELULAR

Consiste en suministrar a la retina células madre que, una vez implantadas, se diferencien in situ en fotorreceptores y sustituyan estructural y funcionalmente a las células perdidas. Alternativamente, puede realizarse la diferenciación de células madre en el laboratorio (in vitro) y los fotorreceptores (o células precursoras de éstos) obtenidos, trasplantarlos intraocularmente. El gran problema con las células madre es que no son capaces de repoblar la retina de forma automática para sustituir a las neuronas muertas o dañadas. No sólo deben transformarse en fotorreceptores, sino también sobrevivir e integrarse en la retina, lo cual implica establecer conexiones sinápticas adecuadas y funcionar correctamente. Debemos "enseñarlas" a reconstruir el tejido perdido y sólo lentamente a lo largo de años de investigación vamos aprendiendo cómo hacerlo.

DISPOSITIVOS ELÉCTRICOS Y PROTÉSICOS

Se trata de un microtelescopio de precisión, del tamaño de un guisante, capaz de magnificar las imágenes (2,2-3,0X) y proyectarlas sobre un campo amplio de retina no degenerada. Se implanta en un solo ojo con la idea de proporcionar una mejor visión central en éste, mientras que el ojo no implantado se responsabilizaría de la visión periférica (lateral), que permite al sujeto moverse a su alrededor. Las fases II y III han concluido en 2006, con mejoras sustanciales de la visión cercana o lejana constatada en la gran mayoría de los más de 200 pacientes ensayados, al cabo de 1-2 años tras la implantación. El dispositivo ya se vende en Europa y se espera que esté aprobado oficialmente en los EEUU antes de que finalice este año (17).

AVANCES CIENTÍFICOS HACIA UNA POSIBLE TERAPIA DE LA ENFERMEDAD DE STARGARDT

En los últimos años se han realizado importantes avances experimentales en la investigación y desarrollo de nuevos tratamientos de la enfermedad de Stargardt, en los campos de la terapia farmacológica, génica y de sustitución celular, así como de los implantes retinianos artificiales, pero ninguno de estos métodos ha sido cien por ciento exacto para la enfermedad de Stargardt por lo que aún se mantiene en estudios.

EVOLUCIÓN

Paciente de 26 años, luego de diez años de evolución de su enfermedad, acude a consulta externa refiriendo presentar pérdida progresiva de la visión central, fotofobia, nictalopia y dificultad para distinguir los colores. Por lo que se le realiza exploración. La agudeza visual no ha mejora-

do, con medición con dedos a un metro, lo cual no dio buen resultado. En el fondo de ojo se observa aumento en la extensión de la lesión macular con algunas áreas de atrofia y un aspecto de "bronce golpeado", con una papila de coloración pálida y zonas con defecto de la capa de fibras nerviosas (14).

PRONÓSTICO

Los hallazgos fundoscópicos y la pérdida visual generalmente son simétricos en ambos ojos, aunque ocasionalmente uno de los dos ojos puede estar más afectado.

En cuanto al pronóstico visual, en un estudio observacional hecho en 95 pacientes con FF o Stargardt, se ha visto que a los 19 años las probabilidades de mantener una agudeza visual $> 20/40$ en al menos un ojo son del 52%, del 32% a los 29 años y del 22% a los 39 años. Una vez que la Agudeza Visual ha alcanzado este nivel de $20/40$ (0,5), tiende a disminuir rápidamente y se estabilizará en $20/200$ (0,1). Las posibilidades de encontrar cambios en el ERG son mayores también en pacientes con FF y signos y síntomas de Distrofia de Conos y Bastones. Por ello, los estudios electrofisiológicos van a tener valor pronóstico, sobre todo en pacientes jóvenes en los que las lesiones amarillentas son todavía mínimas. La realización de técnicas de rehabilitación visual y el uso de ayudas visuales en este grupo de pacientes suelen ser un éxito. Es especialmente importante recomendar la utilización de filtros Corning, ya que además de mejorar la adaptación a la oscuridad de estos pacientes, podrían disminuir la acumulación de material anómalo que produce, enlenteciendo de la progresión de la enfermedad (5).

Como tratamiento adyuvante se recomienda ingerir dosis diaria de luteína 20mg a 45mg, omega 3, contraindicado los betacarotenos ni vitamina A ya que se acumulan en la mácula, además de un buen estilo de vida y evitar los hábitos del alcohol y tabaco.

CONCLUSIÓN

La mayoría de las distrofias maculares presentan datos clínicos muy semejantes; sin embargo, su curso y pronóstico pueden ser muy diferentes. Por esta razón es de suma importancia conocer las características clínicas, epidemiológicas, y las diferentes pruebas diagnósticas que nos ayudan a confirmar un diagnóstico clínico para poder dar al paciente un adecuado consejo genético y pronóstico de su condición. Por último se hace énfasis en que en casos en donde se observan cambios a nivel de la capa de fibras nerviosas que no se pueden explicar o justificar por la presencia de patología del nervio óptico, y en donde la retina pareciera tener un aspecto normal, hay que evaluar al paciente descartando la posibilidad de que presente una enfermedad de las capas externas de la retina (14).

La enfermedad de Stargardt es una de las enfermedades oftalmológicas más raras afectando más en la infancia y adolescencia, la angiofluoresceinografía da características de un fondo de ojo color bronce y silencio coroideo. La mayoría de las distrofias maculares presentan datos clínicos importantes (4).

BIBLIOGRAFÍA

1. LOED Salud, enfermedad de Stargardt, disponible en: <http://www.loedsalud.com/publico/articulos/nota/132>
2. Wikipedia, Enfermedad de Stargardt, Orphanet: Stargarddisease Consultado el 3 de abril de 2013, disponible en: http://es.wikipedia.org/wiki/Enfermedad_de_Stargar_t actualizada el 1 jun 2013
3. Dra. Coco Martín. Oftalmóloga del Instituto de Oftalmobiología Aplicada (IOBA), Enfermedad de Stargardt o Fundusflavimaculatus. Disponible en: <http://retinosis.org/pdf/medicina/stargardt04.pdf>
4. Medigraphic, Degeneración Macular, <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?ldrevista=87&ldarticulo=17591&ldpublicacion=1796> consultado el 12 de septiembre del 2013
5. Instituto de Oftalmología Aplicada. Europa. Enfermedad de Stargardt o Fundus Flavimaculatus. Disponible en: <http://retinosis.org/pdf/medicina/stargardt04.pdf>
6. Medigraphic, Enfermedad de Stargardt, disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexoft/rmo-2008/rmo083i.pdf> actualizado en 2012
7. Campaña K. ABCA4 GEN. Disponible en http://www.retinanavarra.org/index.php?option=com_content&view=article&id=69&Itemid=38&lang=eS actualizado el 21 de septiembre del 2013
8. Salud para todos. Enfermedad de Stargardt, genética, tratamiento, pronóstico e investigación de nuevos casos. Disponible en: <http://lasaludfamiliar.com/caja-de-cerebro/conocimiento-11028.html>
9. EROGR Enfermedades raras: generales y no clasificadas. Disponible en: http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:dnCloHDfmlsJ:www.orphanet/consor4.01/www/cgi-bin/OC_Exp.php%3FInq%3DES%26Expert%3D1573+&c-d=1&hl=es&ct=clnk&gl=ec
10. Ciclopedya Net, Síndrome de Stargardt. Disponible en: <http://www.baja-vision.org/bagosto11/articulo.asp?id=86> actualizado en el 2009
11. Elsevier, Degeneración macular o enfermedad de Stargardt. Disponible en. <http://zl.elsevier.es/es/revista/atencion-primaria-27/epidemiologia-degeneracion-macular-asociada-edad-situacion-esp%C3%B1a-13090016-formacion-continuada-2006>
12. Ojos sanos, ¿Qué es la degeneración macular relacionada con la edad? Disponible en: <http://www.geteyesmart.org/eyesmart/diseases-es/degeneracion-macular-relacionada-con-la-edad/diagnostico.cfm> actualizado en el 2010
13. Orphanet: Stargardt disease. Rosa María Coco Martín: Fundusflavimaculatus y enfermedad de Stargardt. Consultado el 3 de abril de 2013 www.stargardt.com.ar
14. Medigraphic: Enfermedad de Stargardt, disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexoft/rmo-2008/rmo083i.pdf> páginas 180 a la 183 actualizado 2013.
15. Slideshare: Diagnóstico diferencial de degeneración macular disponible en: <http://es.slideshare.net/zapatavictori/diagnostico-diferencial-de-la-degeneracion-macular> actualizado el 9 de octubre de 2012
16. Rafeconnect: Casos clínicos. Distrofia

macular disponible en: <http://www.ofthalmology.com/seo/archivos/maquetas/8/56FBB263-0F3B-3F68-0229-0000156CDC78/articulo.html> actualizado en el 2012

17. Rafeconnect Partnership of Eurois and Nordm. Enfermedad de Stargardt. Disponible en: <https://www.rareconnect.org/es/community/enfermedad-de-stargardt/article/enfermedad-de-stargardt> actualizado en el 2012