

5. Distrofias y degeneraciones retinianas

Distrofias hereditarias de retina y vítreo no sindrómicas

Distrofias hereditarias de retina sindrómicas

Bibliografía

5. Distrofias y degeneraciones retinianas

Retinal dystrophies and degenerations

J. Català Mora

Unitat de Distrofies Hereditàries de Retina. Hospital Sant Joan de Déu-Hospital Universitari Bellvitge. Barcelona. Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR). Redes Europeas de Referencia (ERN)-EYE.

Correspondencia:

Jaume Català Mora

E-mail: info@jaumecatala.com

Resumen

Las distrofias hereditarias de retina son un grupo heterogéneo de enfermedades causadas por mutaciones genéticas que provocan alteraciones en el vítreo, la retina y/o la coroides de forma más o menos simétrica y generalmente progresiva. En general, tienen una incidencia de 1 cada 3.000 pacientes y engloban más de 30 entidades clínicas diferentes. A pesar de su baja incidencia y de que figuran dentro de las enfermedades minoritarias, son la causa más frecuente de pérdida visual severa en la edad laboral en Europa y la primera causa de pérdida visual en niños.

Para establecer el diagnóstico, además de la anamnesis y la exploración clínica oftalmológica, se requieren exploraciones específicas, como las fotografías de fondo de ojo, la autofluorescencia de la retina, la tomografía de coherencia óptica o la angiografía, así como las pruebas electrofisiológicas.

Se han descrito más de 270 genes relacionados con distrofias hereditarias de retina: una misma entidad clínica puede estar provocada por mutaciones en diversos genes y, a la inversa, mutaciones en un mismo gen pueden ser responsables de diferentes enfermedades.

Finalmente, hasta un 30% de los casos se asocian a síndromes o enfermedades no oftalmológicas, como en el síndrome de Usher, que asocia sordera; la enfermedad de Bardet-Biedl, con polidactilia, retraso mental, obesidad e hipogonadismo; o el síndrome de Alström, asociado a sordera, obesidad, diabetes, retraso mental, alteraciones cardíacas, fallo renal, hepático y fibrosis pulmonar.

Palabras clave: Distrofias Hereditarias de Retina. Retinosis pigmentaria. Electrofisiología. Genética. Retina.

Resum

Les distròfies hereditàries de retina són un grup heterogeni de malalties causades per mutacions genètiques que provoquen alteracions al vitri, retina i/o coroides de forma més o menys simètrica i generalment progressiva. En global tenen una incidència d'1 cada 3.000 pacients i engloben més de 30 entitats clíniques diferents. Tot i la seva baixa incidència i, que s'engloben dins de les malalties minoritàries, són la causa més freqüent de pèrdua visual severa a l'edat laboral a Europa i la primera causa de pèrdua visual en nens.

Per establir el diagnòstic, a més de l'anamnesi i l'exploració clínica oftalmològica, es requereixen exploracions específiques com les fotografies de fons d'ull, l'autofluorescència de la retina, la tomografia de coherència òptica o l'angiografia, així com les proves electrofisiològiques.

S'han descrit més de 270 gens relacionats amb distròfies hereditàries de retina: una mateixa entitat clínica pot estar provocada per mutacions en diversos gens i, a la inversa, mutacions en un mateix gen poden ser responsables de diferents malalties.

Finalment, fins a un 30% dels casos s'associen a síndromes o malalties no oftalmològiques, com el síndrome de Usher, que associa sordesa; la malaltia de Bardet Biedl, amb polidactília, retard mental, obesitat i hipogonadisme o la síndrome d'Alström, associat a sordesa, obesitat, diabetis, retard mental, alteracions cardíacques, fallada renal, hepàtic i fibrosi pulmonar.

Paraules clau: Distròfies hereditàries de retina. Retinosi pigmentària. Electrofisiologia. Genètica. Retina.

Abstract

Hereditary retinal disorders are a heterogeneous group of maladies caused by genetic mutations that cause alterations to the vitreous, retina and/or choroid that are symmetrical and generally progressive. Overall, they have an incidence of 1 every 3,000 patients and encompass more than 30 different clinical entities. Even though their low incidence and that they are considered rare diseases, they are the most frequent cause of severe visual loss at working age in Europe and the first cause of visual loss in children.

In order to establish the diagnosis, in addition to the anamnesis and the ophthalmological clinical assessment, specific examinations are required, such as fundus photographs, retinal autofluorescence, optical coherence tomography or angiography, as well as electrophysiology.

More than 270 genes have been described as the cause of hereditary retinal disorders: a clinical entity may be caused by mutations in various genes and, mutations in one gene may be responsible for different maladies.

Finally, around 30% of the cases are associated with non-ophthalmic syndromes, such as Usher's syndrome, which is associated with deafness; Bardet Biedl's disease: polydactyly, mental retardation, obesity and hypogonadism or Alström syndrome, associated with deafness, obesity, diabetes, mental retardation, cardiac disorders, kidney failure, liver and lung fibrosis.

Key words: Hereditary disorders of the retina. Retinitis pigmentosa. Electrophysiology. Genetics. Retina.

Distrofias hereditarias de retina y vítreo no sindrómicas

Enfermedades de los bastones

Estacionarias

Ceguera nocturna estacionaria con fondo de ojo normal

La ceguera congénita estacionaria nocturna (CSNB) ligada al cromosoma X es un trastorno retiniano no progresivo caracterizado por disminución de la agudeza visual y pérdida de la visión nocturna, habitualmente se asocia a miopía.

Figura 1. Imágenes de un paciente con CSNB ligada al cromosoma X (gen *CACNAF1*). **A y B)** Retinografía en la que destaca el estafiloma posterior y una alteración del epitelio pigmentario secundario a miopía.

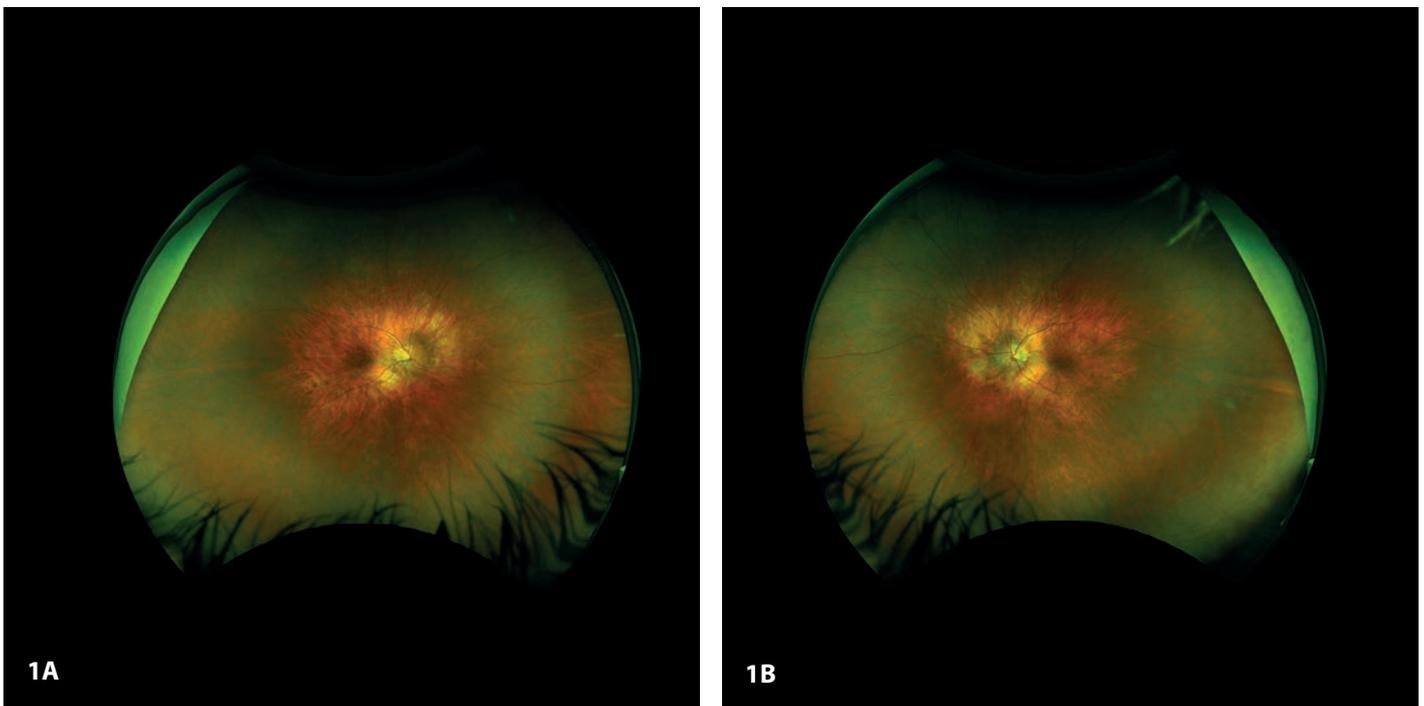
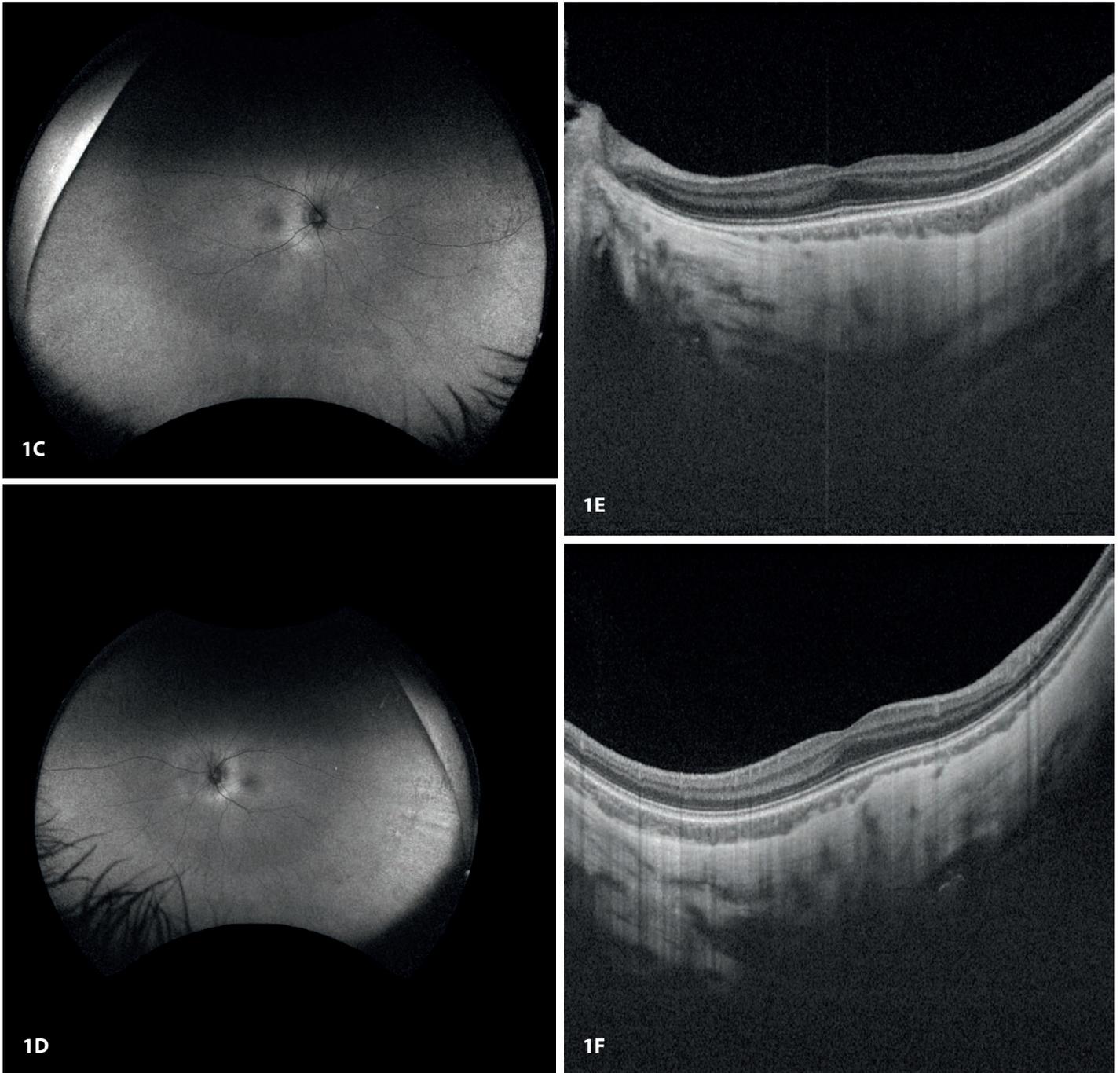


Figura 1. Imágenes de un paciente con CSNB ligada al cromosoma X (gen *CACNAF1*). **C y D)** En la autofluorescencia, no se observa un patrón específico. **E y F)** La OCT muestra un marcado adelgazamiento de la coroides, quizás secundario a miopía, con conservación de la estructura retiniana.



Ceguera nocturna estacionaria con fondo de ojo anormal

Bajo el término "ceguera nocturna estacionaria con fondo anormal" se engloban diferentes patologías como el *fundus albipunctatus*, la muy infrecuente enfermedad de Oguchi, etc.

Figura 2. Retinografías de un paciente con ceguera congénita estacionaria y fundus albipunctatus. **A y B)** Las imágenes del polo posterior no muestran alteraciones significativas. **C y D)** La OCT del polo posterior está dentro de la normalidad.

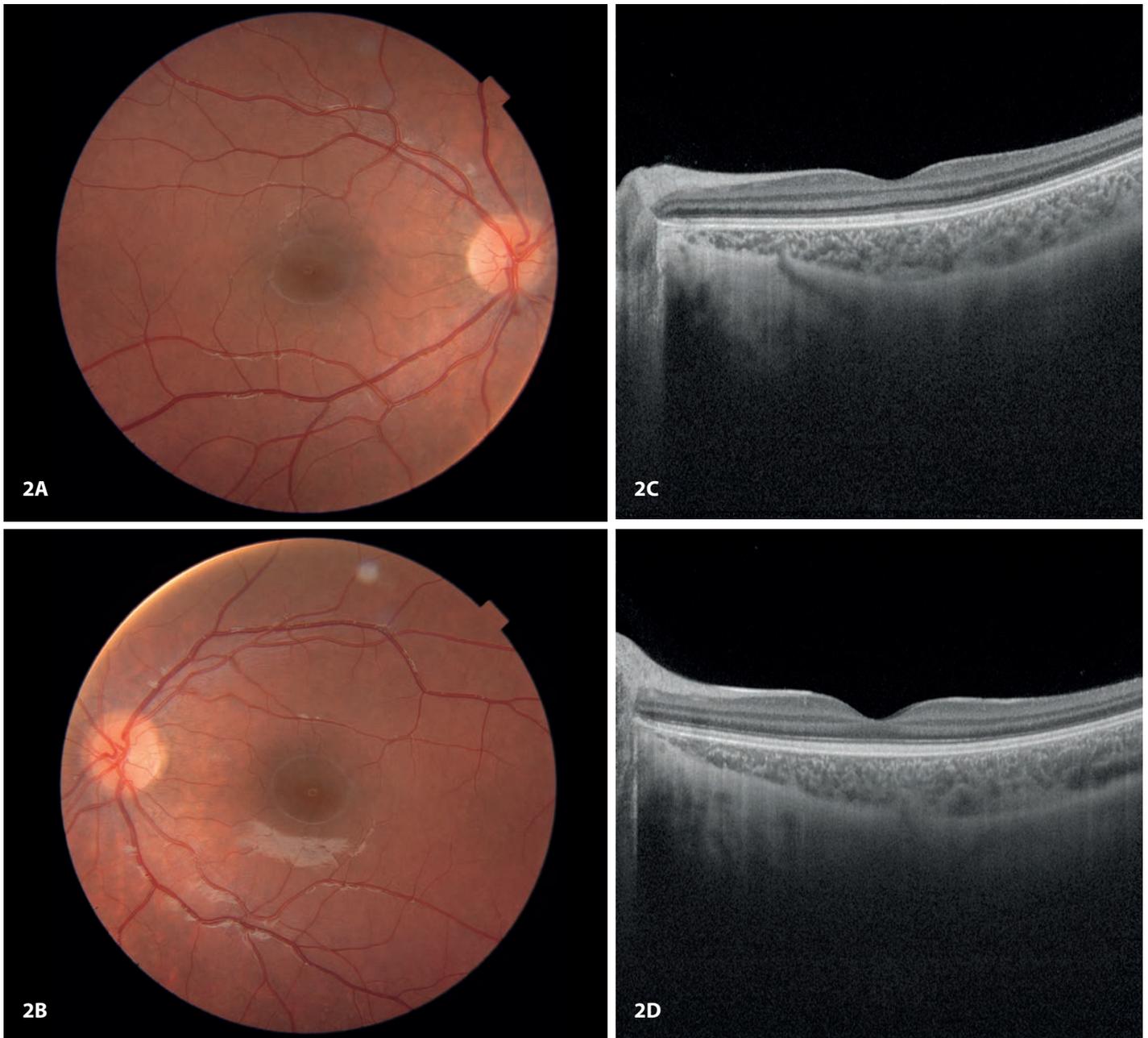


Figura 2. Retinografías de un paciente con ceguera congénita estacionaria y *fundus albipunctatus*. **E y F)** En las imágenes de campo amplio, se pueden observar los característicos puntos blancos en la periferia que respetan el área macular¹.



Progresivas

Retinosis pigmentaria y distrofias de bastones-conos

La retinosis pigmentaria es una de las distrofias hereditarias de retina más frecuentes. Se han descrito mutaciones en más de 160 genes distintos y todas las formas de herencia, aunque la más frecuente es autosómica recesiva. El cuadro clínico se caracteriza por nictalopía, pérdida concéntrica y progresiva del campo visual que acaba afectando a la visión central^{1,2}.

Figura 3. Paciente con retinosis pigmentaria autosómica dominante asociada a mutación del gen *RHO*. **A y B)** En la infancia, se puede manifestar en forma de nictalopía, y en el fondo de ojo, uno de los primeros signos es la esclerosis arteriolar; ya en la adolescencia se empiezan a detectar pigmentaciones lineales en media periferia y, en algunos casos, alteración del reflejo macular. **C-F)** En la autofluorescencia, se delimitan mejor los acúmulos de pigmento en media periferia y, algunos casos pueden presentar maculopatía “en ojo de buey” precoz. El edema macular quístico, y la pérdida de capas externas de la retina con respecto macular hasta fases tardías de la enfermedad, es característico de esta forma de retinosis pigmentaria.

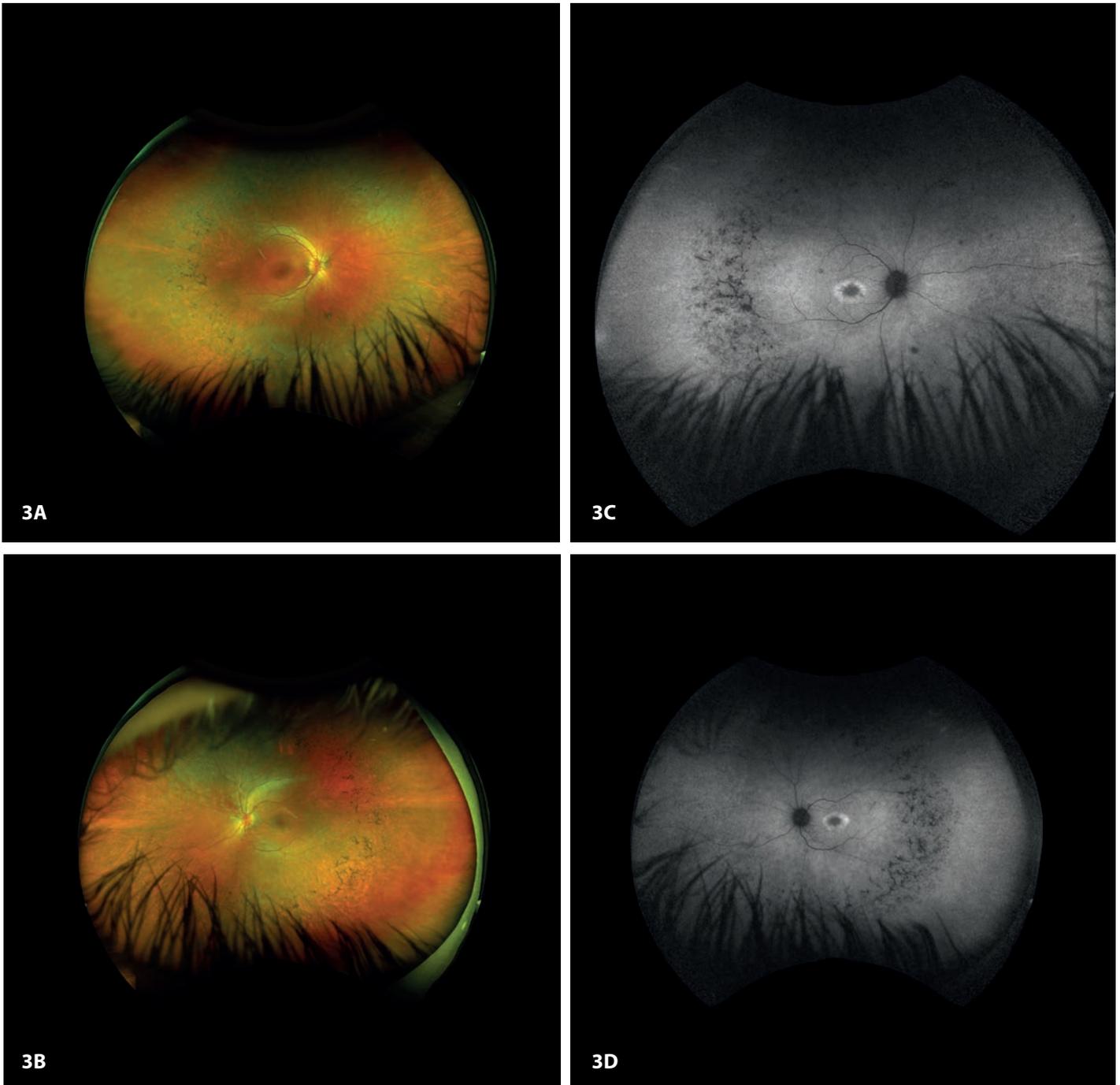


Figura 3. Paciente con retinosis pigmentaria autosómica dominante asociada a mutación del gen *RHO*. **C-F)** En la autofluorescencia, se delimitan mejor los acúmulos de pigmento en media periferia y, algunos casos pueden presentar maculopatía “en ojo de buey” precoz. El edema macular quístico, y la pérdida de capas externas de la retina con respecto macular hasta fases tardías de la enfermedad, es característico de esta forma de retinosis pigmentaria.

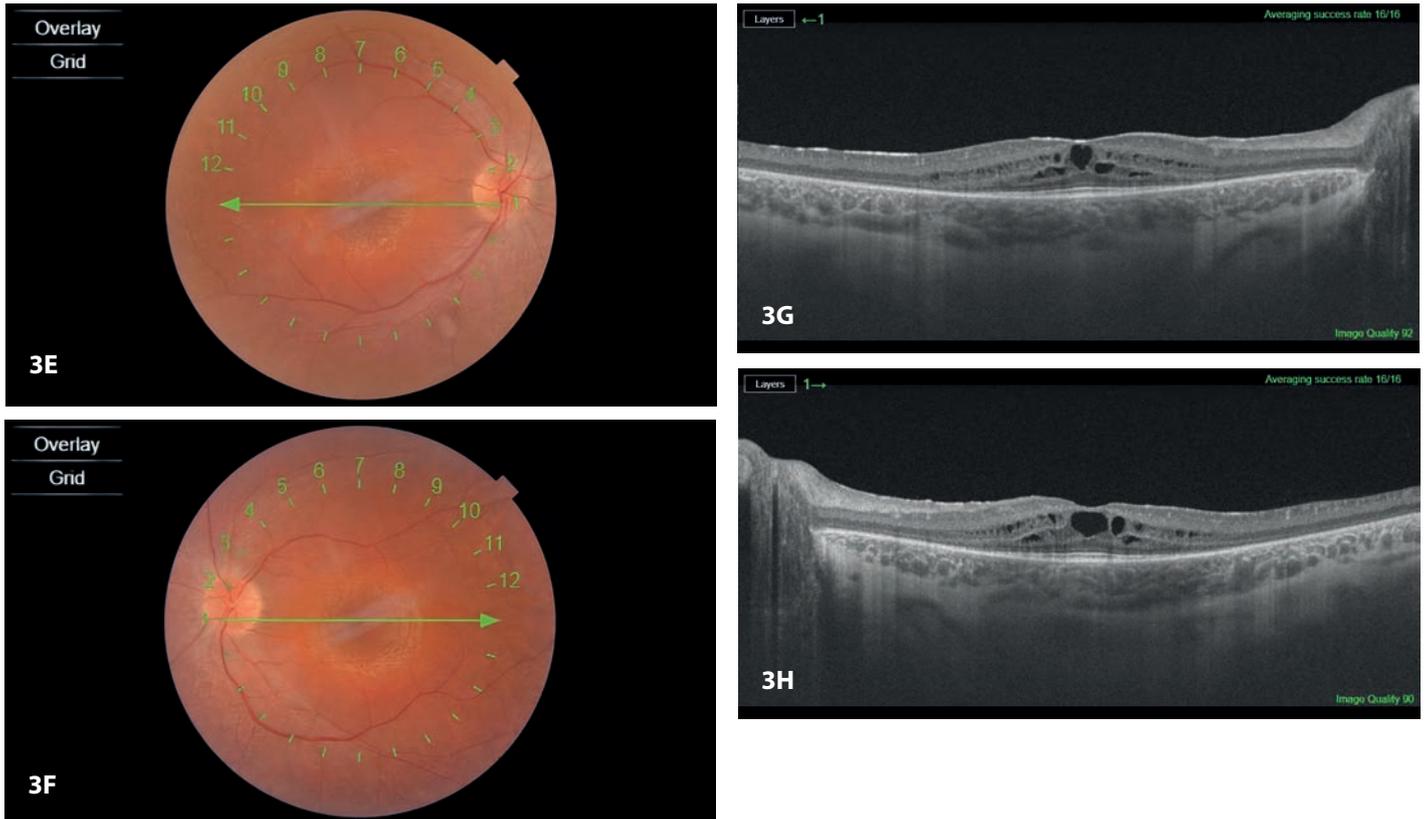


Figura 4. Retinosis pigmentaria autosómica recesiva, asociada a mutaciones en doble heterocigosis del gen *PFRPF31*. **A y B)** En las retinografías, se observa la esclerosis arteriolar, junto con una alteración granular retiniana y acúmulo de pigmento en media periferia. **C y D)** En la autofluorescencia, destaca la maculopatía “en ojo de buey”, la hipopigmentación perivasculárica en el polo posterior y los acúmulos de pigmento más evidentes en la retina nasal.

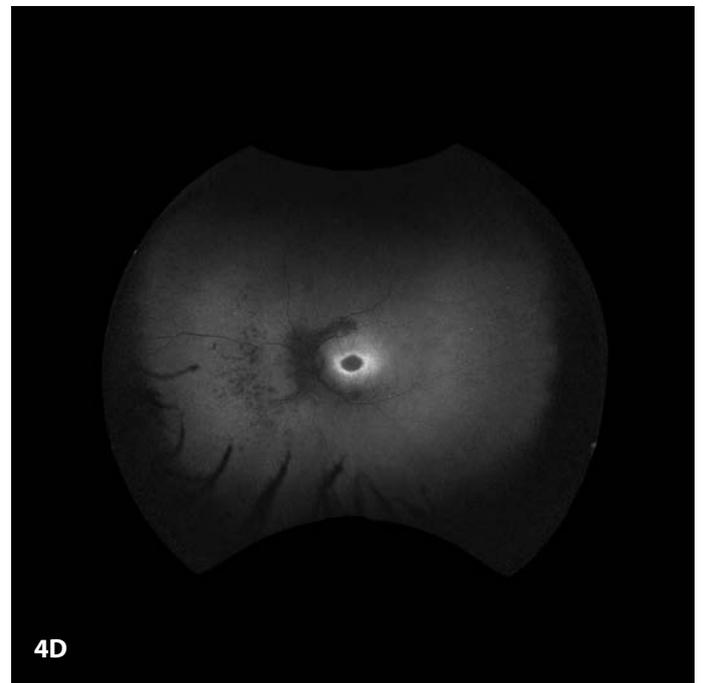
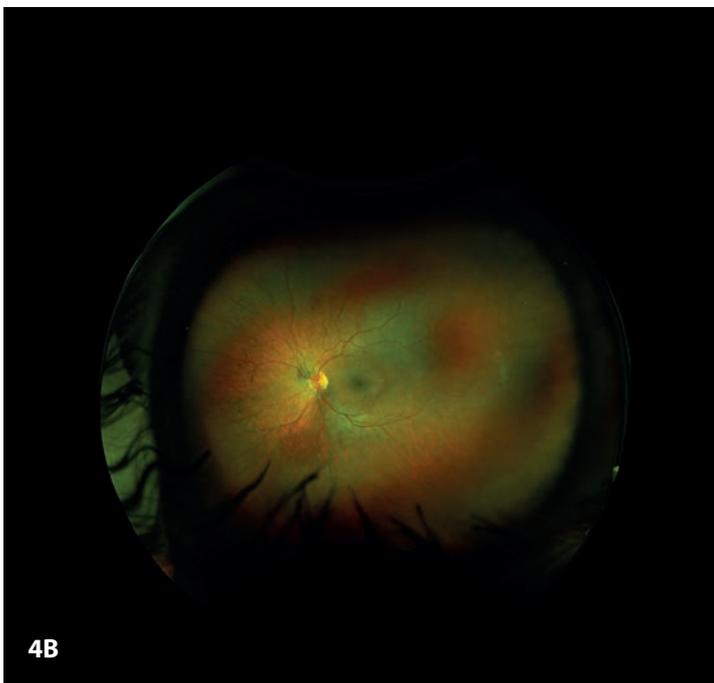
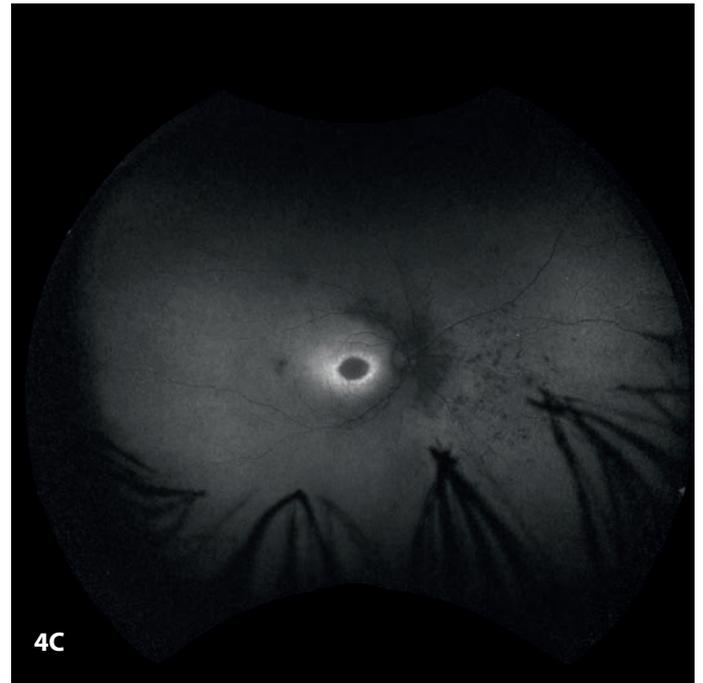
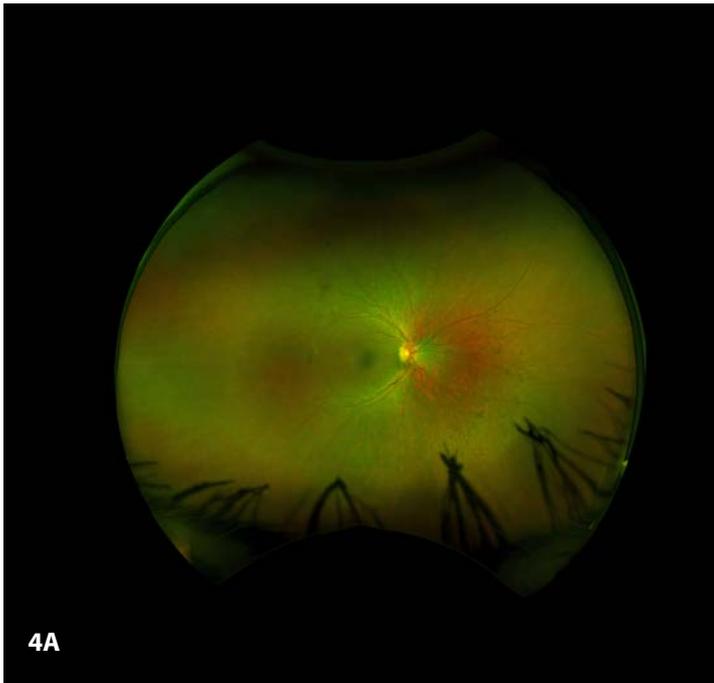


Figura 4. Retinosis pigmentaria autosómica recesiva, asociada a mutaciones en doble heterocigosis del gen *PFRPF31*. **E y F)** Detalle de la maculopatía “en ojo de buey”. **G y H)** En la OCT, además del edema macular quístico central, se observa la atrofia de las capas externas extrafoveales.

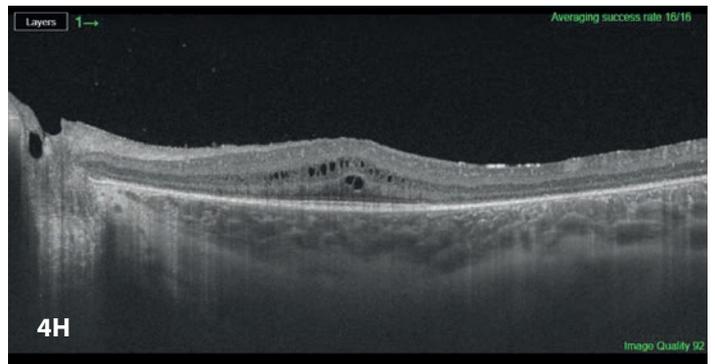
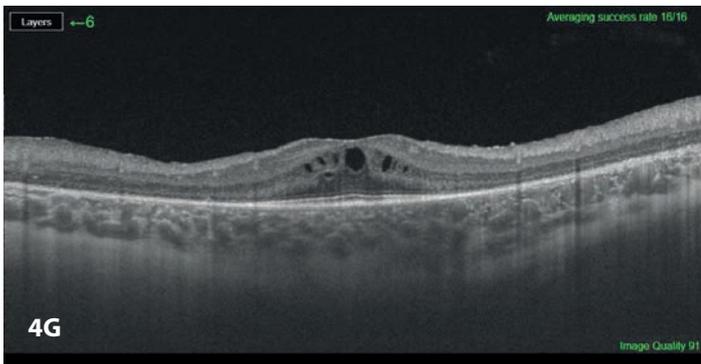
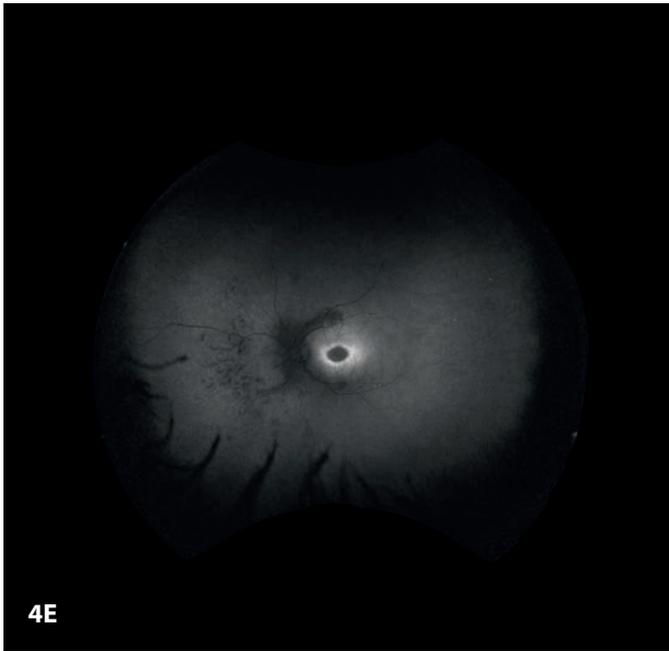


Figura 5. Paciente con retinosis pigmentaria por mutación en hemicigosis del gen *RPGR*, ligado al cromosoma X. **A-F)** Se trata de una forma más agresiva de distrofia de bastones-conos en la que, además de la esclerosis vascular, acúmulo de pigmento, palidez papilar precoz (**A, B, E, F**) e hiperautofluorescencia del polo posterior (**C, D**), es característica la presencia de miopía y estafiloma posterior en la OCT.

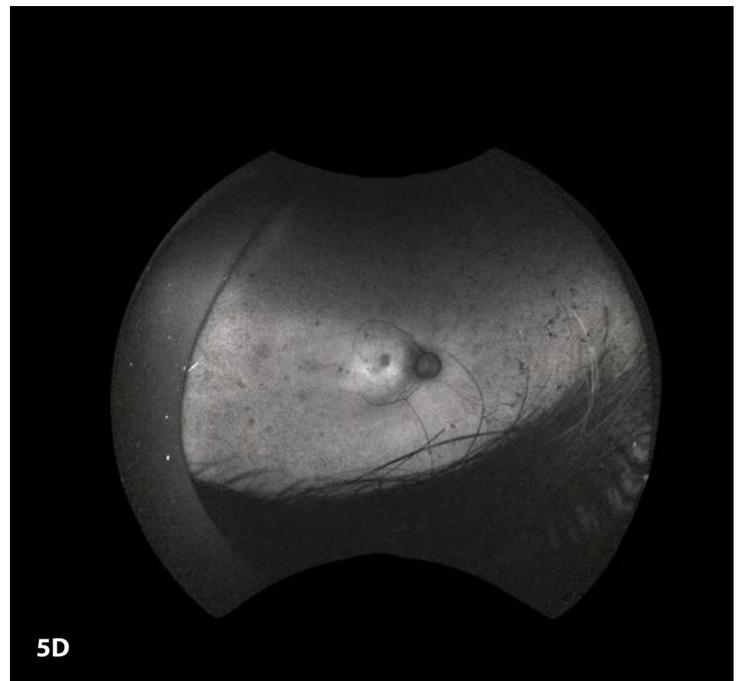
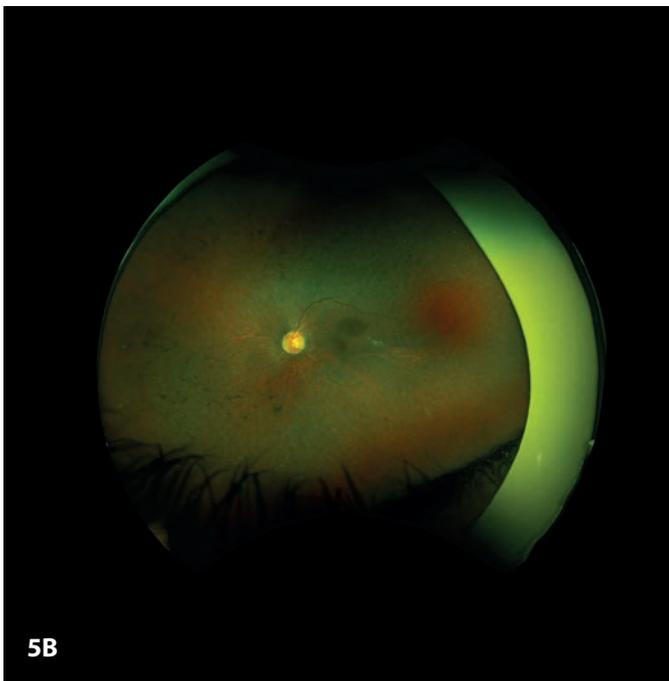
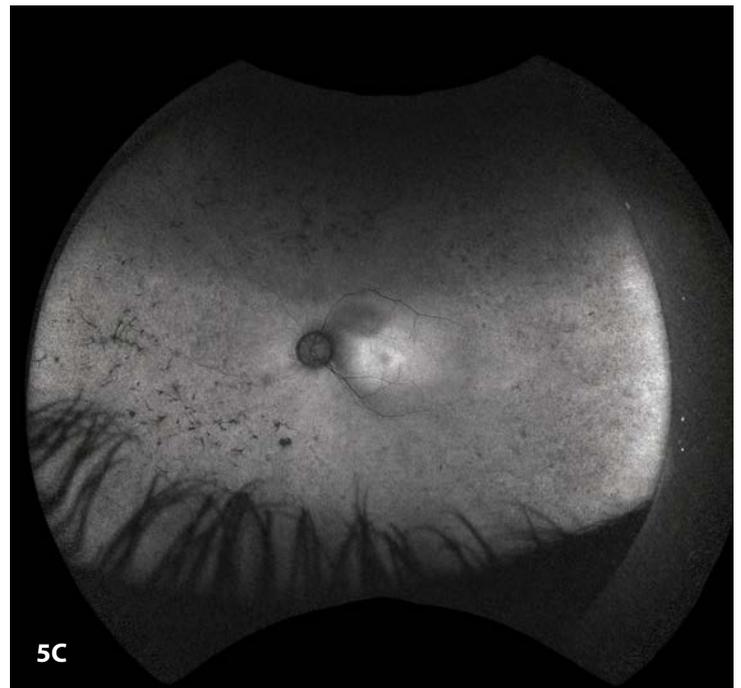
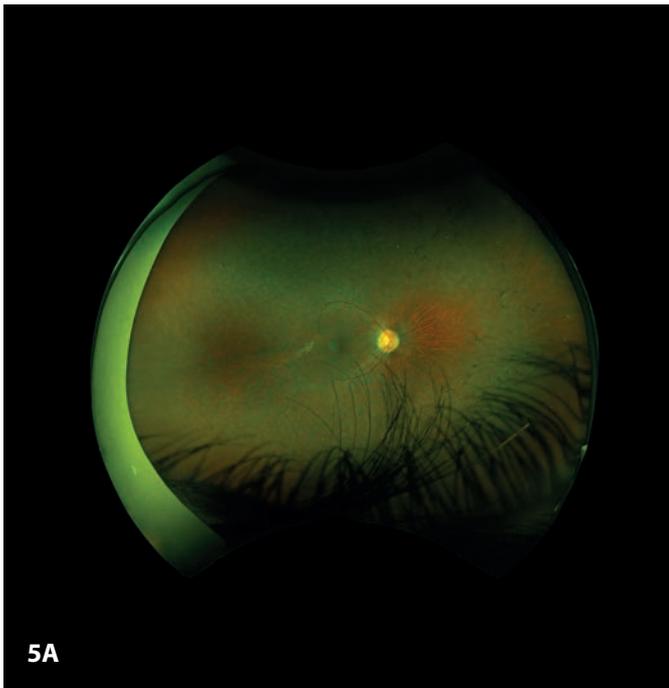


Figura 5. Paciente con retinosis pigmentaria por mutación en hemicigosis del gen RPGR, ligado al cromosoma X. **A-F)** Se trata de una forma más agresiva de distrofia de bastones-conos en la que, además de la esclerosis vascular, acúmulo de pigmento, palidez papilar precoz (**A, B, E, F**) e hiperautofluorescencia del polo posterior (**C, D**), es característica la presencia de miopía y estafiloma posterior en la OCT. **G y H)** También se observa la atrofia de las capas externas retinianas con respecto macular en fases iniciales, así como un adelgazamiento marcado de la coroides.

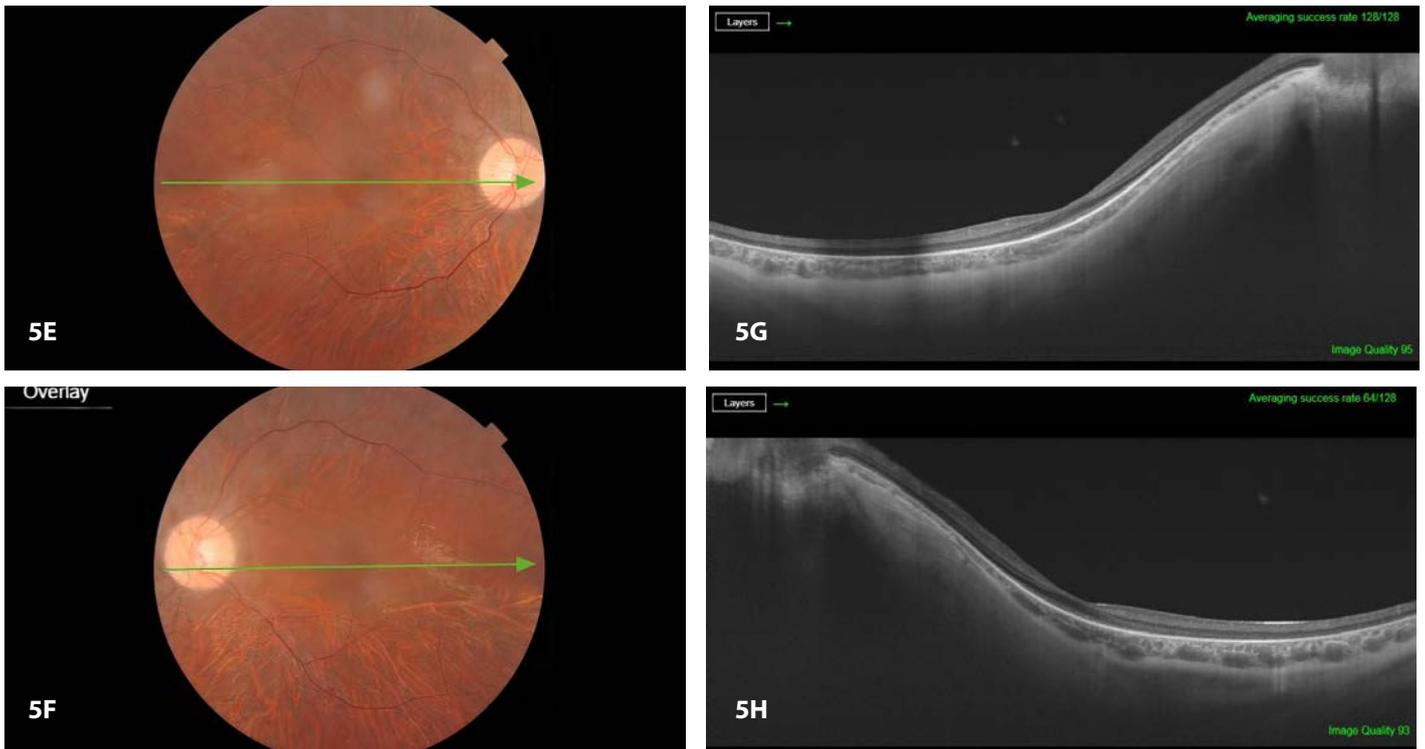


Figura 6. Paciente con retinosis pigmentaria autosómica recesiva asociada a mutaciones del gen *ABCA4*, gen responsable también de la enfermedad de Stargardt, como ejemplo de la heterogeneidad genética de las distrofias hereditarias de retina. **A, B, E y F)** En las retinografías, se observa una discreta granulación del epitelio pigmentario en la periferia con relativa conservación del polo posterior y los vasos retinianos. **C y D)** La autofluorescencia muestra una hiperautofluorescencia anular alrededor de los vasos del polo posterior.

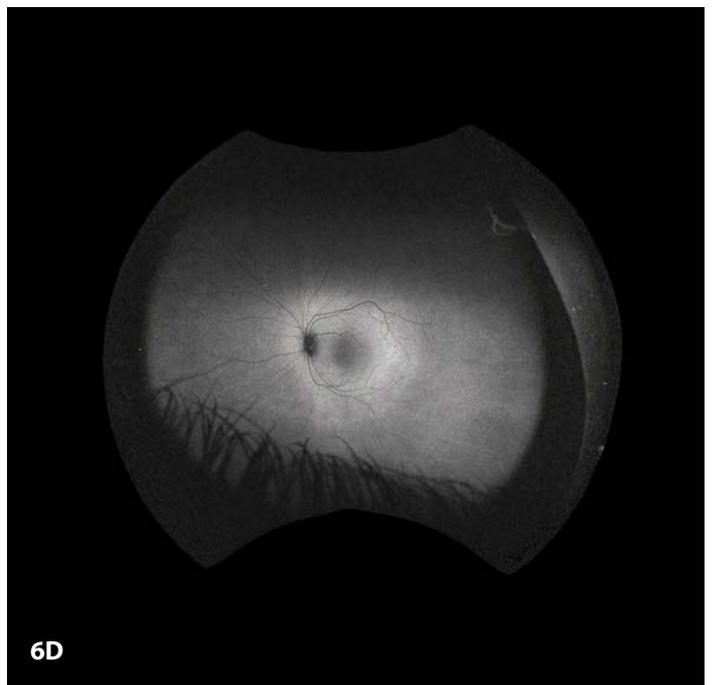
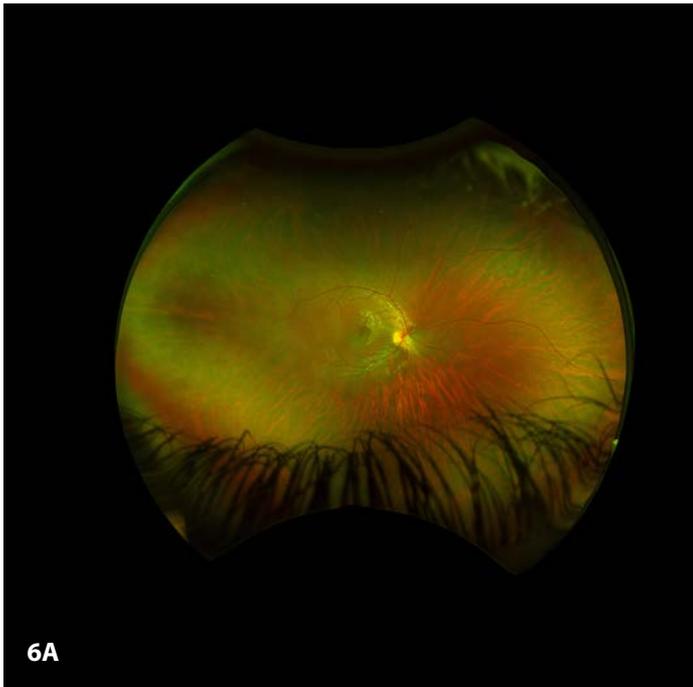


Figura 6. Paciente con retinosis pigmentaria autosómica recesiva asociada a mutaciones del gen *ABCA4*, gen responsable también de la enfermedad de Stargardt, como ejemplo de la heterogeneidad genética de las distrofias hereditarias de retina. **A, B, E y F)** En las retinografías, se observa una discreta granulación del epitelio pigmentario en la periferia con relativa conservación del polo posterior y los vasos retinianos. **G y H)** En las imágenes de OCT, se puede ver en las zonas más periféricas de los cortes un adelgazamiento incipiente de la capa de los elipsoides, así como discreta celularidad en el vítreo posterior³.

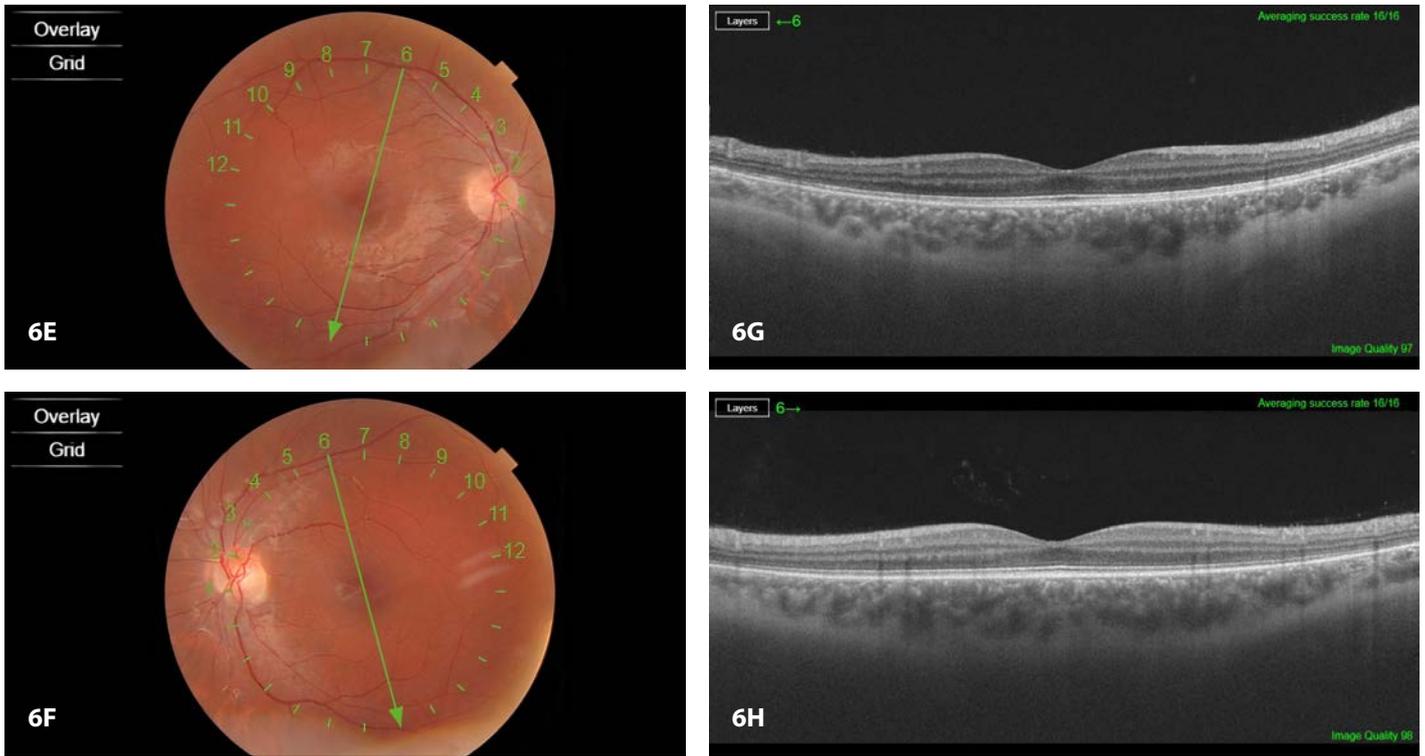


Figura 7. Paciente con retinosis pigmentaria *punctata albescens*, en este caso, autosómica recesiva asociada a mutaciones en el gen *RPE65*, que, en otros pacientes, provoca amaurosis congénita de Leber. **A y B)** Abundantes puntos blancos en la retina de ambos ojos con respecto macular. **C y D)** Marcada hipoautofluorescencia retiniana, muy característica de las mutaciones *RPE65*.

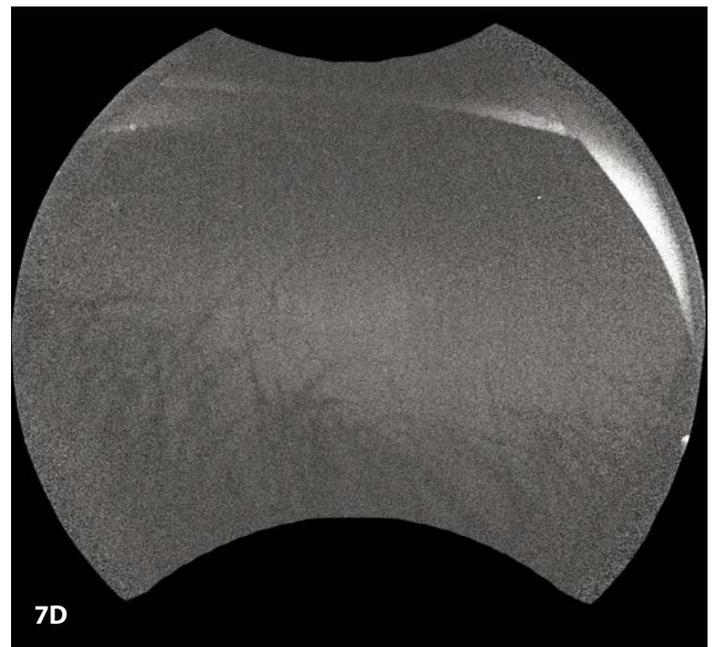
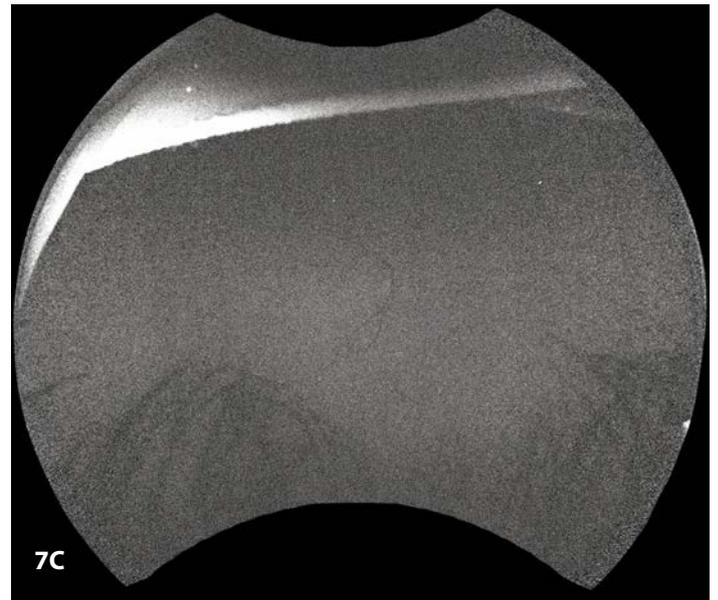
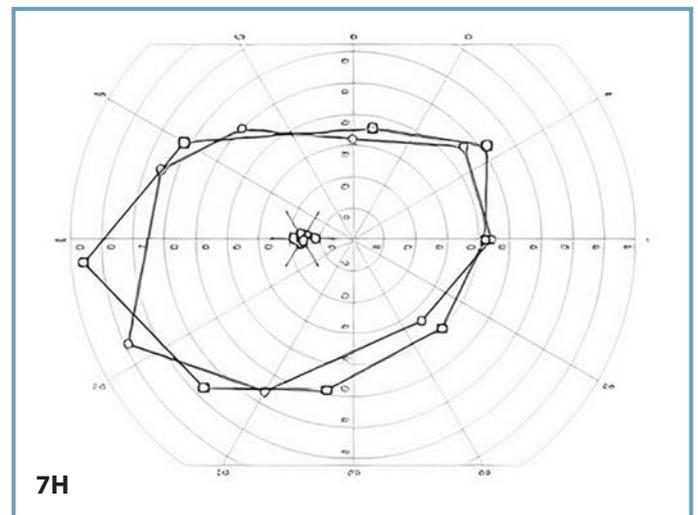
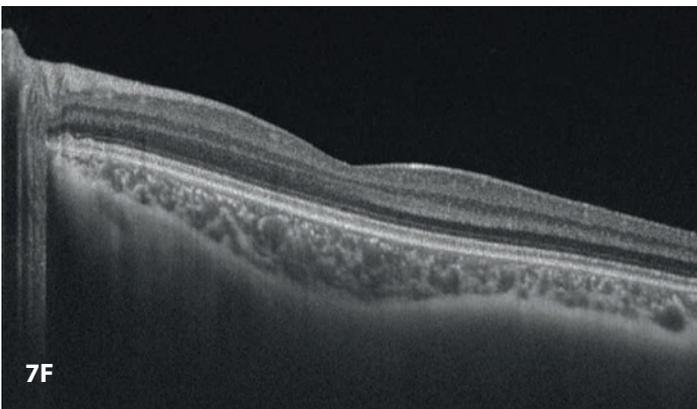
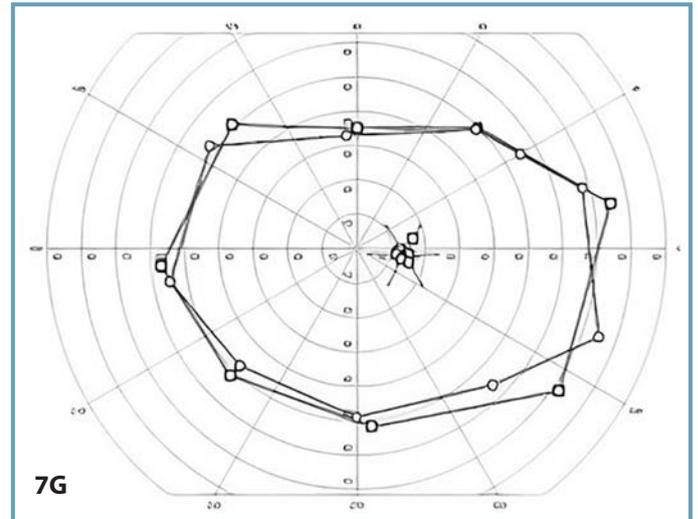
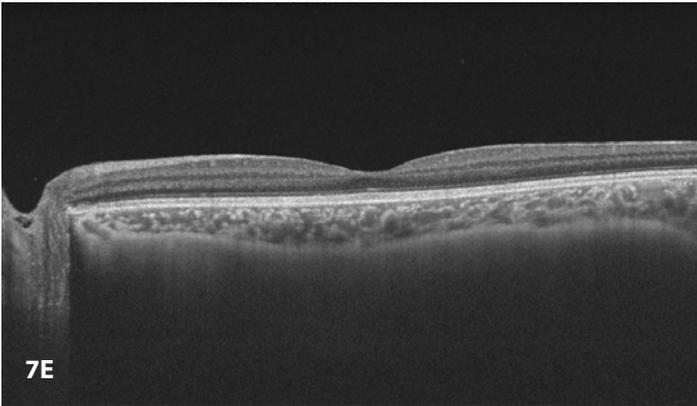


Figura 7. Paciente con retinosis pigmentaria *punctata albescens*, en este caso, autosómica recesiva asociada a mutaciones en el gen *RPE65*, que, en otros pacientes, provoca amaurosis congénita de Leber. **E y F)** OCT con conservación de la estructura retiniana. **G y H)** Campo visual cinético que muestra la pérdida campimétrica en la periferia con conservación de 50-70° de campo en ambos ojos.



Enfermedades de los conos

Acromatopsia congénita

La acromatopsia (monocromatismo de bastones) es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por una ausencia de la correcta función de los conos retinianos. Generalmente se manifiesta en la infancia con nistagmus, fotofobia y pérdida visual severa, ceguera para los colores e hipermetropía. Se han identificado seis genes causantes de acromatopsia: *CNGA3*, *CNGB3*, *GNAT2*, *PDE6C*, *PDE6H* (cascada de la fototransducción en los conos) y *ATF6*^{4,5}.

Figura 8. A y B) Retinografía de un paciente con acromatopsia y mutación en homocigosis del gen *CNGA3*, que no muestra alteraciones significativas. **C y D)** En la autofluorescencia, es característica una hiperautofluorescencia foveal que suele aparecer en la segunda década de la vida.

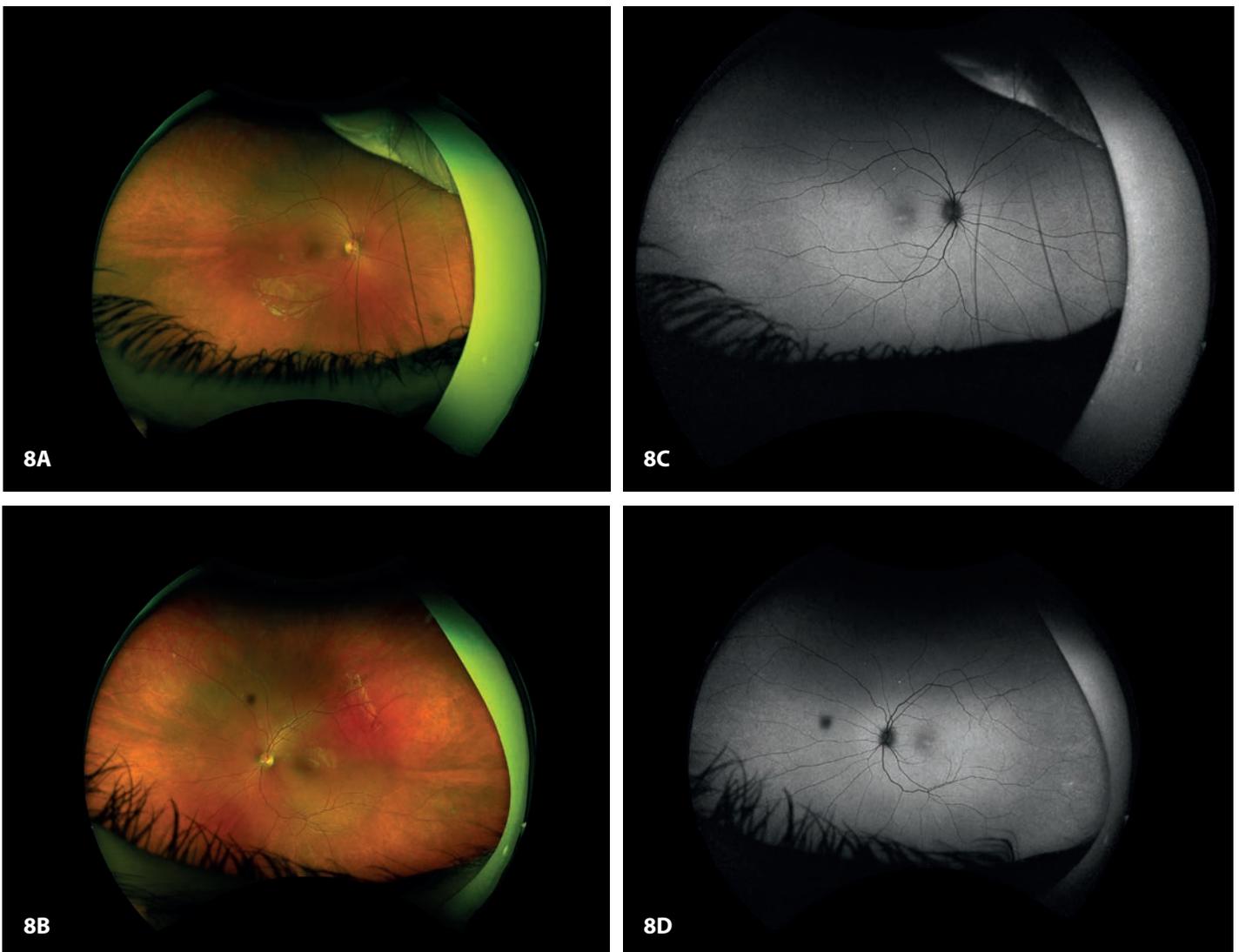
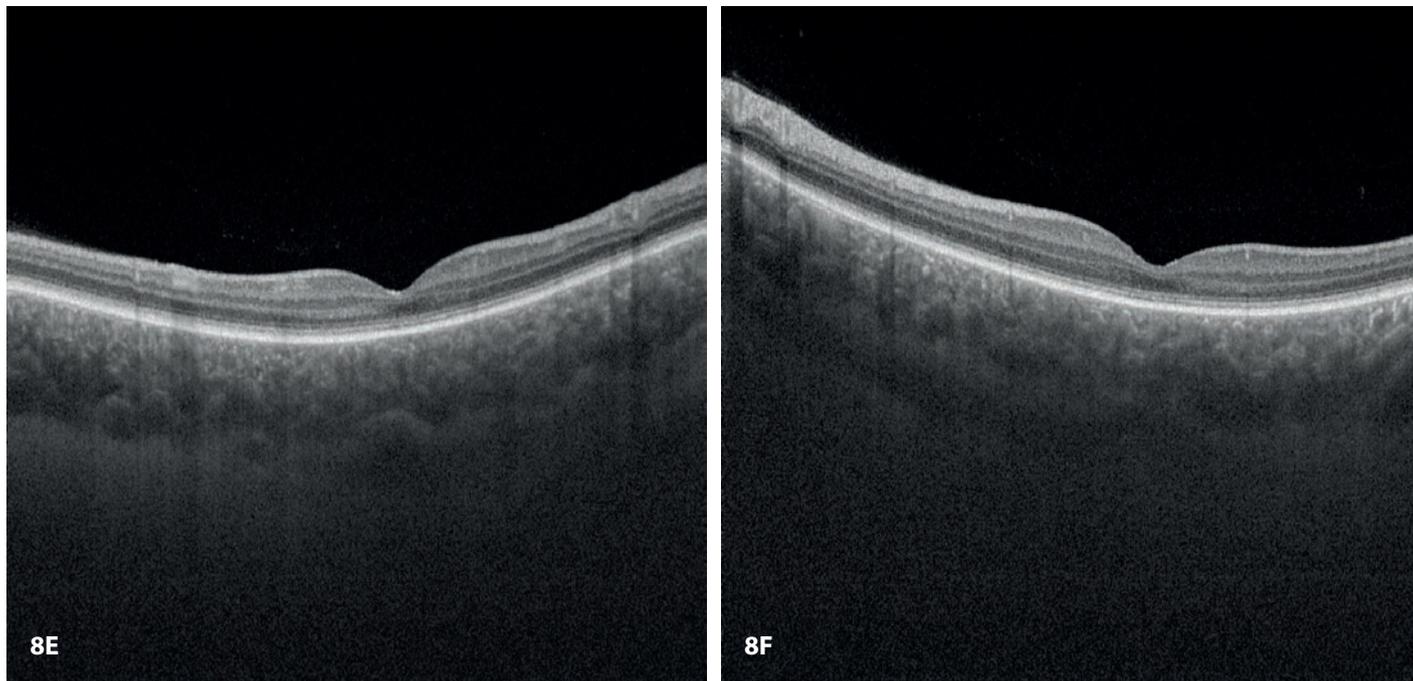


Figura 8. E y F) La OCT en las fases iniciales suele ser normal, y entre la primera y segunda década, puede verse atrofia en la capa nuclear externa foveal.



Monocromatismo de conos azules

Se trata de una distrofia hereditaria ligada al cromosoma X (genes *OPN1LW*, *OPN1MW*, *OPL1MW*), en la que solo se mantiene la función de los bastones y los conos de onda corta (azules). Los pacientes afectados, habitualmente varones, presentan nistagmus, fotofobia, pérdida importante de la visión de los colores y miopía⁶.

Figura 9. Imágenes de un paciente varón de 10 años con monocromatismo de conos azules. **A y B)** En la retinografía, se puede ver una alteración del reflejo foveal con un discreto moteado del epitelio pigmentario. **C-F)** La autofluorescencia (**C y D**), al igual que la OCT (**E y F**), no muestran alteraciones significativas.

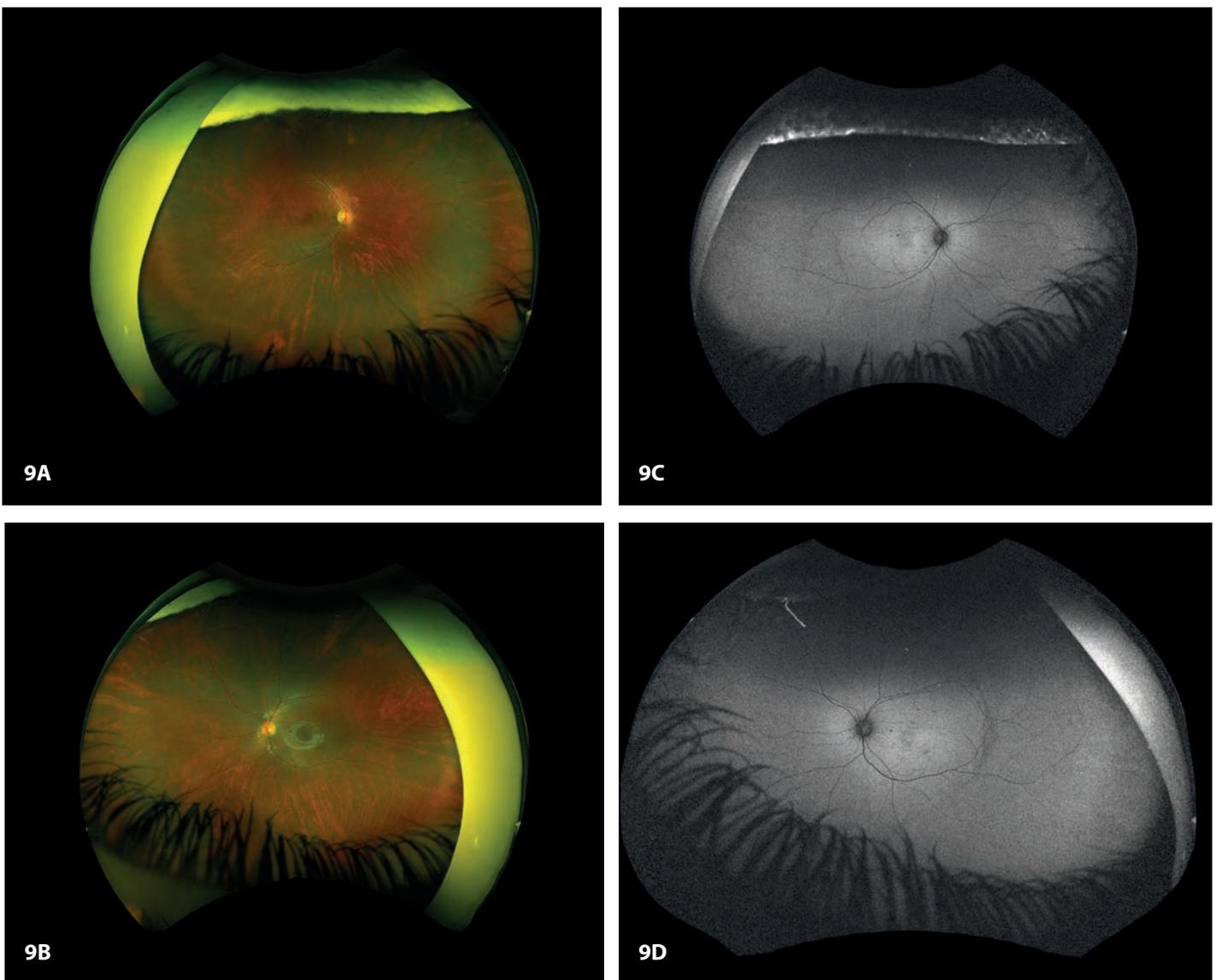
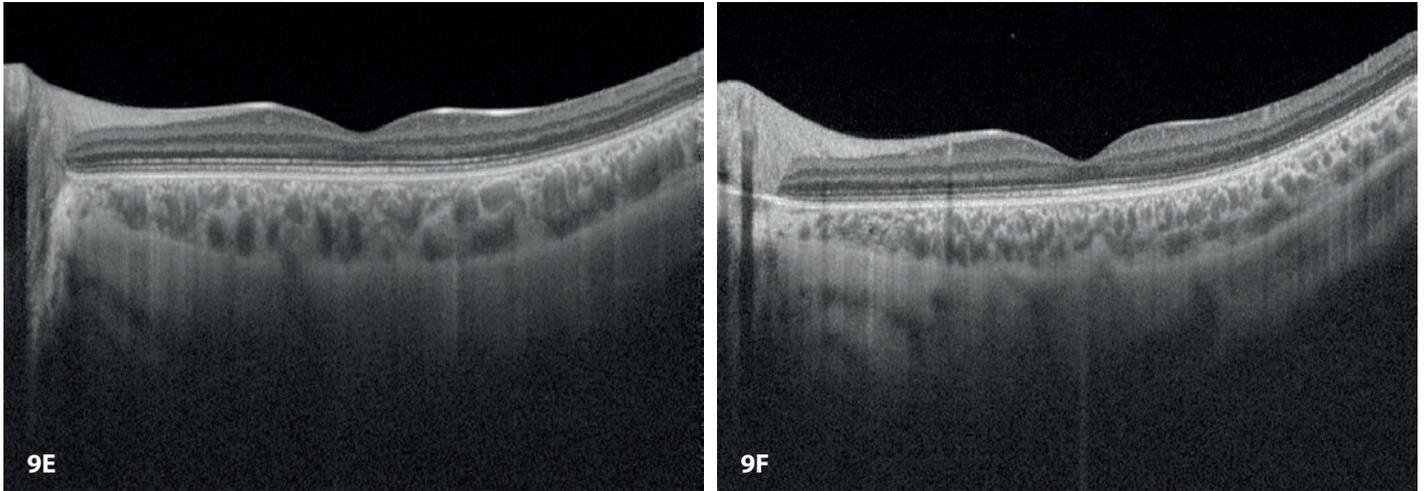


Figura 9. Imágenes de un paciente varón de 10 años con monocromatismo de conos azules. **C-F)** La autofluorescencia (**C y D**), al igual que la OCT (**E y F**), no muestran alteraciones significativas.



Distrofia de conos y conos-bastones

Bajo esta terminología se agrupan diferentes distrofias caracterizadas por afectación predominante o exclusiva de los conos, caracterizadas por disminución de agudeza visual progresiva y fotofobia.

Figura 10. Paciente con distrofia de conos autosómica dominante (*GUCYD2*). **A y B)** Granulado parafoveal muy discreto en ambos ojos.



Figura 10. Paciente con distrofia de conos autosómica dominante (*GUCYD2*). **C y D)** Hiperautofluorescencia central foveal. **E)** Atrofia de la capa nuclear externa foveal en la OCT.

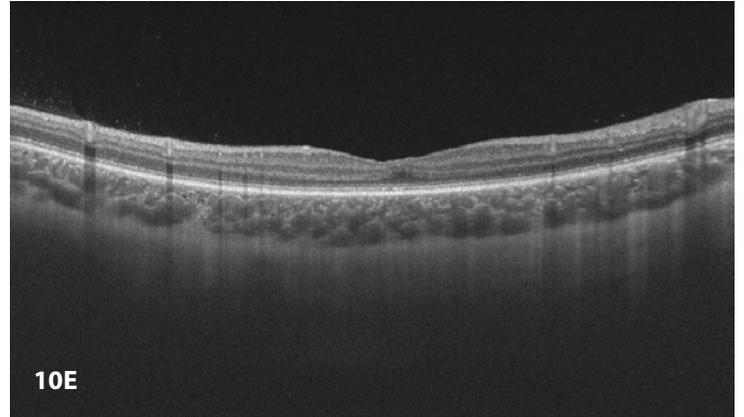
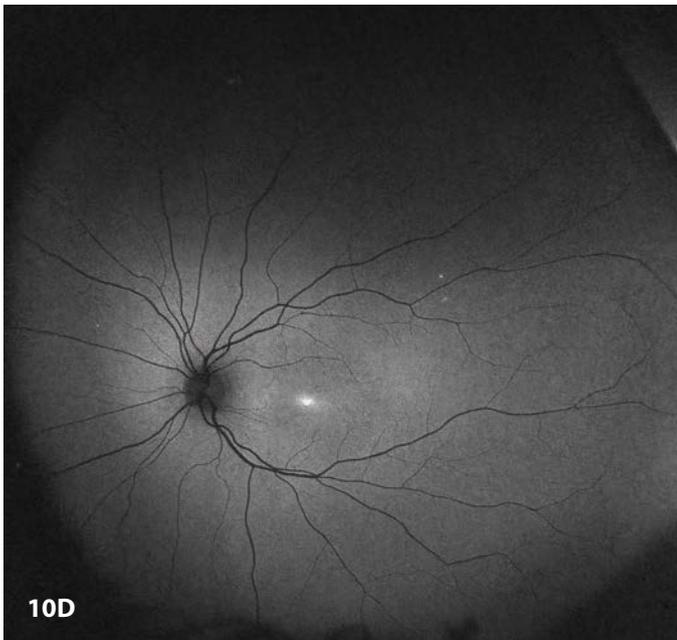
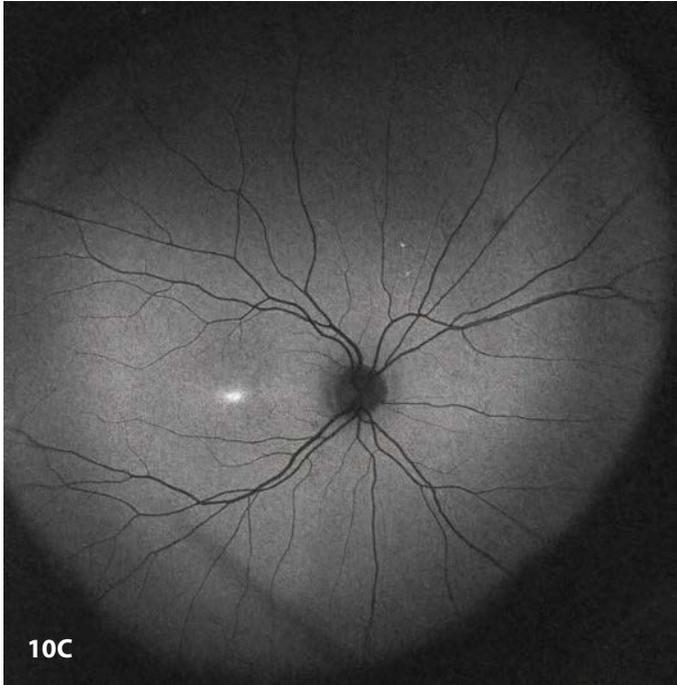


Figura 11. Retinografías de un paciente con distrofia de conos-bastones asociada a mutación autosómica recesiva del gen *CRB1*. **A-D)** En la retinografía, se puede ver un moteado hipopigmentado-hiperpigmentado y una maculopatía "en ojo de buey".

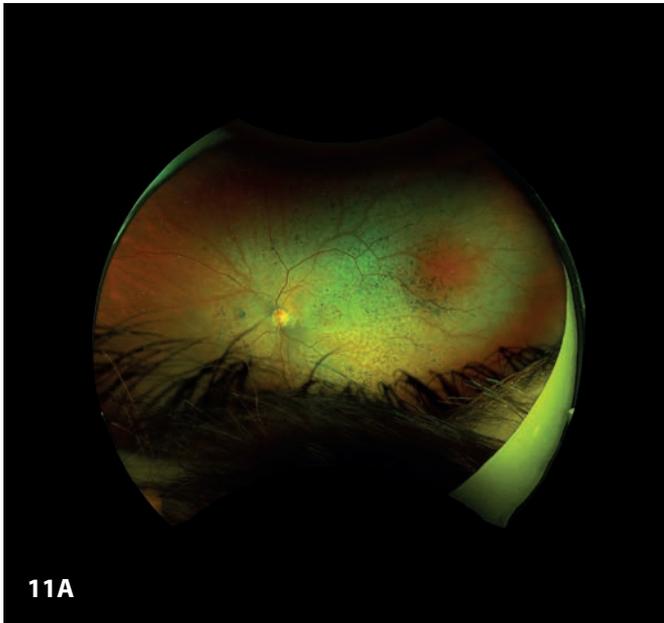
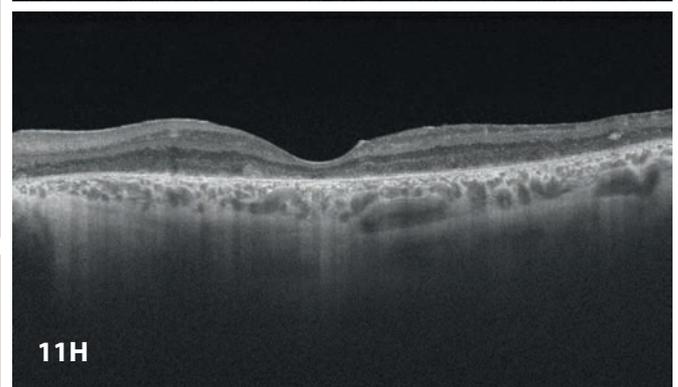
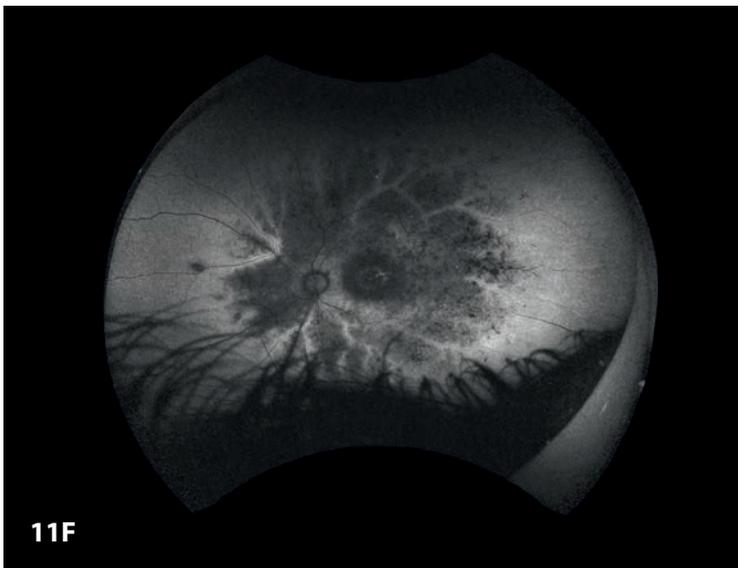
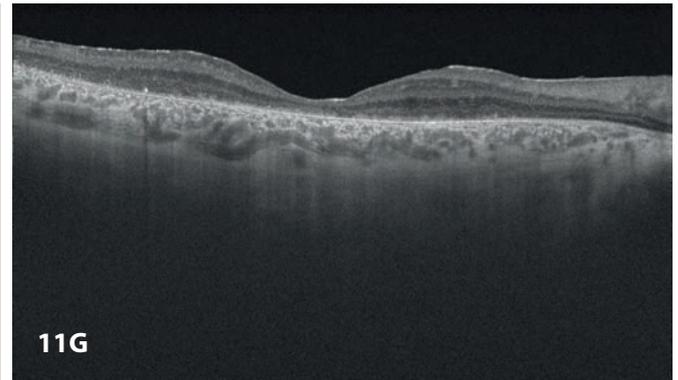


Figura 11. Retinografías de un paciente con distrofia de conos-bastones asociada a mutación autosómica recesiva del gen *CRB1*. **E y F)** En la autofluorescencia, es muy característica una hipoautofluorescencia macular con progresión centrífuga hacia la periferia. **G y H)** En la OCT, es característica una degeneración precoz y rápida de todas las capas retinianas en el polo posterior y la presencia de puntos hiperfluorescentes intrarretinianos.



Distrofias maculares

Enfermedad de Stargardt

La enfermedad de Stargardt es un grupo heterogéneo de maculopatías y distrofias retinianas secundarias a mutaciones del gen *ABCA4*, de herencia autosómica recesiva, que provocan un acúmulo de lipofuscina en el epitelio pigmentario de la retina⁷. Hasta el 6% de la población tiene mutaciones en al menos un alelo de este gen, por lo que se trata de la distrofia macular más frecuente⁸.

Figura 12. Paciente con enfermedad de Stargardt y *fundus flavimaculatus*. **A-D)** En las retinografías, se observa el aspecto “en cobre batido”, *flecks* blancos y maculopatía “en ojo de buey”.

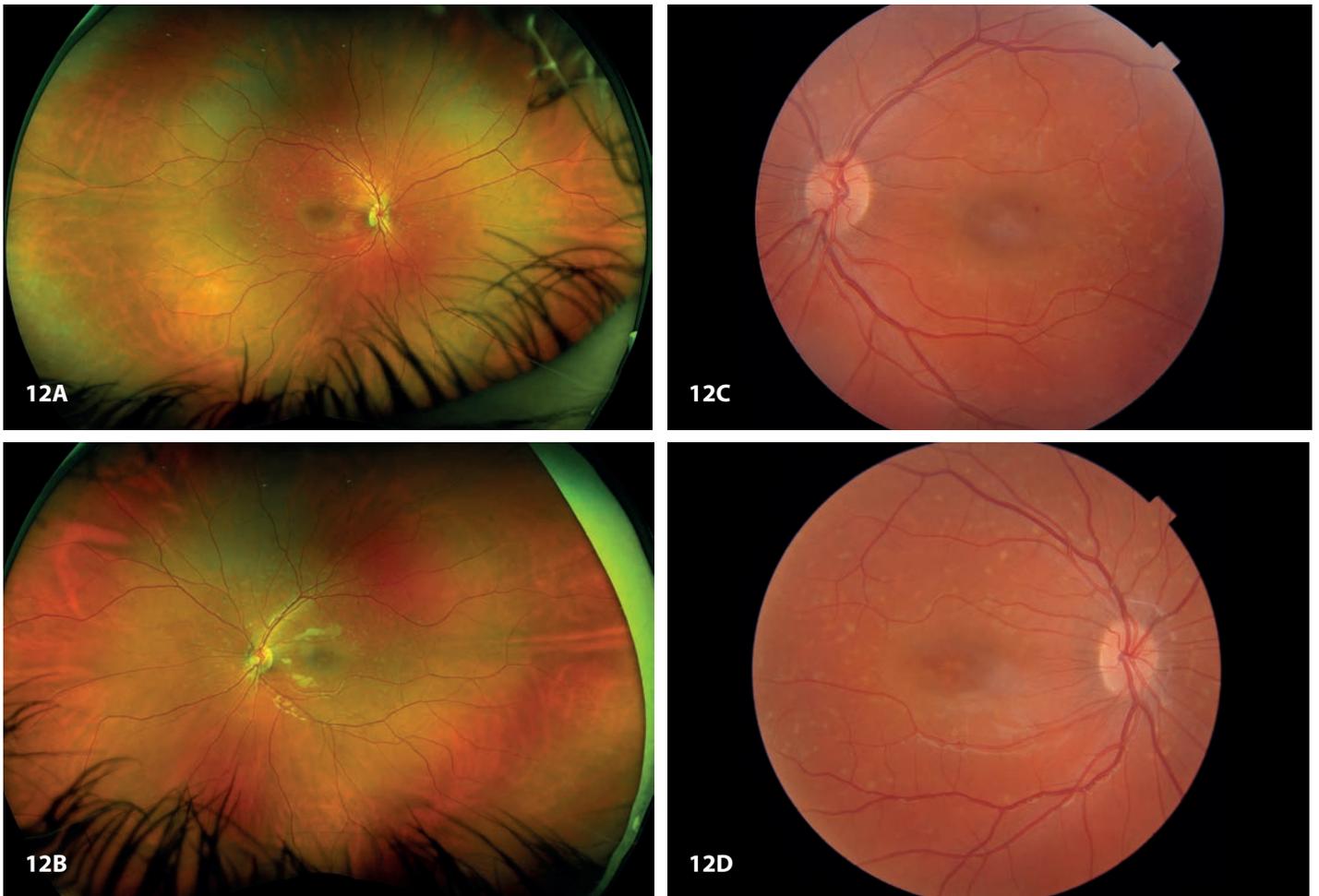


Figura 12. Paciente con enfermedad de Stargardt y *fundus flavimaculatus*. **E y F)** Se pone de manifiesto de manera más clara en la autofluorescencia. **G y H)** En la OCT, es característica la pérdida progresiva de las capas externas en la zona macular.

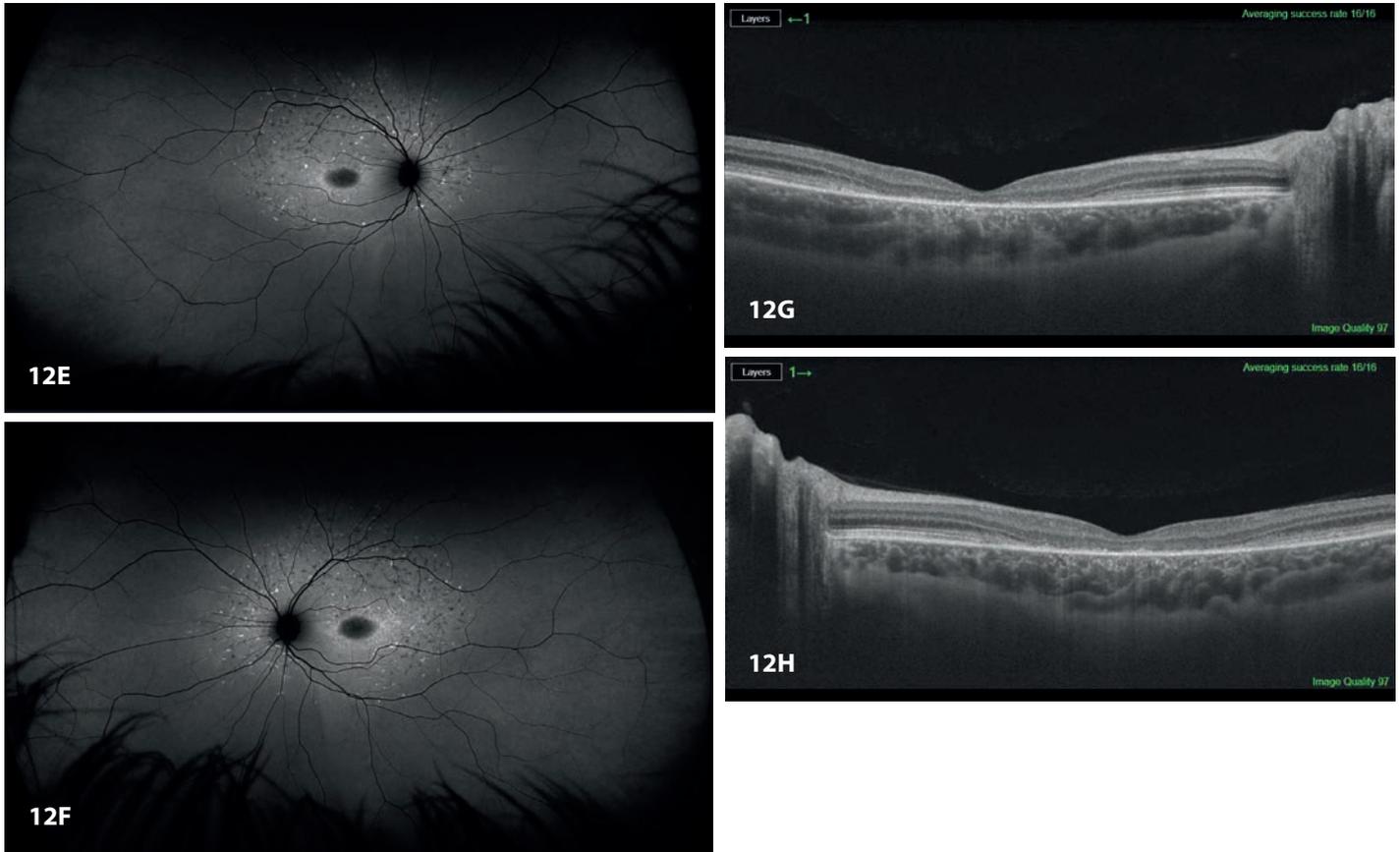


Figura 13. Imágenes de un paciente con enfermedad de Stargardt con la forma de maculopatía sin *fundus flavimaculatus*. **A-D)** Maculopatía “en ojo de buey” sin presencia de *flecks*, en las retinografías. **E y F)** Imágenes red-free.

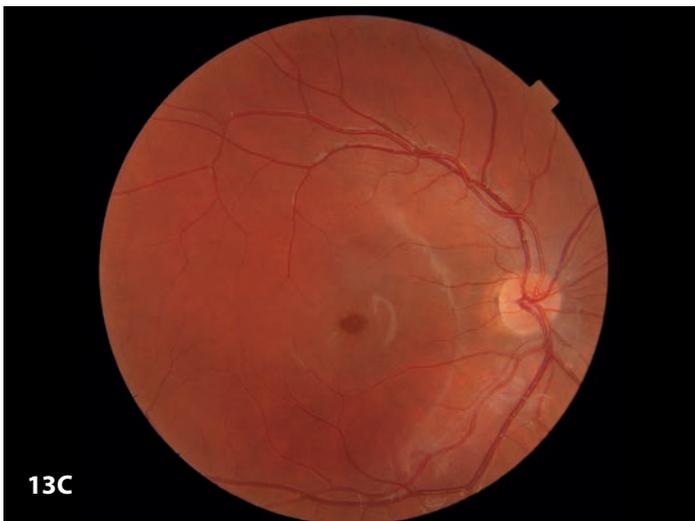
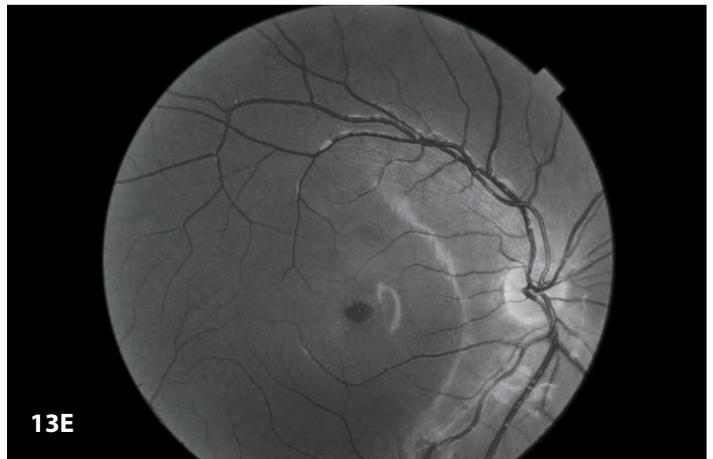
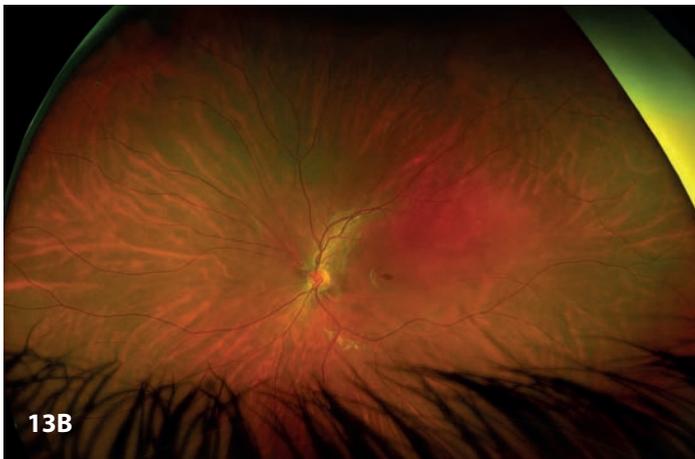
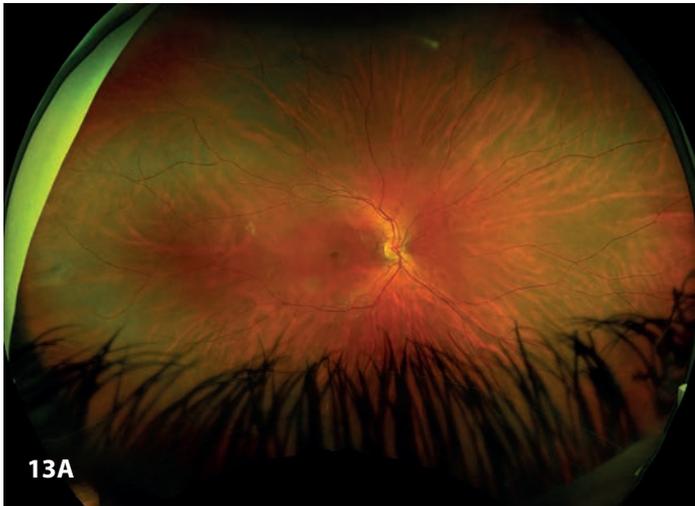
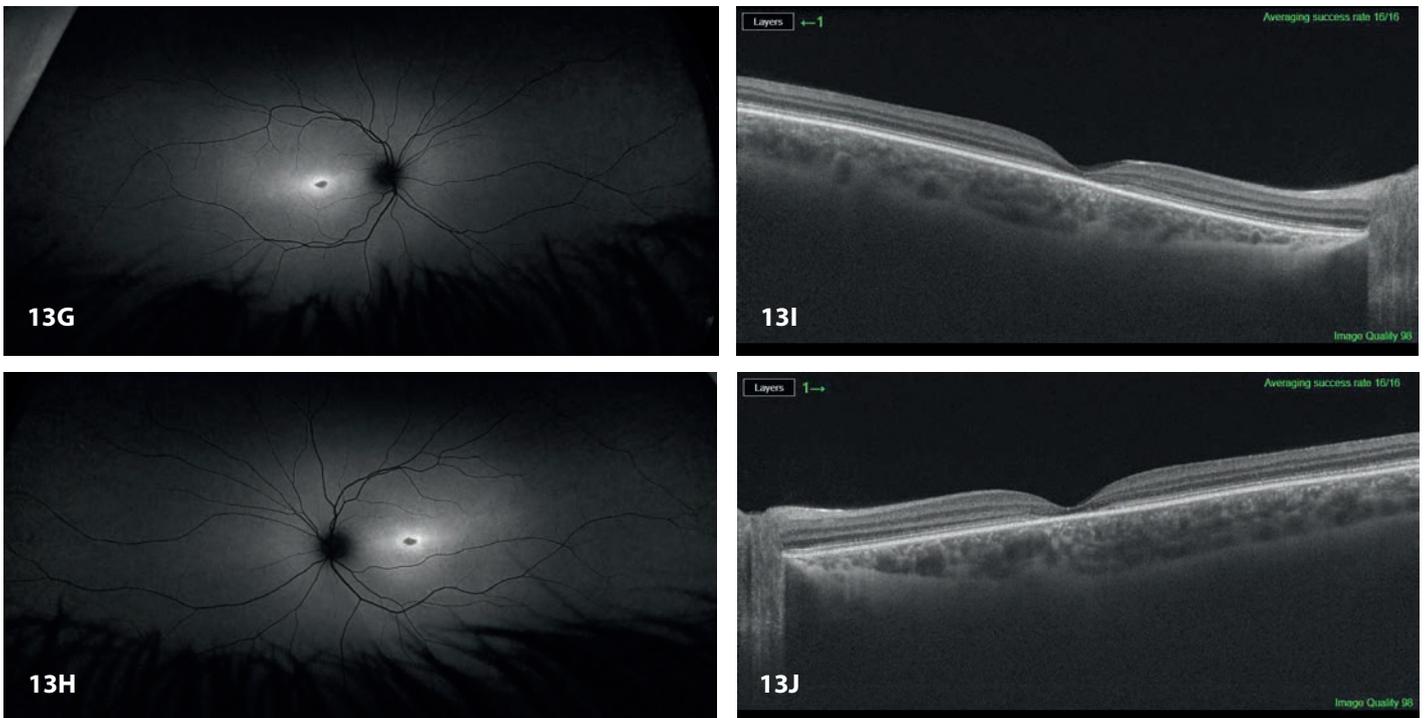


Figura 13. Imágenes de un paciente con enfermedad de Stargardt con la forma de maculopatía sin *fundus flavimaculatus*. **G y H)** Autofluorescencia. **I y J)** OCT con atrofia de las capas externas retinianas en la zona foveal.



Enfermedad de Best

La enfermedad de Best es una distrofia viteliforme autosómica dominante que se caracteriza por la acumulación de lipofuscina en el epitelio pigmentario de la retina macular. El cuadro clínico progresa de una retina de apariencia normal a una lesión viteliforme macular redonda, ligeramente elevada, que finalmente conduce a la formación de una cicatriz. En cualquier momento de la enfermedad, puede desarrollarse una membrana neovascular subretiniana^{9,10}.

Figura 14. A y B) Enfermedad de Best en estadio viteliforme, con un aspecto en la retinografía de “yema de huevo”. **C y D)** En la OCT, es característica una elevación retiniana, por acúmulo de lipofuscina. **E - H)** Incluso en estos casos, pueden detectarse mediante angio-OCT redes de neovascularización coroidea quiescentes o poco activas.

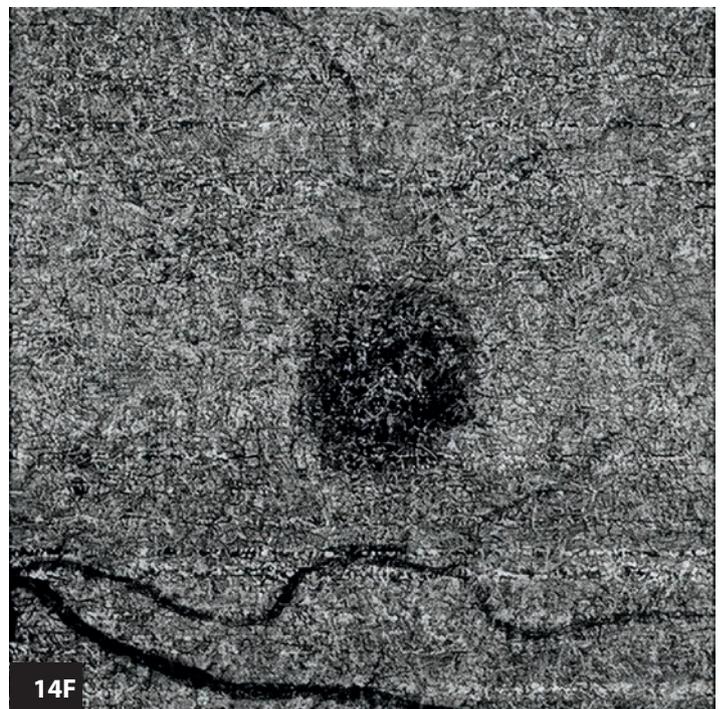
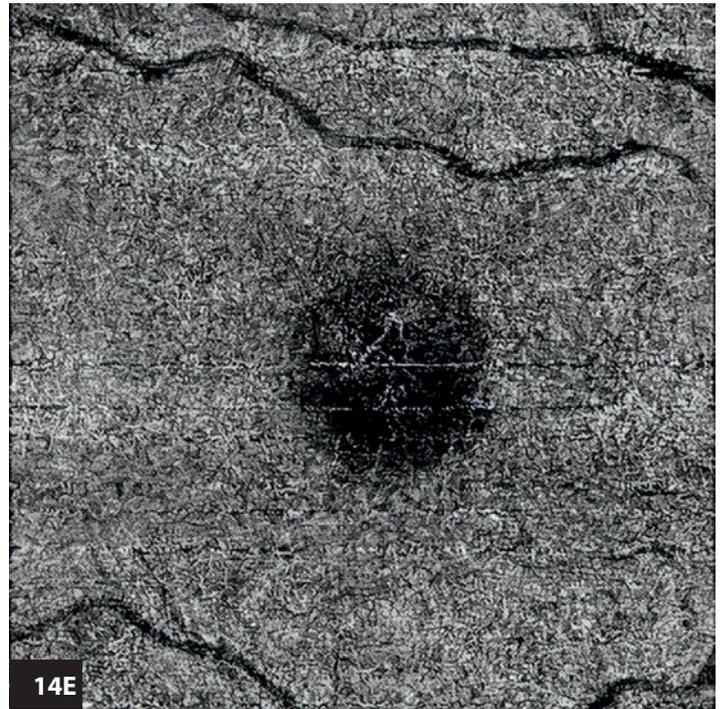
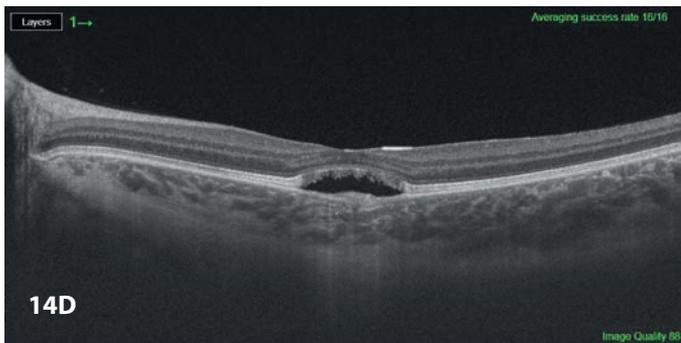
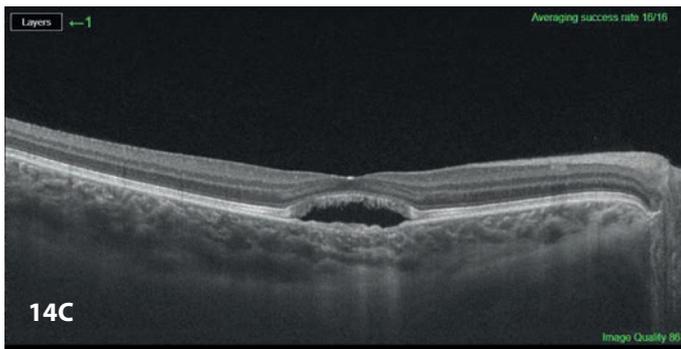
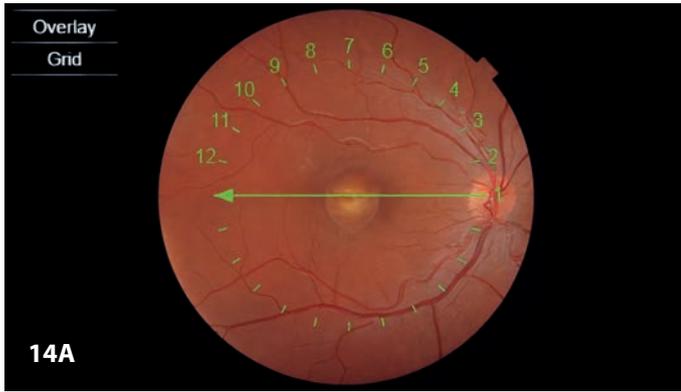


Figura 14. Enfermedad de Best en estadio viteliforme, con un aspecto en la retinografía de “yema de huevo”. **E - H)** Incluso en estos casos, pueden detectarse mediante angio-OCT redes de neovascularización coroidea quiescentes o poco activas.

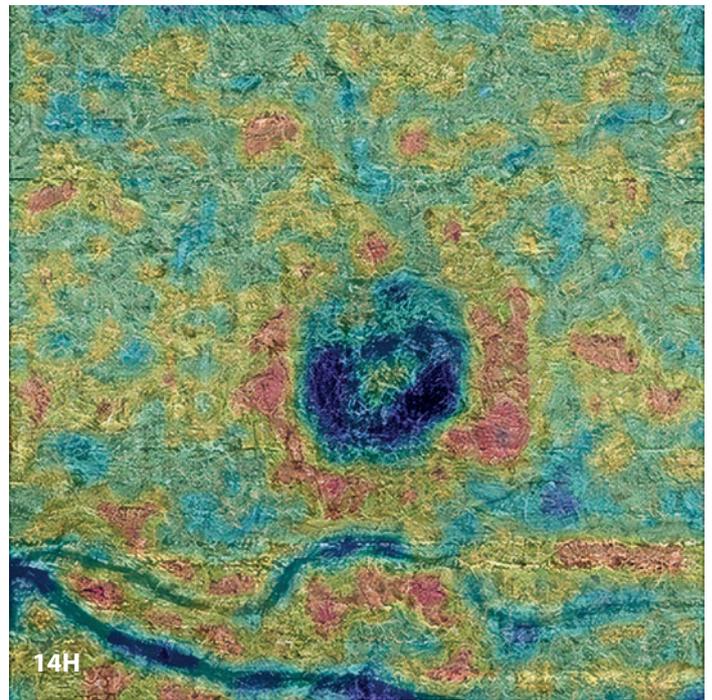
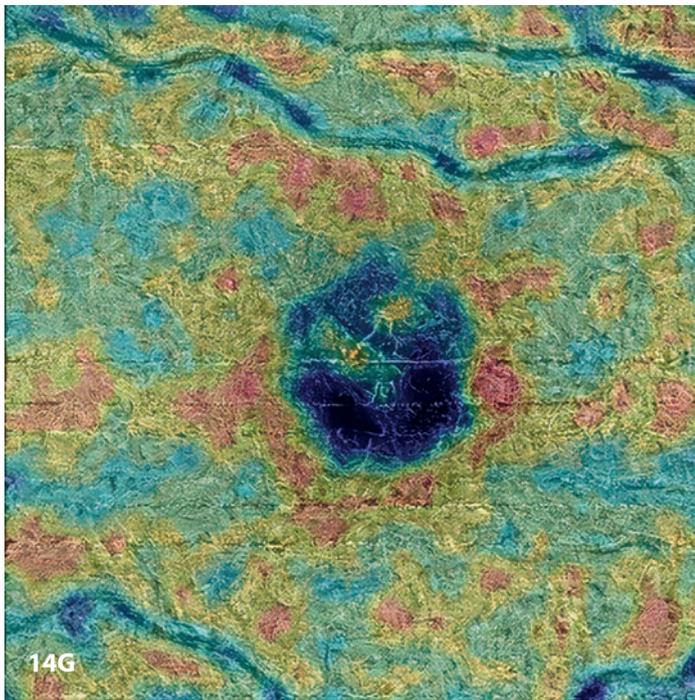


Figura 15. Enfermedad de Best asociada a membrana neovascular activa en el ojo derecho. **A y B)** Retinografías que muestran el estadio “en huevo revuelto”. **C y D)** En la OCT, se observa un desprendimiento del epitelio pigmentario en ambos ojos con zonas hiperintensas, que podrían corresponder a membranas neovasculares. **E y F)** La angio-OCT muestra una membrana neovascular subretiniana activa (**E**), tal como se confirma en el mapa de intensidades de flujo (**F**).

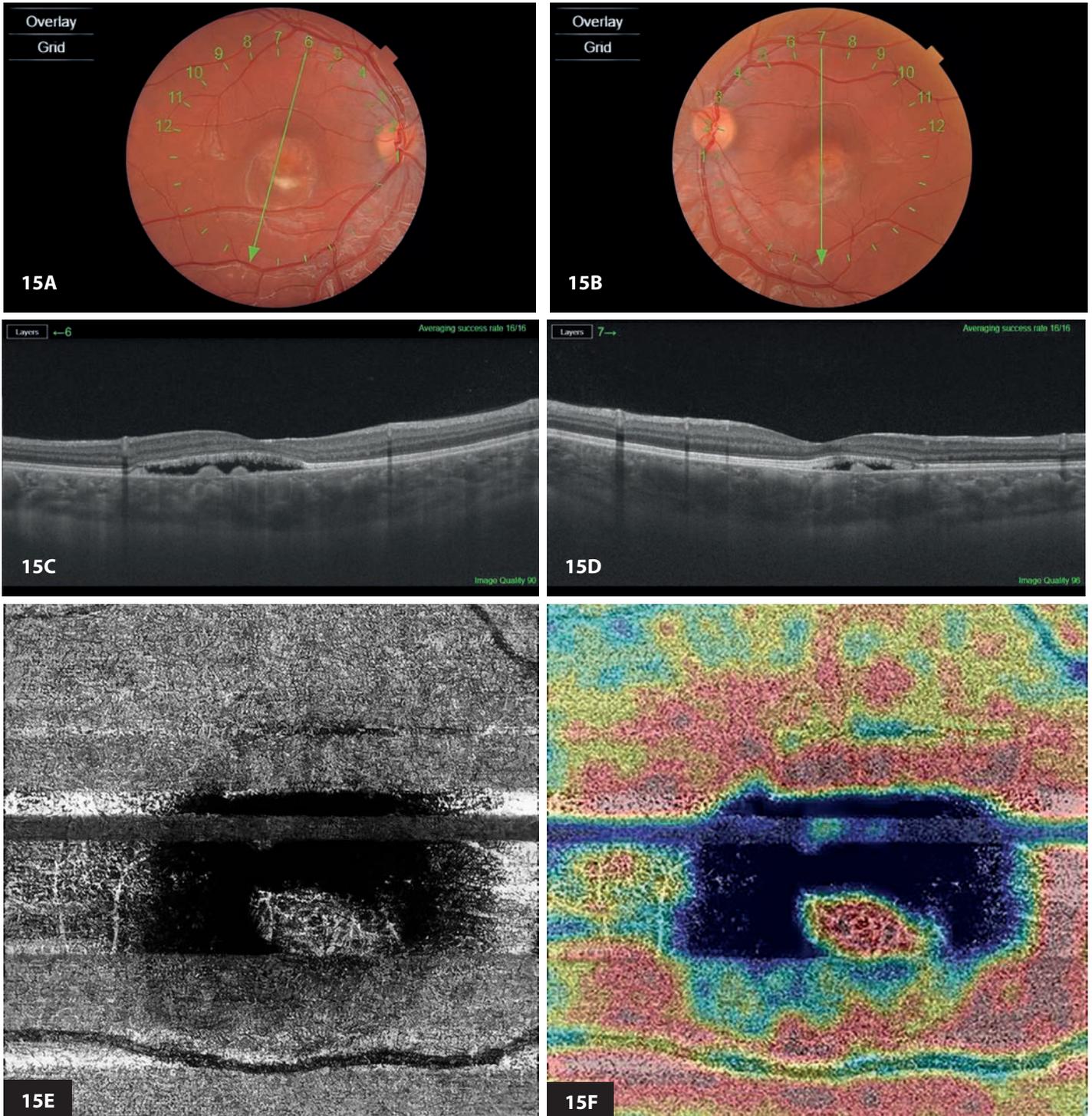
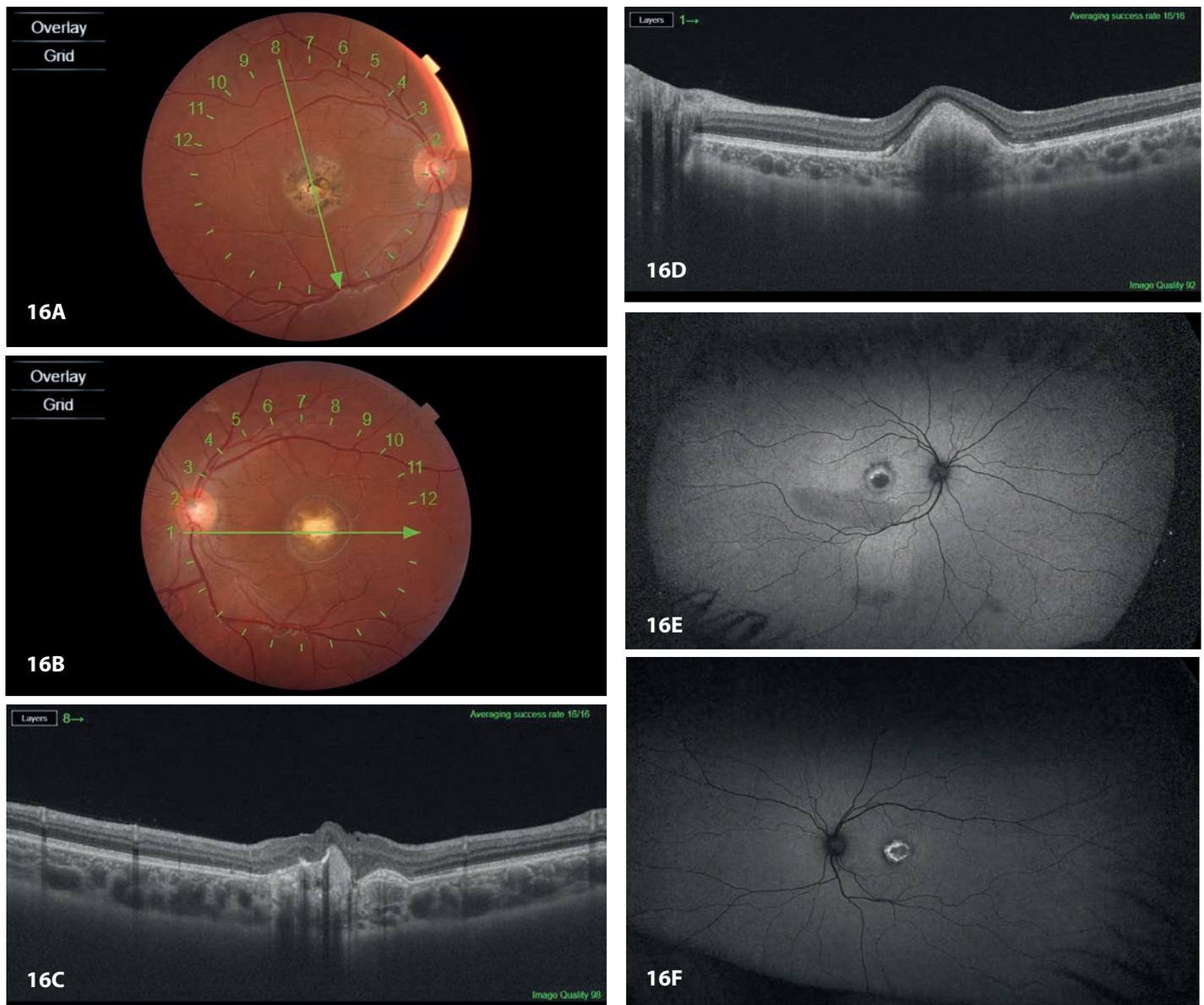


Figura 16. Paciente con enfermedad de Best. **A, C y E)** Estadio atrófico en el ojo derecho. **B, D y F)** Estadio de cicatriz fibrogliótica.



Retinosquìs juvenil ligada al X

La retinosquìs congènita ligada al cromosoma X es una de las distrofias retinianas pediàtricas màs comunes. Es una distrofia retiniana perifèrica, macular y recesiva ligada al cromosoma X por mutaciones en el gen de la retinosquìsina 1 (RS_1). El gen RS_1 codifica para la proteïna retinosquìsina, que està implicada en la adhesi3n celular y la neuroconducci3n y se expresa principalmente en fotorreceptores y cèlulas bipolares¹¹⁻¹³.

Figura 17. Retinografias de un paciente con retinosquìs ligada al cromosoma X. **A y B)** En la zona macular, es muy caracteristica el aspecto "en enrejado" o "en rueda de carro", que aparece pràcticamente en todos los pacientes. **C y D)** En las imàgenes de campo amplio, se puede observar mejor la retinosquìs perifèrica, que aparece en la mitad de los pacientes; ademàs, en este caso, se pueden ver grandes agujeros de capa interna y puentes retinianos.

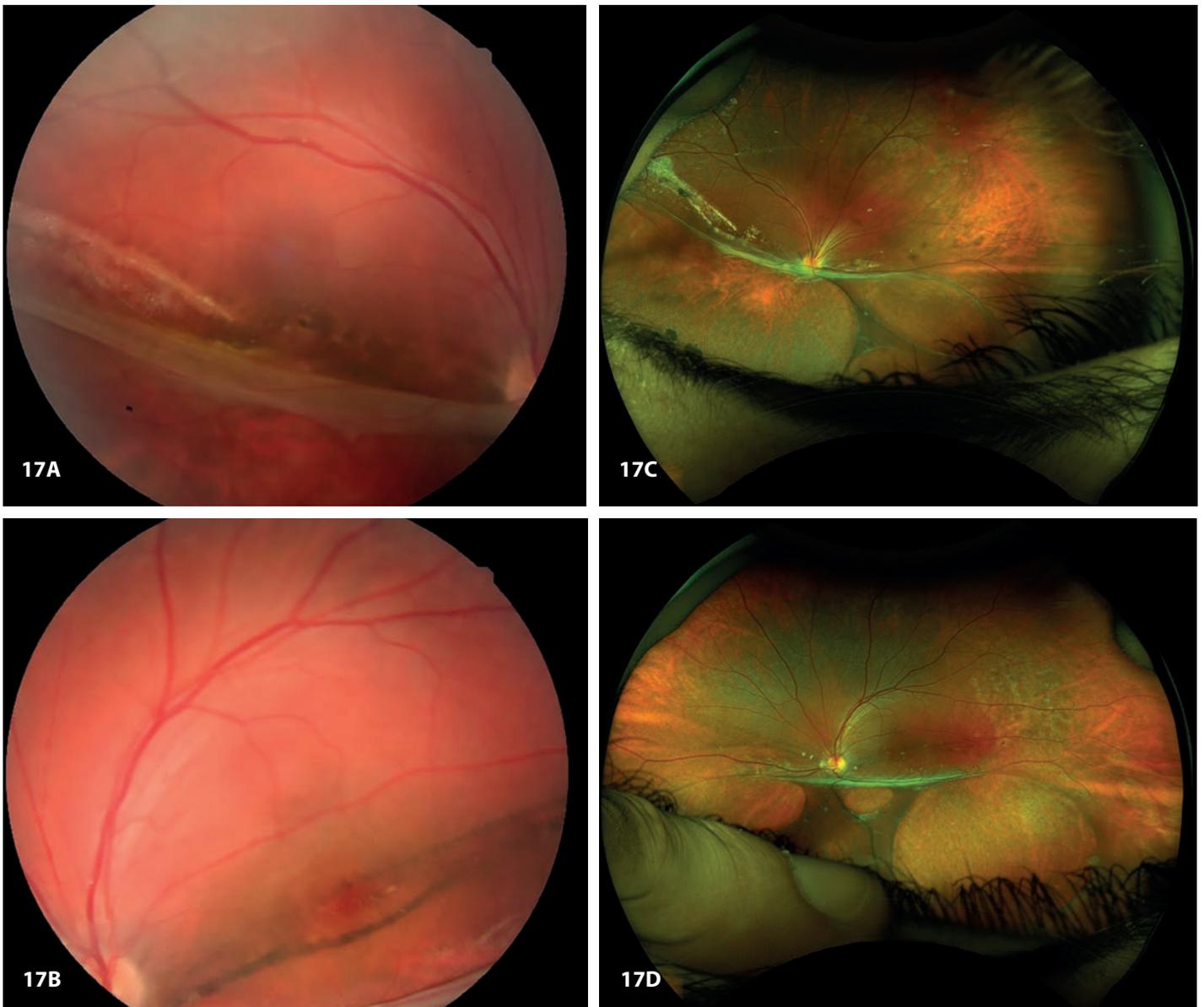


Figura 17. E y F) En la OCT, aparece la retinosquisis en las capas nuclear y plexiforme interna^{14,15}.

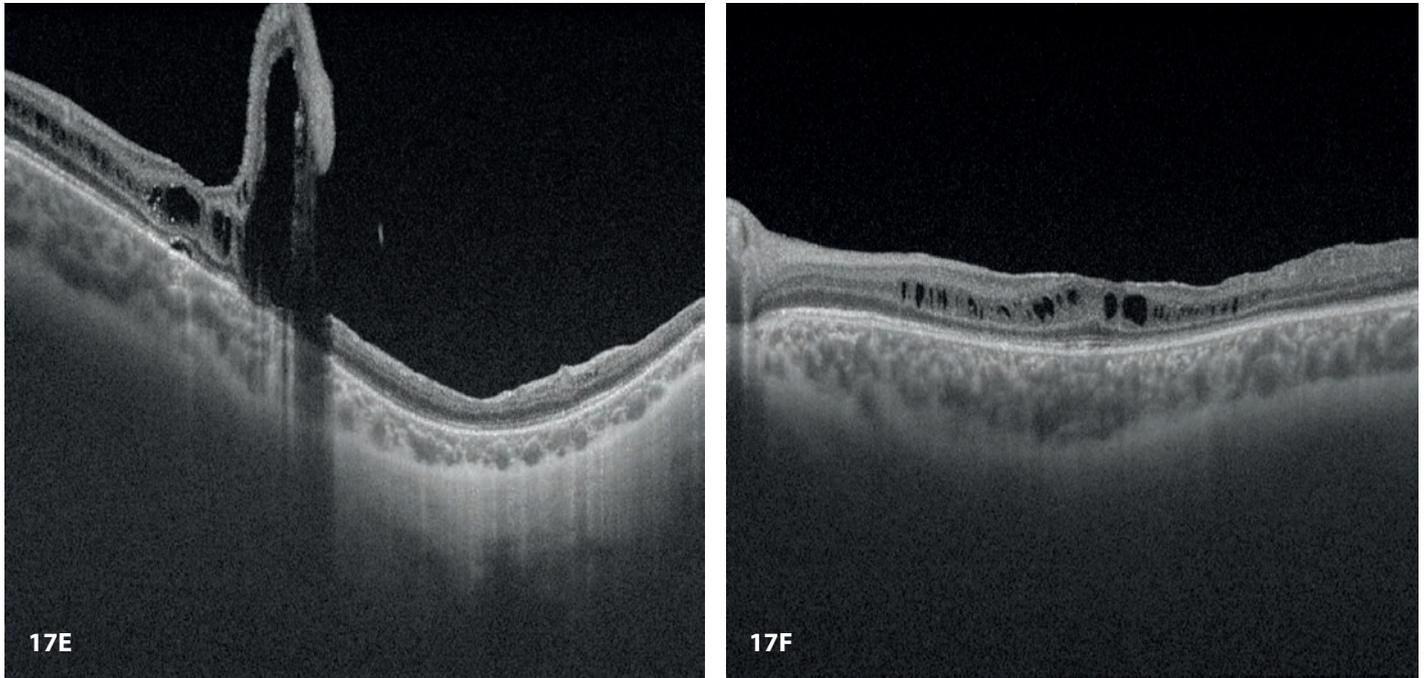
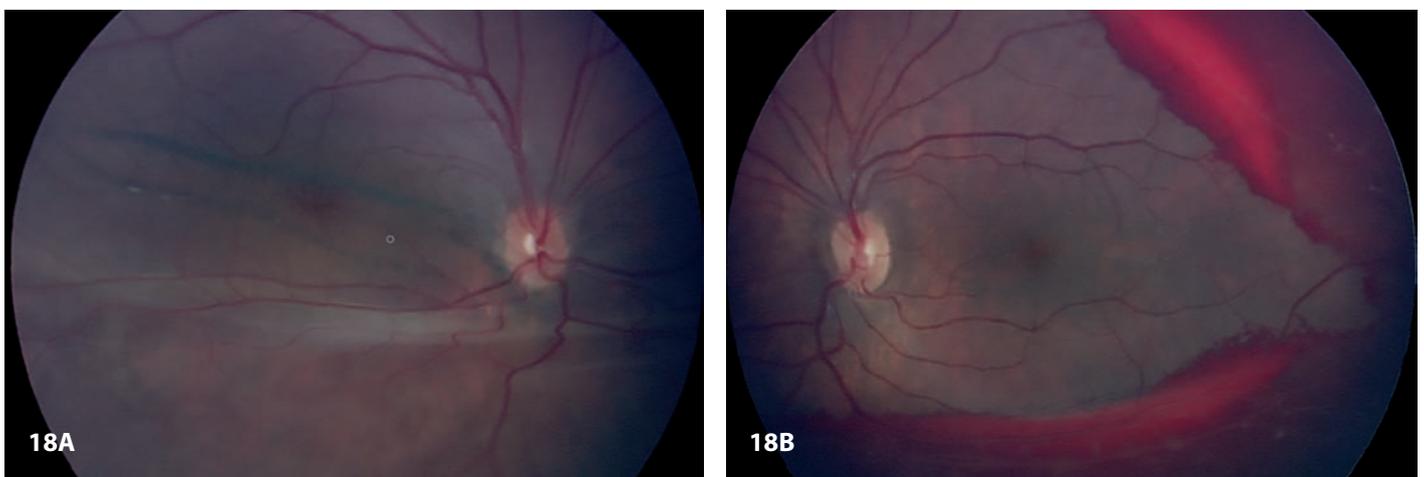


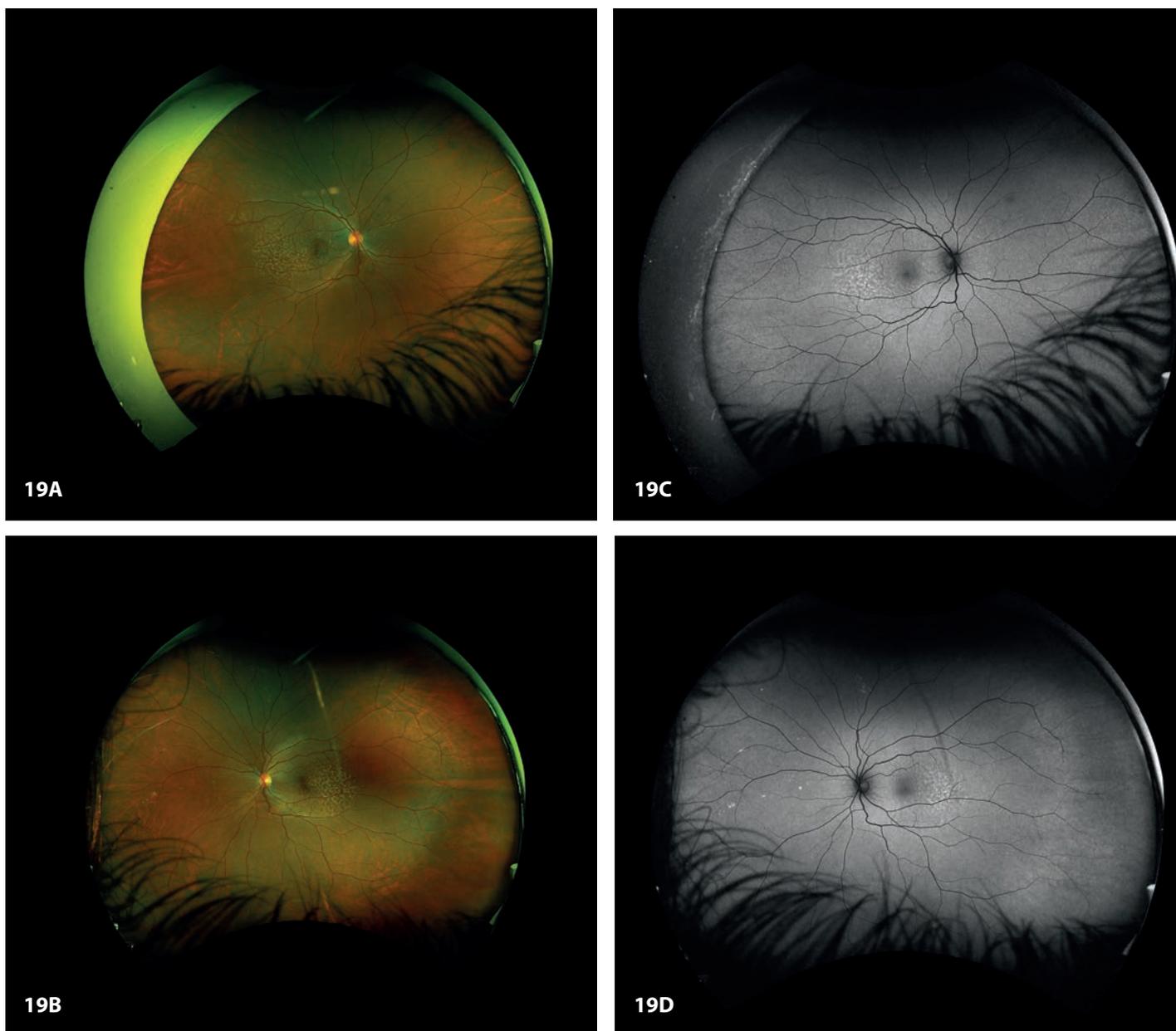
Figura 18. A) Retinosquisis macular en un paciente con retinosquisis ligada al X. **B)** Hemorragia entre las capas internas y externas de un paciente con retinosquisis ligada al cromosoma X.



Drusas dominantes

Se trata de una alteración autosómica dominante caracterizada por depósitos similares a drusas en la mácula, que pueden tener una apariencia radial o en forma de panal de abeja¹⁶.

Figura 19. Paciente de 15 años con drusas dominantes. **A y B)** Retinografía. **C y D)** Autofluorescencia.



Enfermedades generalizadas de los fotorreceptores

Amaurosis congénita de Leber

La amaurosis congénita de Leber (LCA) es una enfermedad mayoritariamente autosómica recesiva resultante de mutaciones en al menos 25 genes diferentes. Los pacientes con LCA se ven afectados por baja agudeza visual, nistagmus, respuestas ERG severamente reducidas, y típicamente muestran el fenómeno oculodigital^{1,17}.

Figura 20. Paciente con amaurosis congénita de Leber asociada a mutación del gen *RPE65*. Esta paciente ha podido ser intervenida mediante la única terapia génica comercializada. **A y B)** Retinografía. **C y D)** Autofluorescencia.

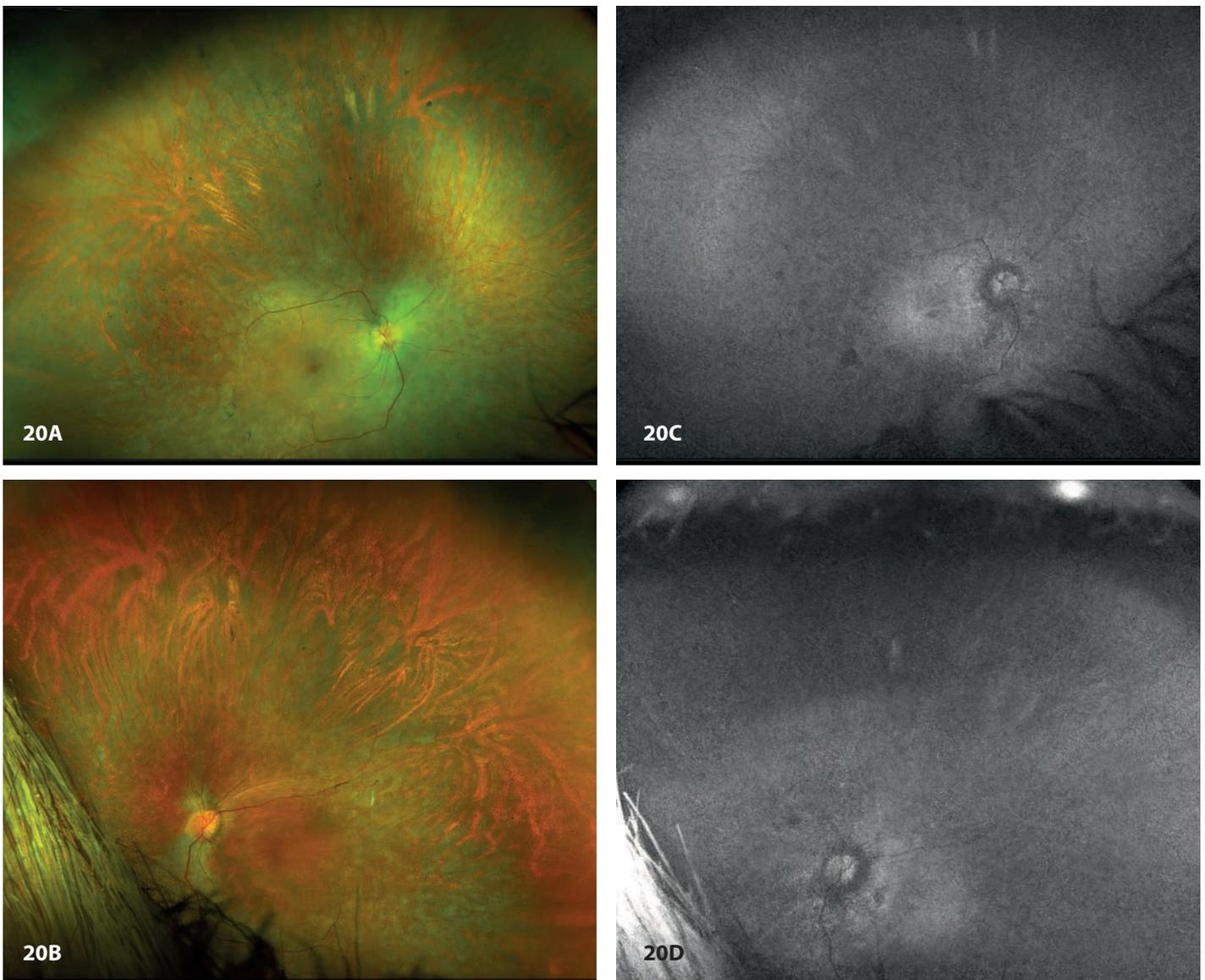


Figura 20. Paciente con amaurosis congénita de Leber asociada a mutación del gen *RPE65*. Esta paciente ha podido ser intervenida mediante la única terapia génica comercializada. **E y F)** OCT macular en la que se puede observar cómo se mantienen las capas externas retinianas en esta región.

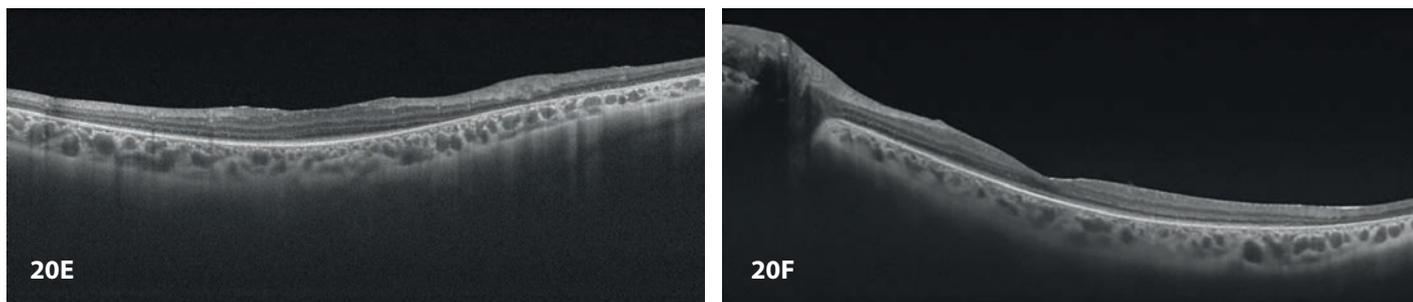
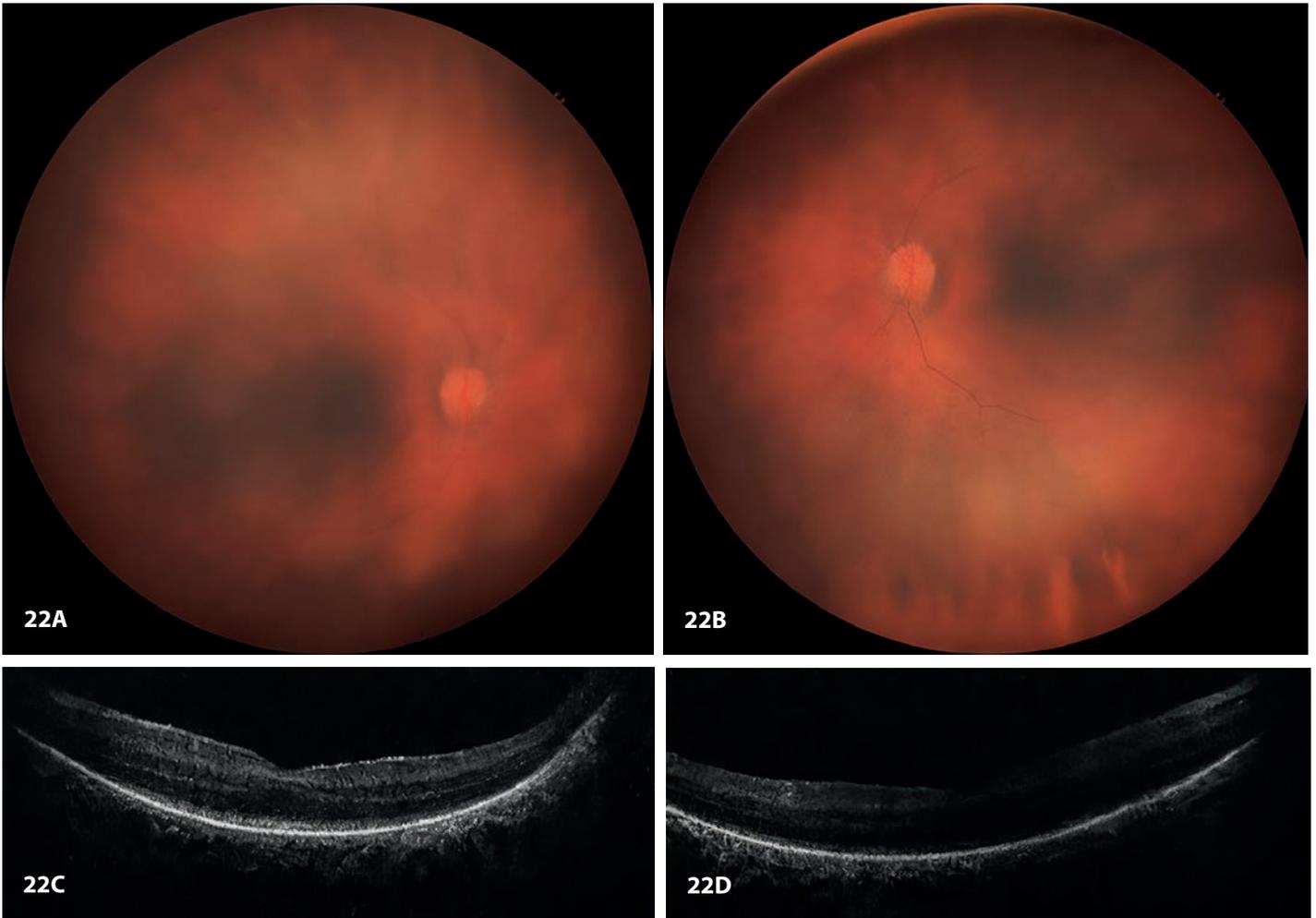


Figura 21. Retinografía de una paciente con amaurosis congénita de Leber secundaria a mutación autosómica recesiva en el gen *NMNAT1*, en la que es característico un pseudocoloboma macular festoneado.



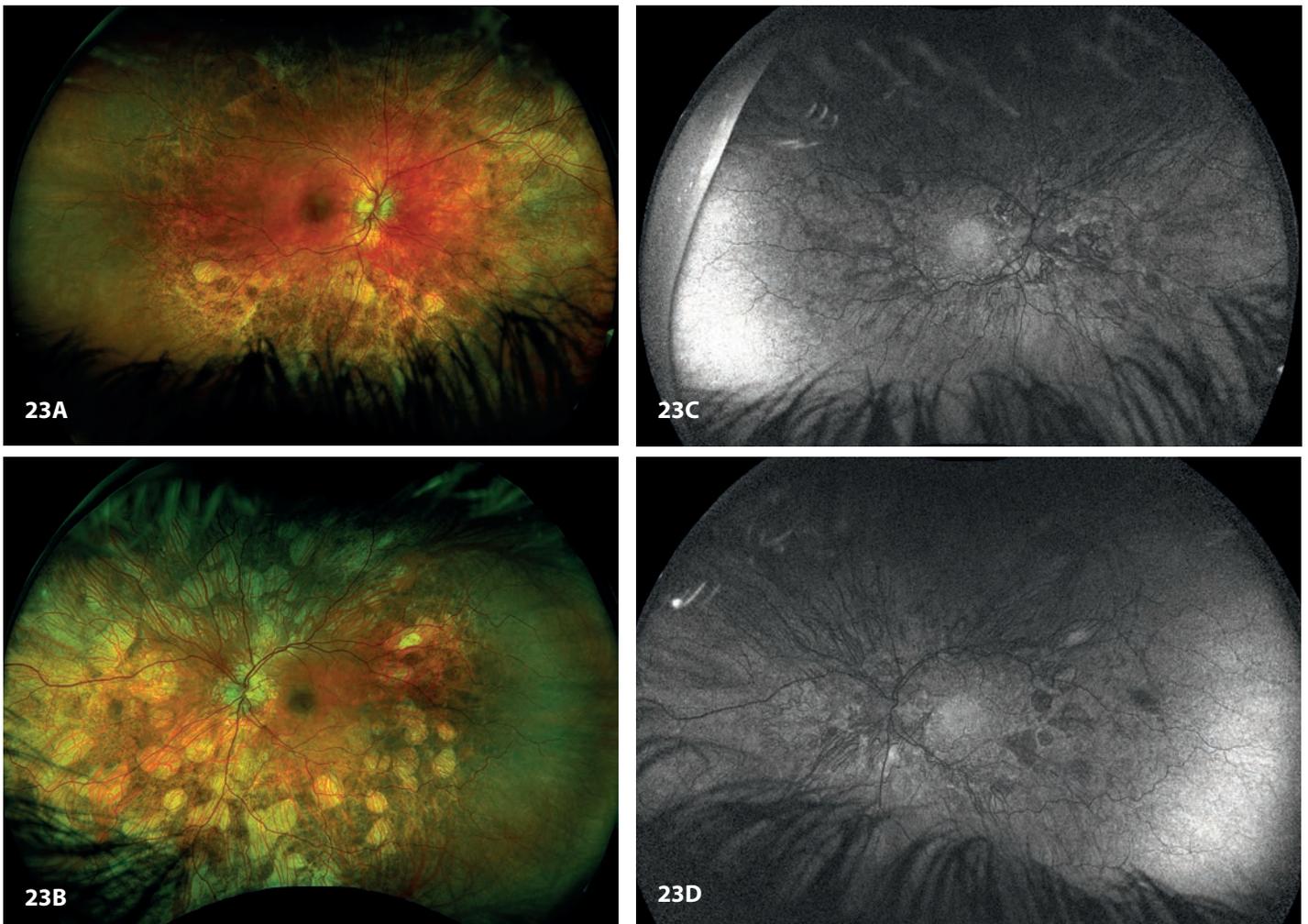
Figura 22. Paciente de 1 año de edad con nistagmus y baja visión. **A y B)** La retinografía no muestra alteraciones significativas. **C y D)** El OCT macular presenta una morfología conservada. En el electroretinograma, las respuestas mesópica y *flicker* no son registrables, y el estudio genético muestra una mutación autosómica recesiva en el gen *CEP290*. Algunas de estas mutaciones son responsables de la amaurosis congénita de Leber aislada, pero otras asocian ciliopatías, como el Bardet-Biedl, Joubert, Meckel-Gruber y Senior-Loken¹⁸⁻²⁰.



Coroideremia

La coroideremia (CHM) es una distrofia retiniana ligada al cromosoma X caracterizada por una degeneración progresiva de la coriocapilar, el epitelio pigmentario de la retina y los fotorreceptores. La CHM es causada por mutaciones en el gen *Rab Escort Protein 1 (REP-1)*, que codifica una proteína involucrada en el tráfico vesicular^{21,22}.

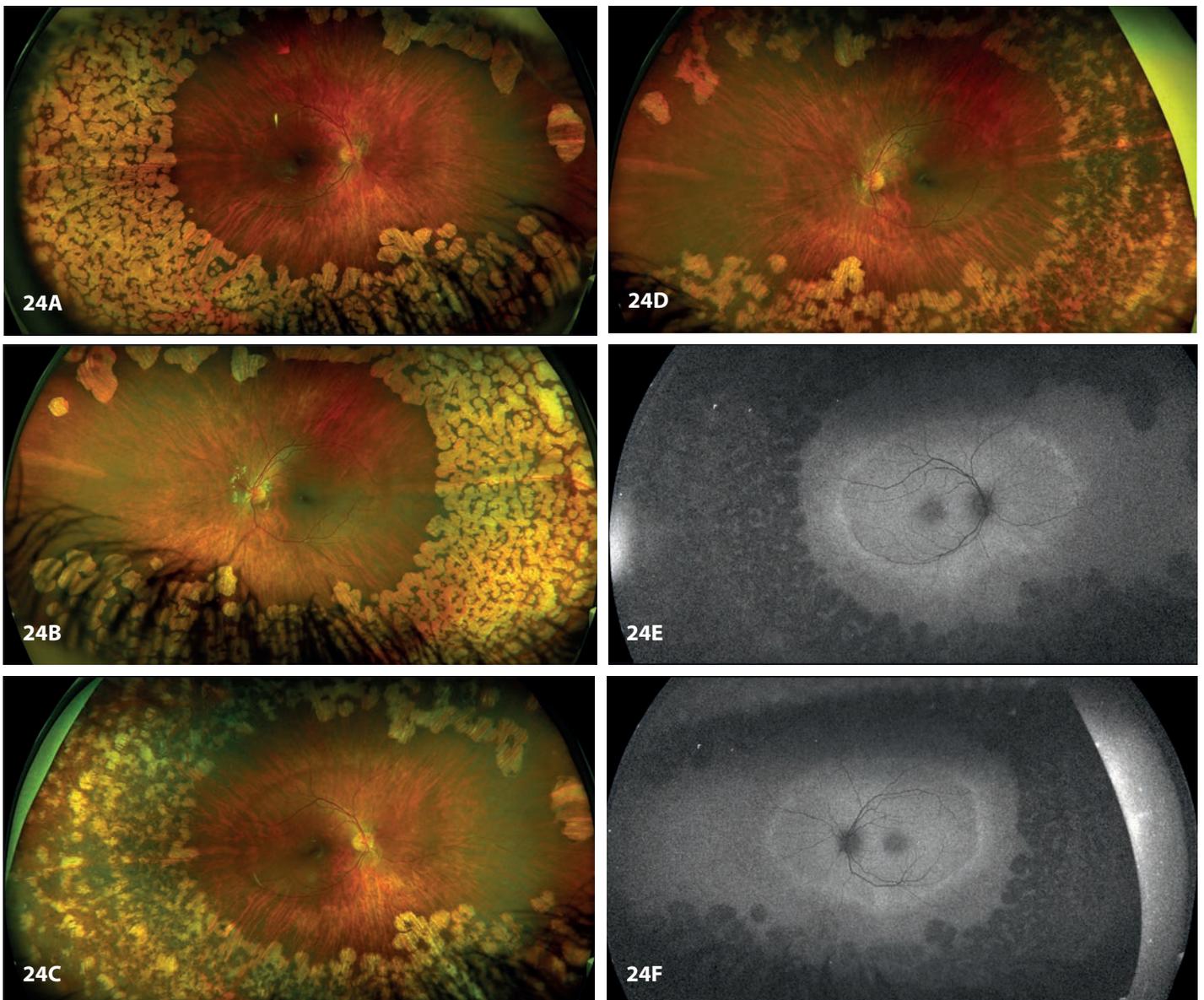
Figura 23. Fotografía en color del fondo de ojo de un paciente con coroideremia. **A y B)** Se observa una pigmentación granular fina en la mácula y alrededor de las arcadas, así como placas hipopigmentadas en la periferia con conservación del grosor vascular. **C y D)** Imágenes de autofluorescencia del fondo de ojo que muestran la atrofia peripapilar y zonas de hipoautofluorescencia completa en las placas atróficas, hipoautofluorescencia-hiperautofluorescencia moteada en el área yuxtamacular y autofluorescencia normal en la mácula.



Atrofia gyrate

La *atrofia gyrate* de la coroides y la retina es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones del gen *OAT*, que codifica la enzima mitocondrial ornitina-delta-aminotransferasa (OAT). El diagnóstico clínico se confirma con la detección de niveles elevados de ornitina en sangre. Se trata de una de las pocas distrofias en las que el tratamiento dietético y la suplementación con complejo B es capaz de detener la progresión de la pérdida de campo visual en 1/3 de los pacientes^{23,24}.

Figura 24. A y B) Retinografía de un paciente con *atrofia gyrate* al diagnóstico. **C y D)** Posterior imagen a los cuatro años tras la reducción de los niveles de ornitina en sangre, gracias a una dieta hipoproteica y suplementación con vitamina B. **E y F)** Autofluorescencia del mismo paciente a los 4 años del diagnóstico.



Vitreorretinopatías

Vitreorretinopatías no exudativas

Síndrome de Goldmann-Favre (*síndrome enhanced S cone*)

El síndrome de Goldmann-Favre es una de las degeneraciones vitreoretinianas hereditarias menos frecuentes. Se asocia a mutaciones autosómicas recesivas en el gen *NR2E3*. Debuta de forma temprana con nictalopía, cambios pigmentarios en las arcadas, degeneración vítrea, retinosquiasis periférica y catarata subcapsular posterior²⁵⁻²⁷.

Figura 25. Catarata subcapsular posterior. Hipopigmentación alrededor de las arcadas y retinosquiasis foveal en un paciente con síndrome de Goldmann-Favre.

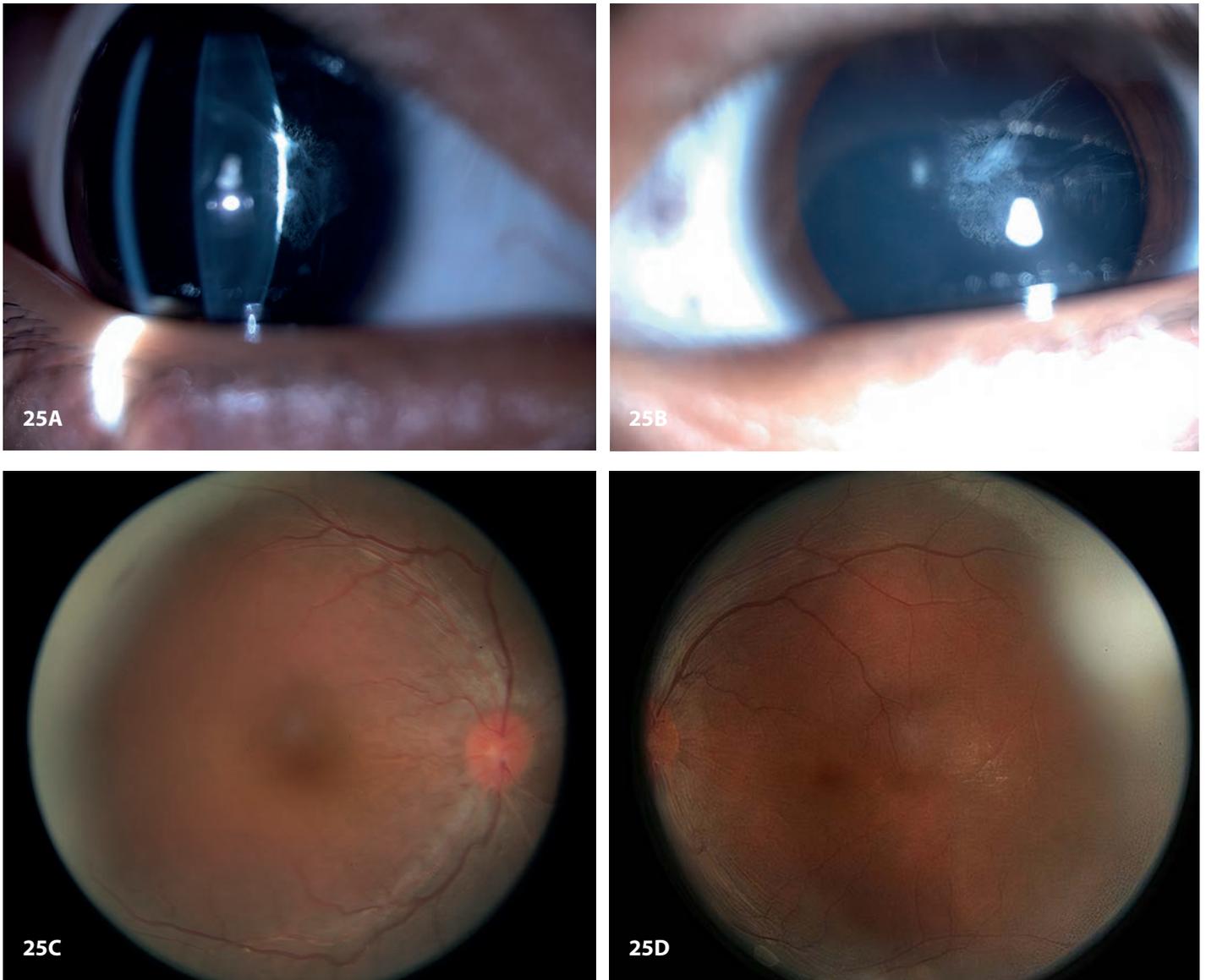
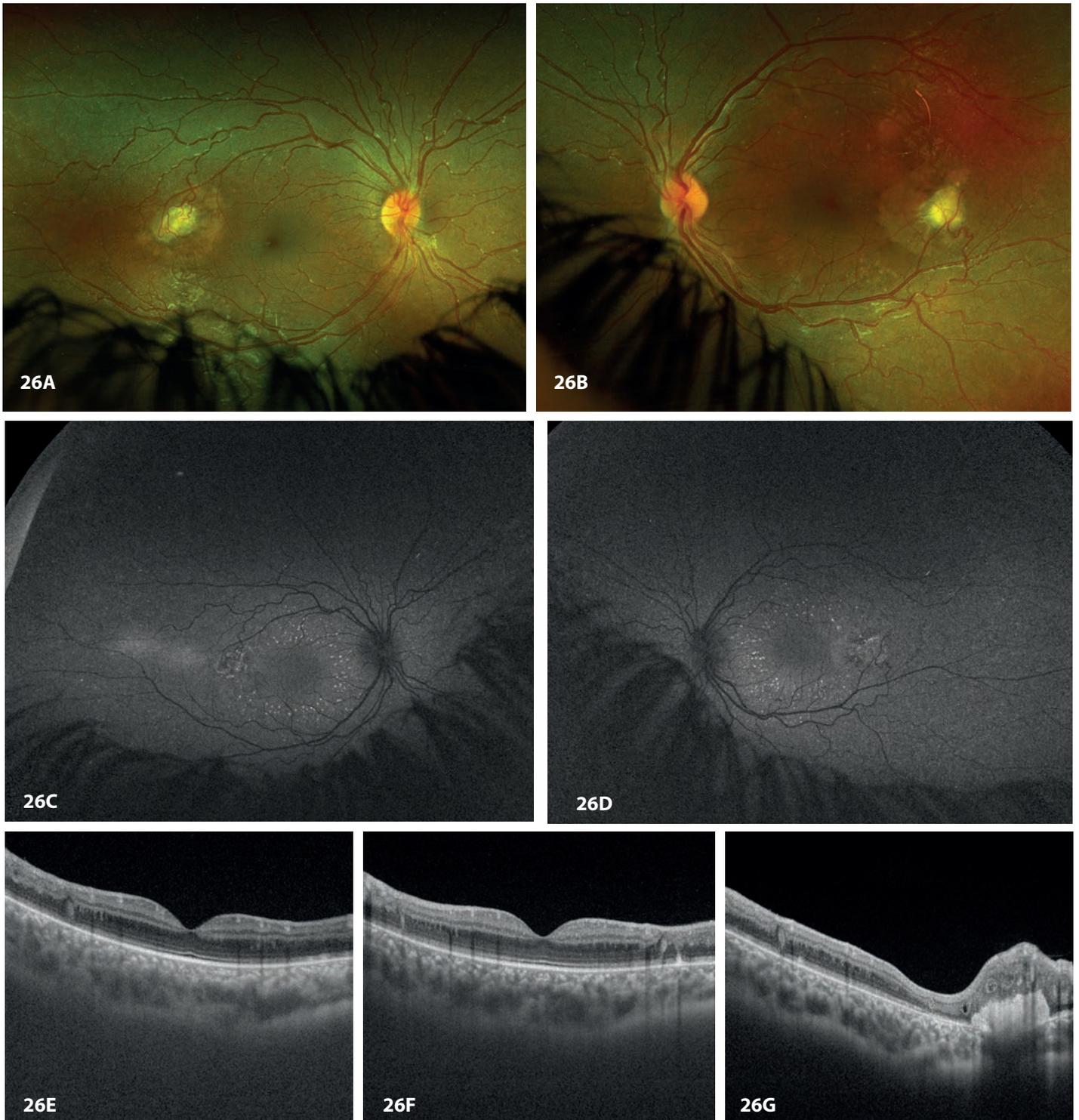


Figura 26. A y B) Depósitos drusenoides subretinianos y acúmulo drusenoides temporal a la mácula en ambos ojos. **C y D)** Hiperauto-fluorescencia punteada alrededor del área macular. **E y F)** Depósitos drusenoides en capas internas de la retina. **G)** Acúmulo hiperintenso con desestructuración de las capas retinianas y degeneración quística en la OCT.



Vitrorretinopatías exudativas

Vitrorretinopatía exudativa familiar (VEFR)

La VEFR es una vitrorretinopatía de carácter hereditario que cursa con un desarrollo anómalo bilateral de la vasculatura retiniana, presentando una alta heterogeneidad tanto clínica como genética²⁸⁻³⁰.

Figura 27. Paciente con ectopia macular, desprendimiento de retina temporal en ambos ojos e impactos de fotocoagulación láser en la periferia temporal del ojo izquierdo, por vitrorretinopatía exudativa familiar asociada a mutación autosómica recesiva del gen *TSPAN12*.

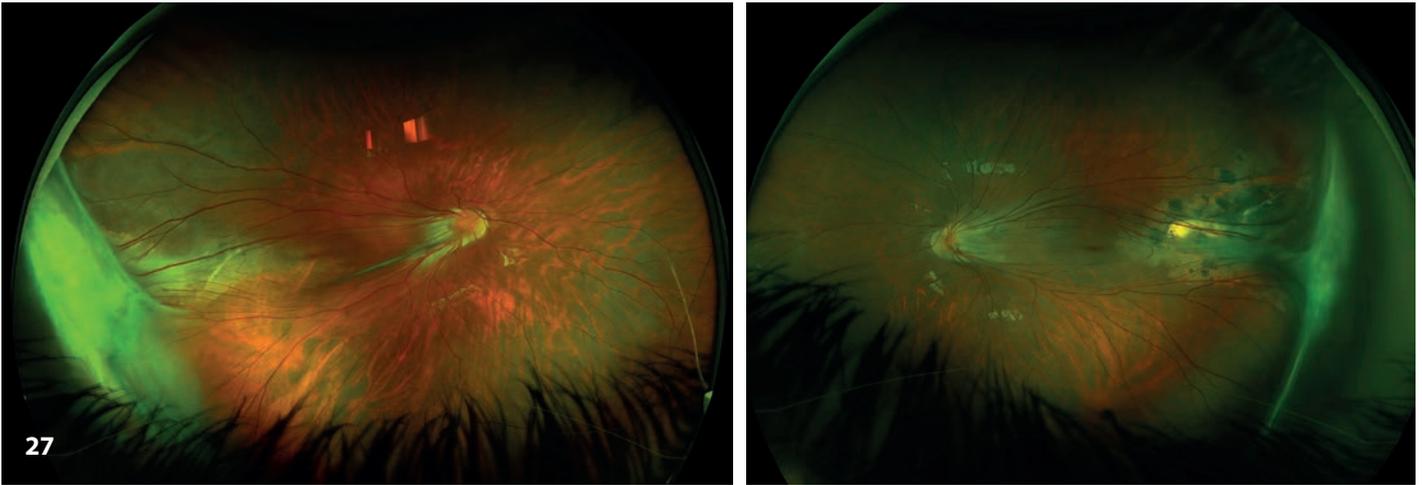


Figura 28. A y B) Paciente con vitrorretinopatía exudativa familiar, por mutación en hemicigosis del gen *NDP*, tratada con fotocoagulación láser periférico.

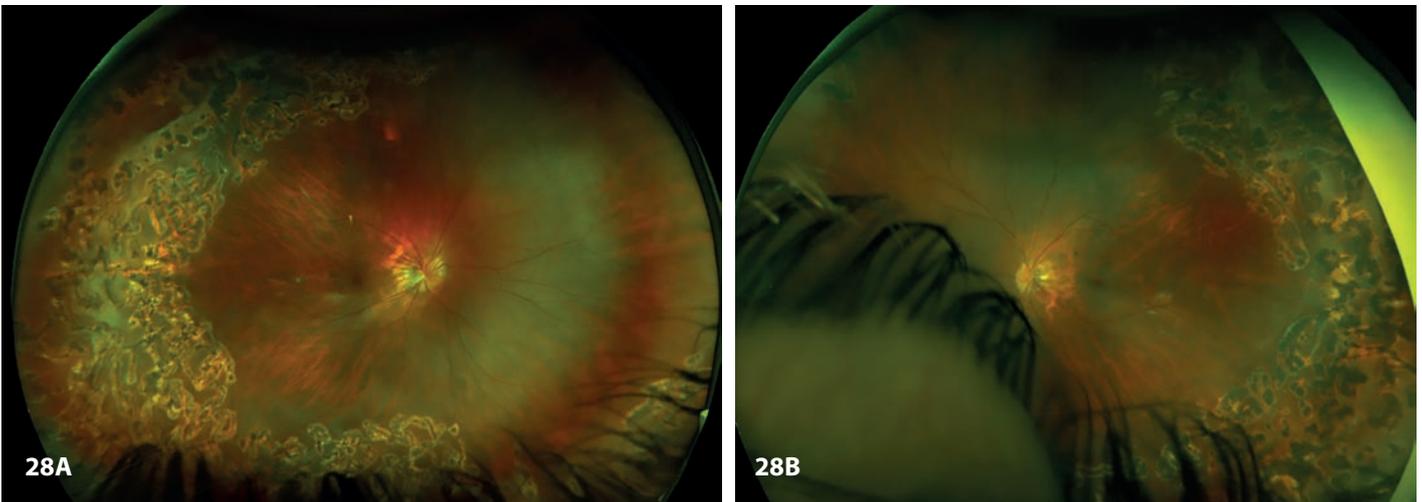
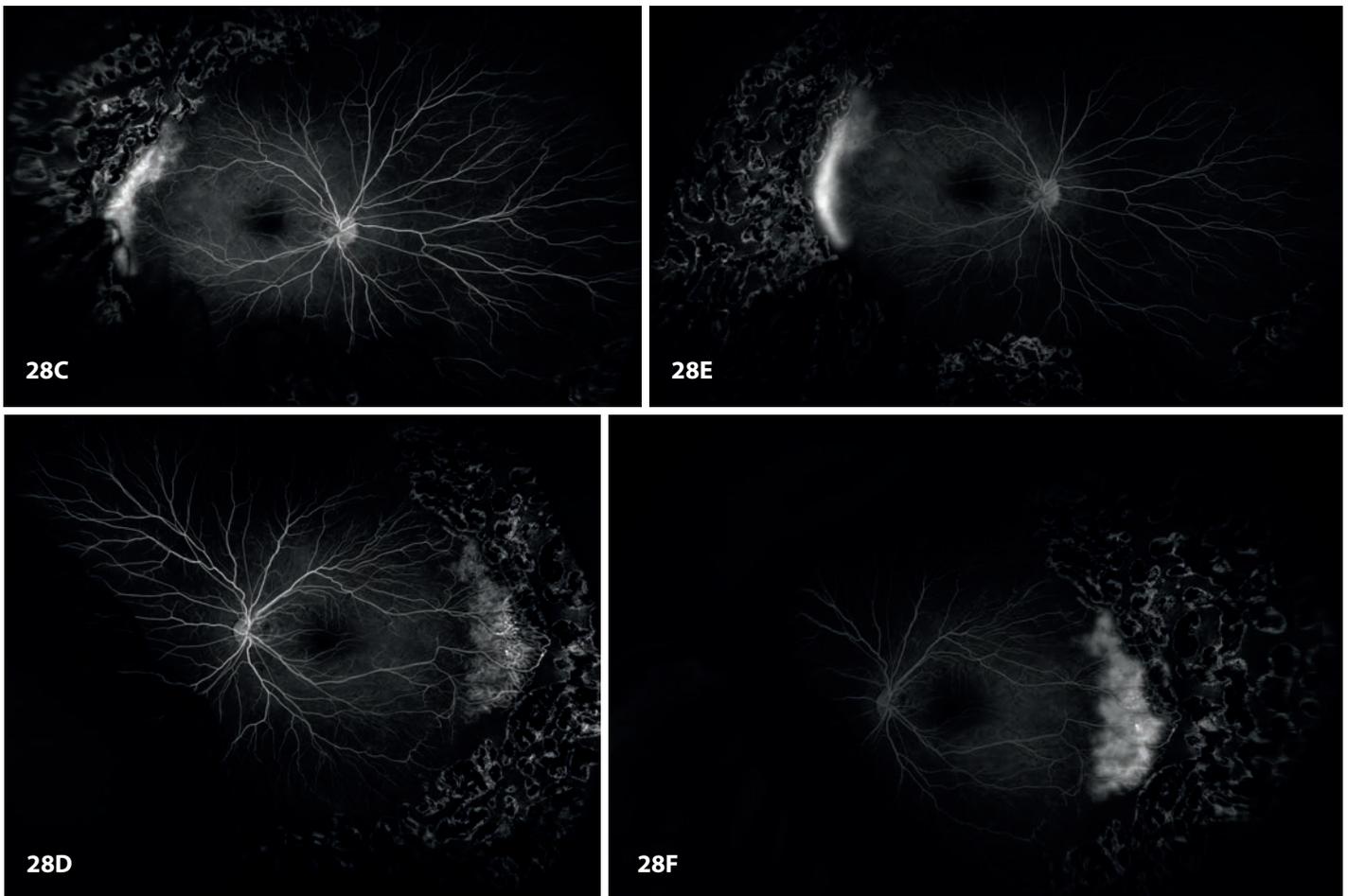


Figura 28. C y D) En la angiografía en tiempos precoces, se observa isquemia y neovascularización residual con exudación y fuga de contraste. **E y F)** Es más evidente en fases tardías.



Distrofias hereditarias de retina sindrómicas

Síndrome de Usher

El síndrome de Usher (USH) es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por una combinación de pérdida auditiva neurosensorial (HL) y retinitis pigmentosa. El USH es un síndrome clínica y genéticamente heterogéneo, con un total de once genes asociados, siendo los más frecuentes: *USH2A* y *MYO7A*³¹.

Figura 29. Fotografía de fondo de ojo con un paciente con síndrome de Usher y mutación autosómica recesiva del gen *MYO7A*. **A y B)** Desde la primera década, presenta nictalopía y se puede detectar la esclerosis arteriolar y la degeneración granular en la periferia de la retina. **C y D)** En la autofluorescencia, se ve la hipoautofluorescencia moteada periférica y un anillo de hiperautofluorescencia en el polo posterior con una progresión centrífuga. **E)** La línea hiperautofluorescente coincide con la zona de transición entre la degeneración y la desaparición de las capas externas de la retina y la zona preservada del polo posterior en la OCT macular.

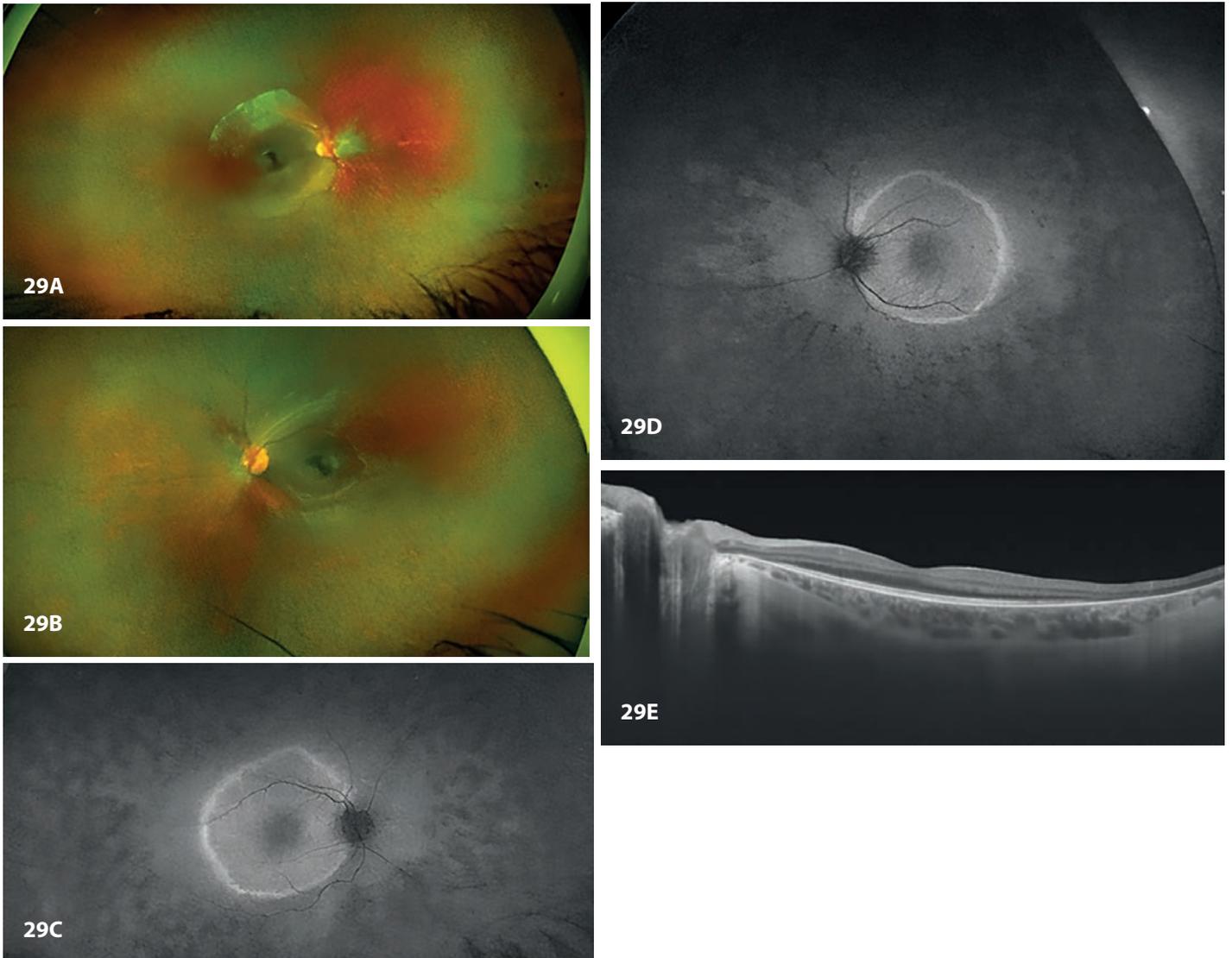
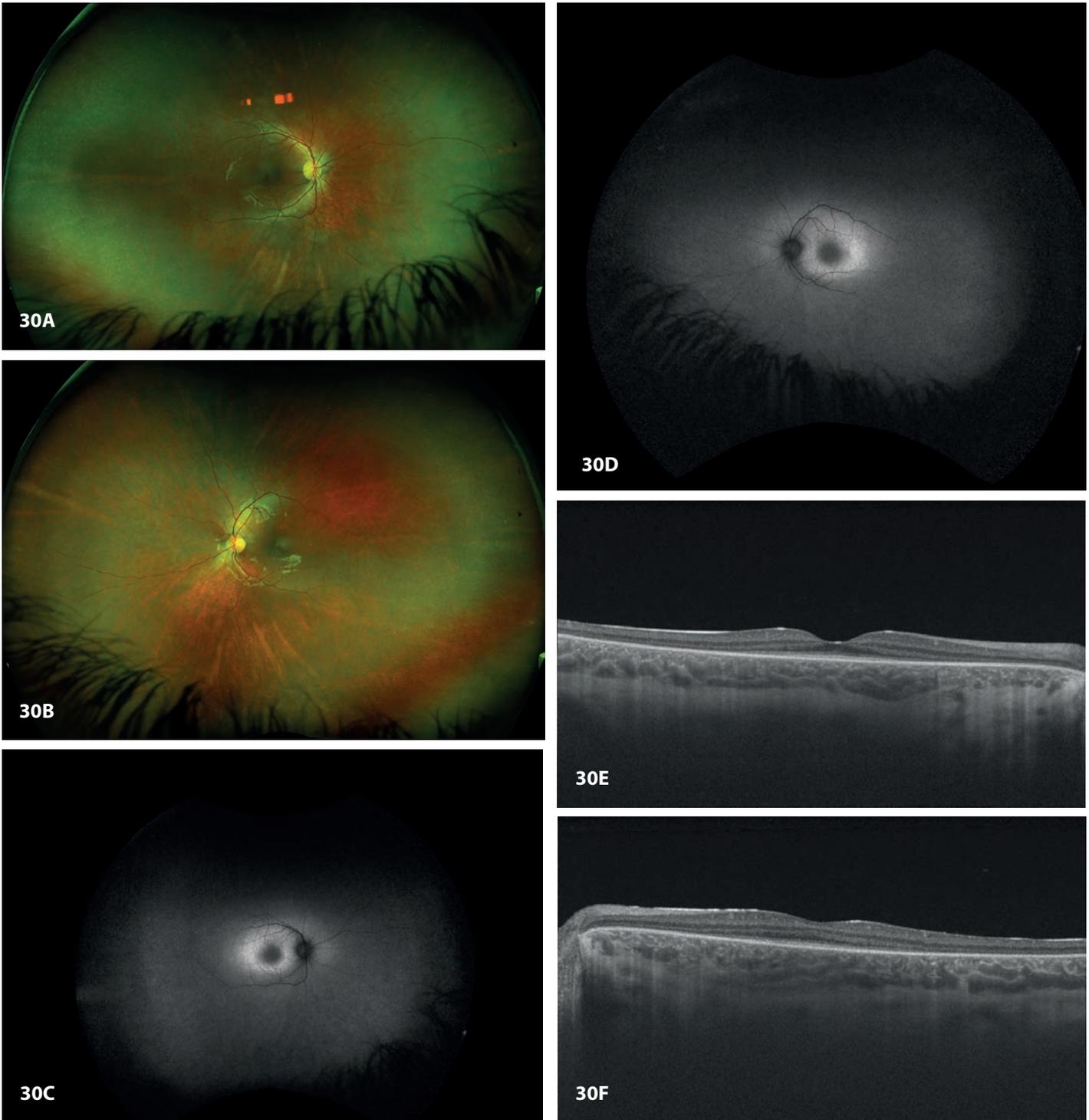


Figura 30. Paciente con síndrome de Usher tipo 2 y mutación autosómica recesiva del gen *USH2A*. **A y B)** En estos pacientes, la sintomatología aparece alrededor de la segunda década. La retinografía muestra una alteración granular periférica y esclerosis arteriolar. **C y D)** En la autofluorescencia, se observa una hipoautofluorescencia periférica y macular con hiperautofluorescencia anular en el polo posterior. **E y F)** En la OCT, hay una pérdida de los fotorreceptores por fuera del área foveal.



Síndrome de Stickler

Esta enfermedad se produce por mutaciones autosómicas dominantes o recesivas en un grupo de genes que codifican los tres tipos principales de colágeno presentes en el vítreo humano. El tipo 1 es el más frecuente y presenta un vítreo membranoso con una membrana fibrilar retrocrystaliniana que se extiende por la *pars plana* y la retina periférica, y presenta una incidencia de desprendimiento de retina regmatógeno (DRR) de hasta un 73%, con más de la mitad de los pacientes con DRR bilateral. Está producido por mutaciones autosómicas dominantes en el gen *COL2A1*, que codifica el colágeno tipo II. Asocia una fisura palatina o paladar ojival, sordera, rasgos faciales aplanados, hiperextensibilidad articular y artritis³²⁻³⁴.

Figura 31. A) Paladar ojival, muy característico de pacientes con síndrome de Stickler. **B y C)** Vítreo membranoso, que puede observarse con la lámpara de hendidura enfocando en el vítreo anterior (**B**) o en el fondo de ojo en forma de membranas vítreas (**C**). **D y E)** Es muy característica la presencia de lattices radiales, visibles en autofluorescencia.

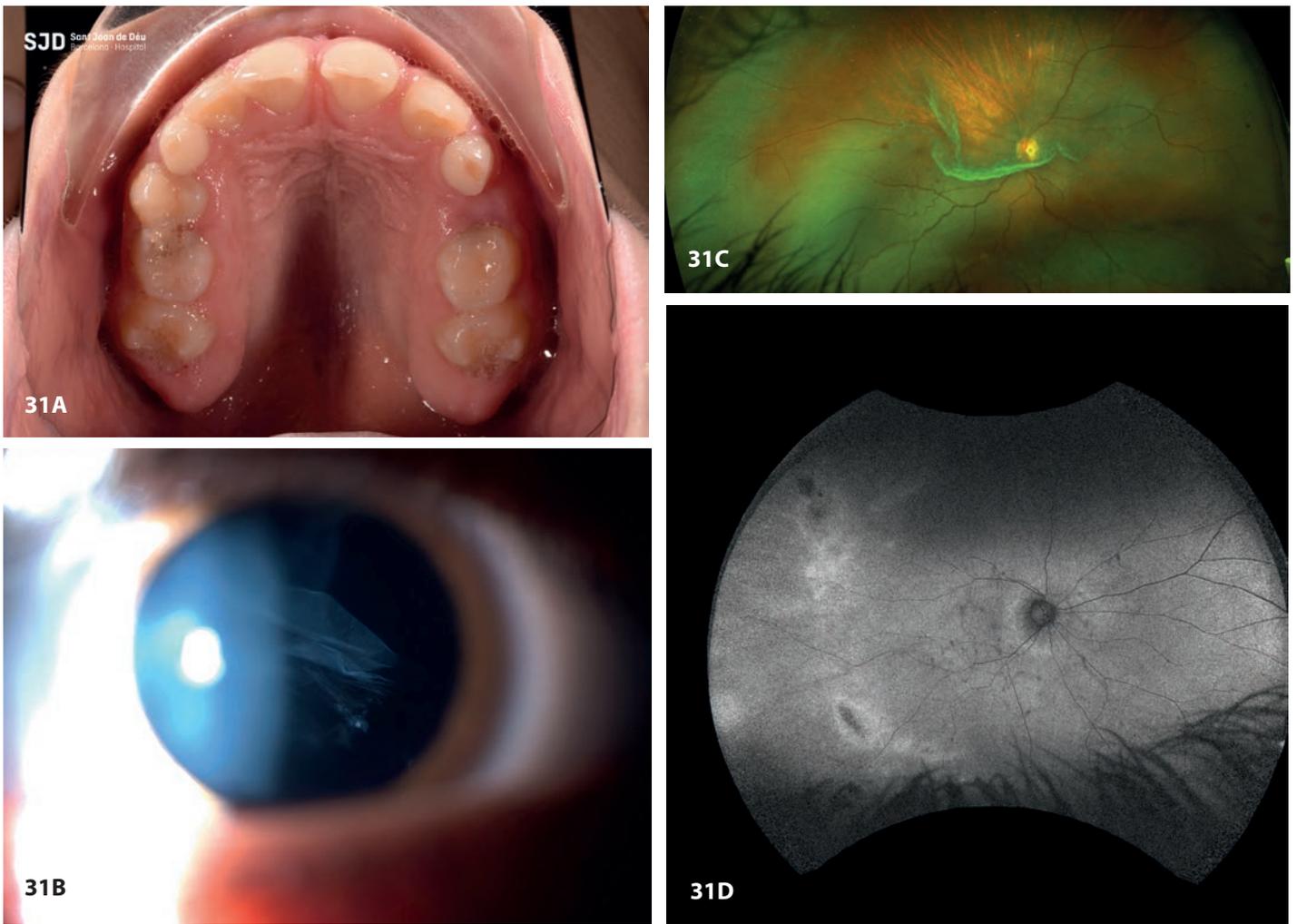
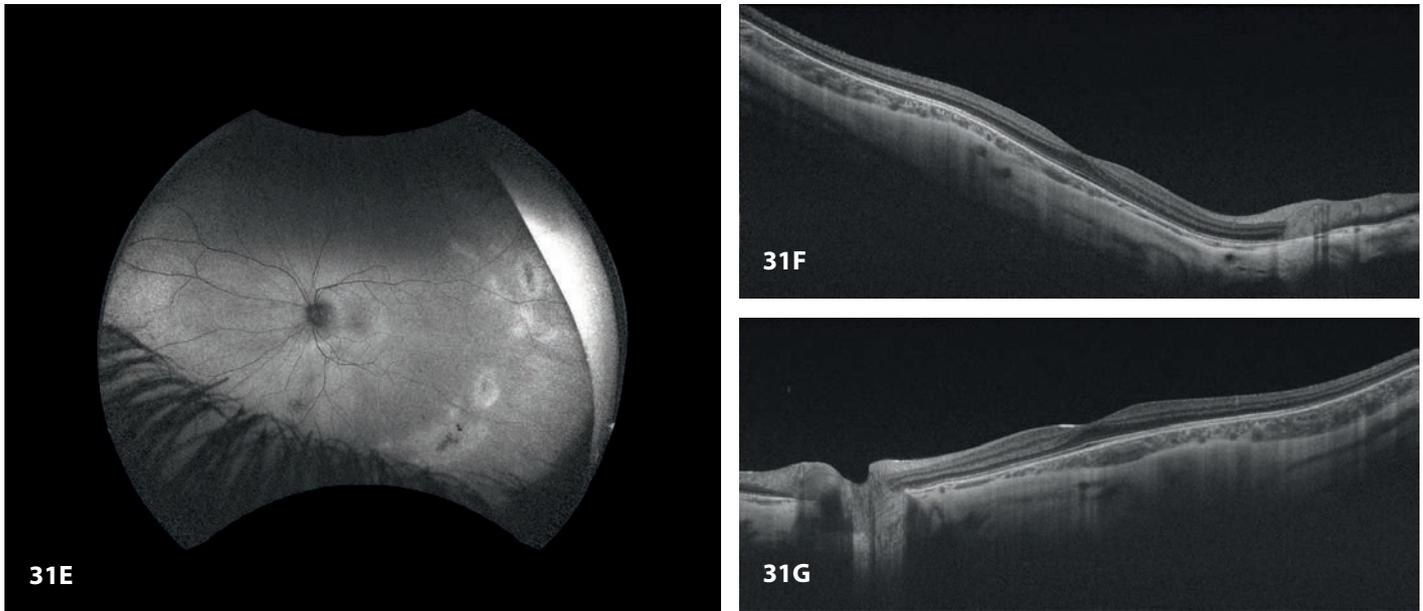


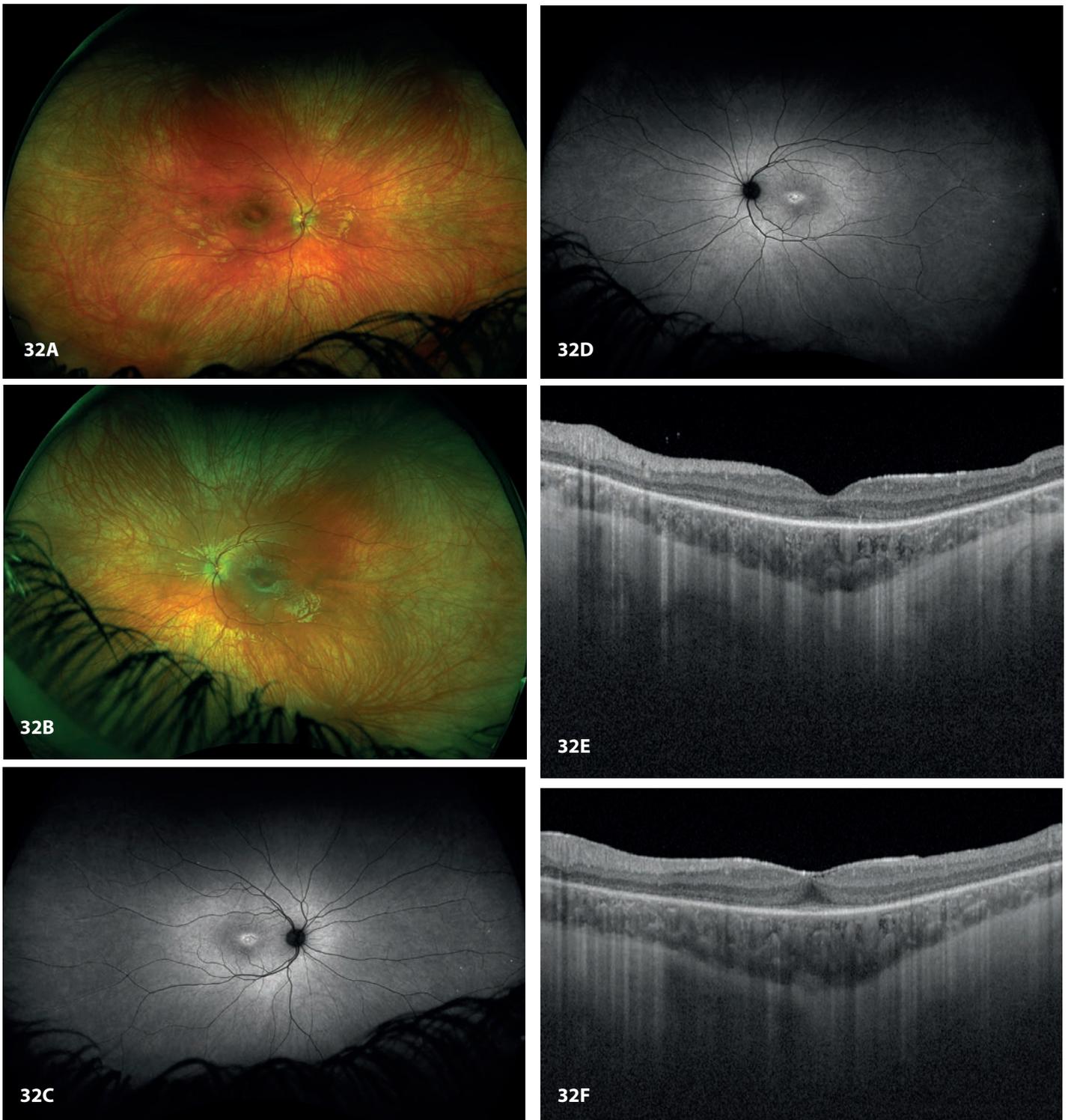
Figura 31. D y E) Es muy característica la presencia de lattices radiales, visibles en autofluorescencia. **F y G)** En la OCT, se pueden observar características de alta miopía como estafiloma, adelgazamiento coroideo y mácula en cúpula.



Síndrome de Bardet-Biedl

El síndrome de Bardet-Biedl es una ciliopatía autosómica recesiva caracterizada por distrofia retiniana, obesidad, polidactilia postaxial, disfunción renal, dificultades de aprendizaje e hipogonadismo. Habitualmente cursa como una distrofia de bastones-conos de inicio precoz en la primera década de la vida, aunque algunas formas debutan de forma inversa, con afectación inicial de los conos, seguida de degeneración de bastones³⁵.

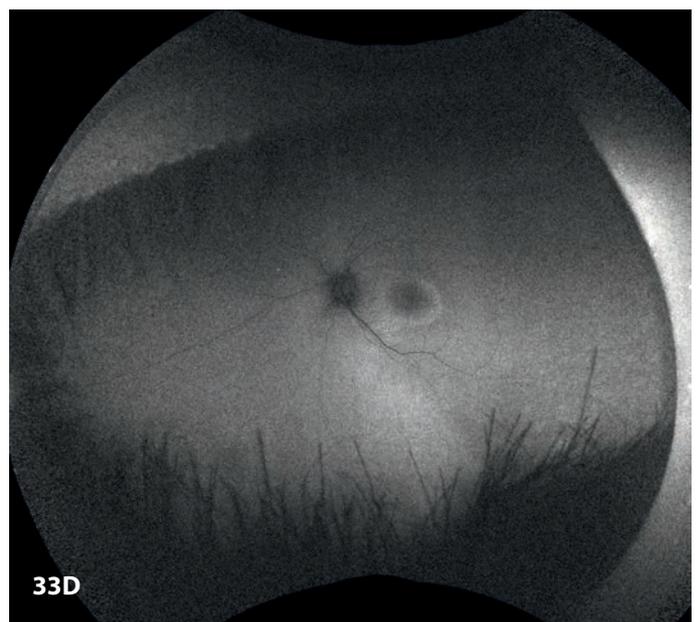
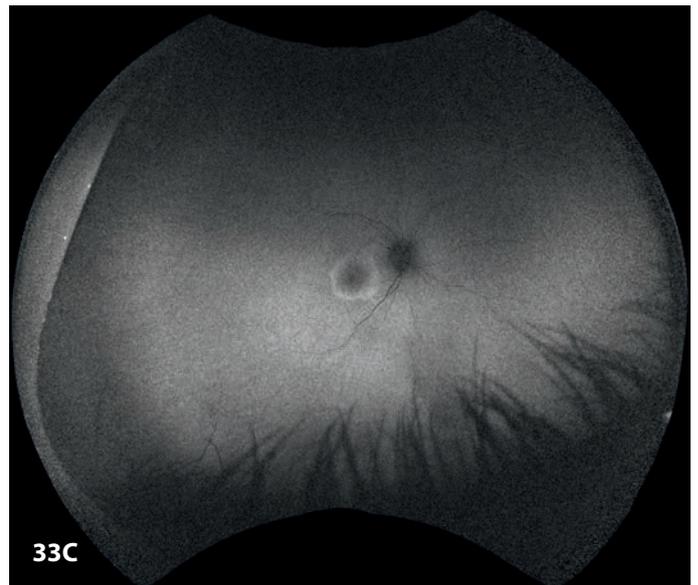
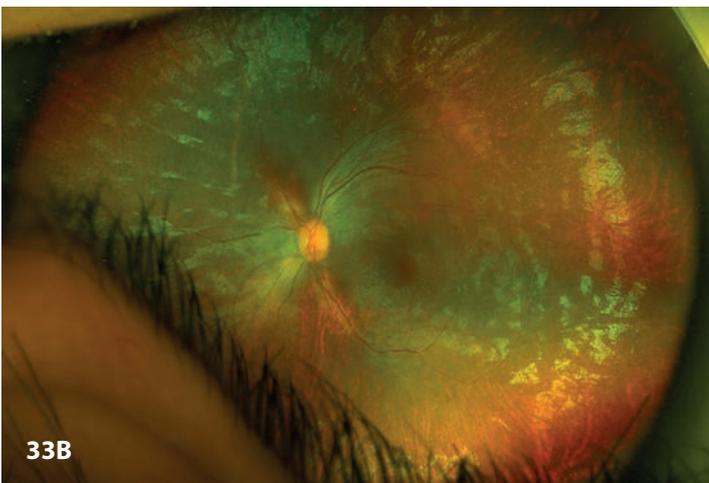
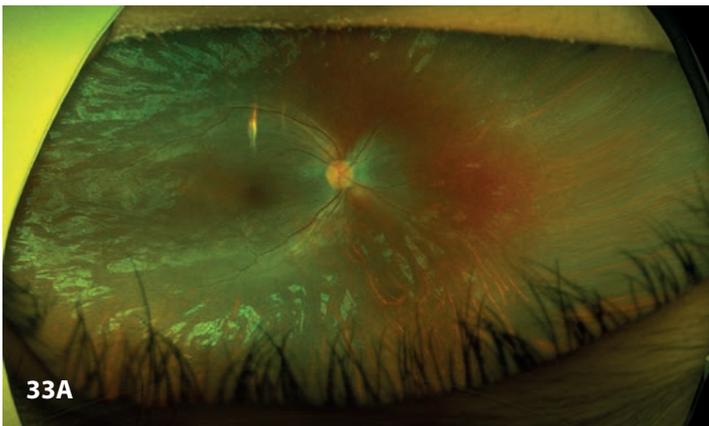
Figura 32. A y B) Paciente con enfermedad de Bardet-Biedl. En la retinografía, se observa un discreto moteado macular. **C y D)** El moteado macular se pone de manifiesto con la hiperautofluorescencia macular granular. **E y F)** En la OCT, se puede ver la degeneración de las capas externas retinianas, que ya han desaparecido en el área yuxtamacular.



Síndrome de Alström

Es un trastorno multisistémico poco frecuente caracterizado por distrofia de conos y bastones, pérdida auditiva, obesidad, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, diabetes *mellitus* tipo 2, miocardiopatía dilatada y disfunción renal y hepática progresiva³⁶.

Figura 33. A y B) Fotografía de fondo de ojo de un paciente con síndrome de Alström (gen *ALMS1*), en la que se aprecia esclerosis arteriolar y degeneración granular de la retina periférica. **C y D)** En la autofluorescencia, destaca la hipoautofluorescencia macular, con el anillo hiperautofluorescente alrededor de la mácula.



Déficit de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga

Es un trastorno mitocondrial oxidativo de los ácidos grasos caracterizado por crisis infantiles de hipoglucemia, acidosis metabólica, hepatopatía, rabdomiólisis y cardiopatía precedidas por el ayuno y/o enfermedades intercurrentes. Cursa con una coriorretinopatía granular atrófica que se inicia en la zona peripapilar y en el área macular^{37,38}.

Figura 34. A y B) Atrofia coriorretiniana peripapilar y del polo posterior. **C y D)** Se hace más evidente con la hiperautofluorescencia-hipoautofluorescencia granular por acúmulo de melanina.

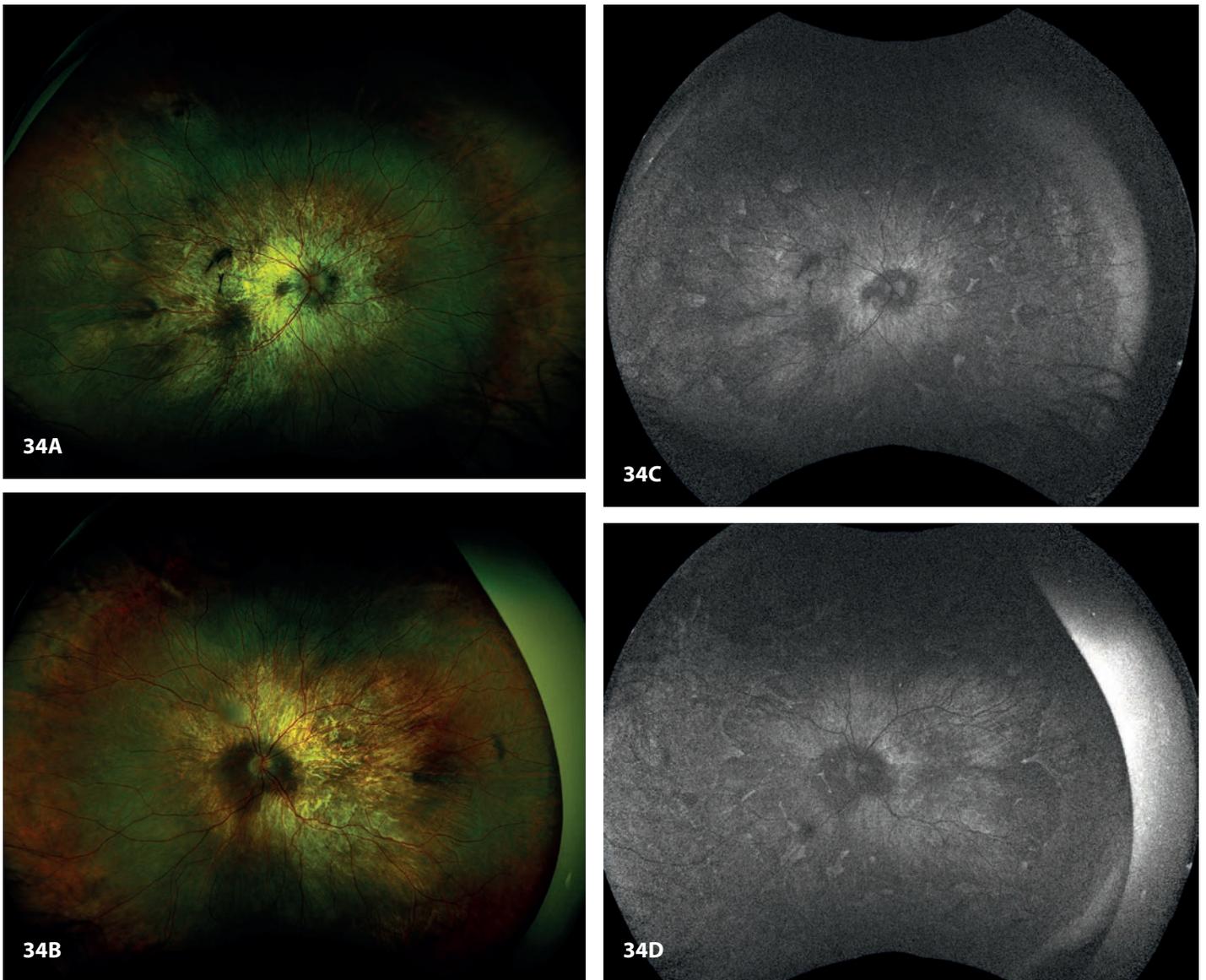
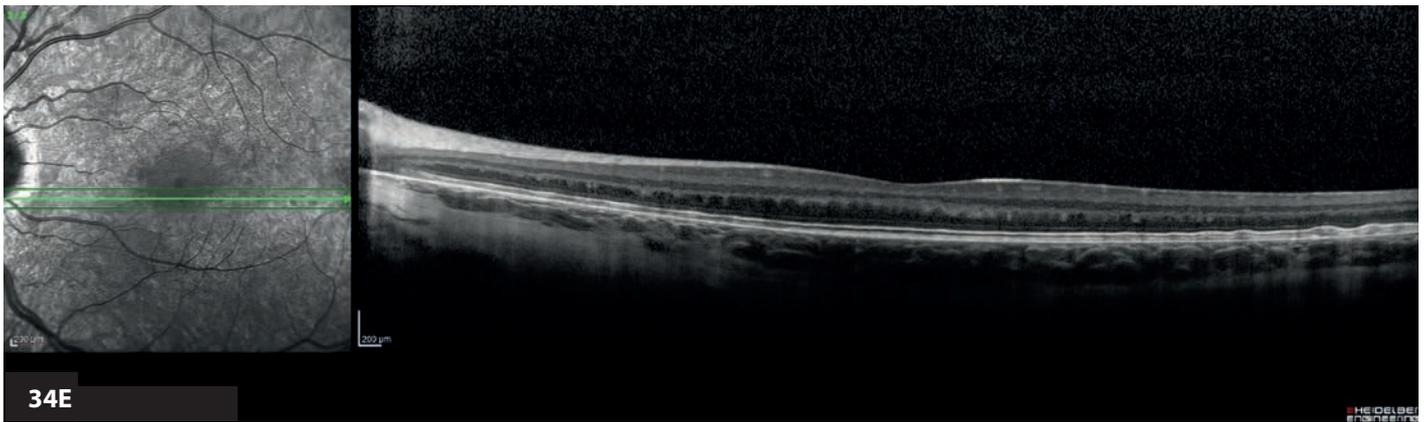


Figura 34. Atrofia coriorretiniana peripapilar y del polo posterior. **E)** Tomografía de coherencia óptica que muestra una desestructuración de la capa plexiforme interna y una alteración de la señal entre la línea de los segmentos externos de los fotorreceptores y el epitelio pigmentario de la retina.



Lipofuscinosis neuronal ceroidea

La lipofuscinosis ceroidea neuronal agrupa al menos ocho trastornos neurodegenerativos diferentes que resultan de la acumulación excesiva de lipopigmentos (lipofuscina) en los tejidos del cuerpo. La discapacidad visual que progresa a la ceguera y la extinción temprana del electroretinograma es una característica prominente y temprana de la mayoría de las variantes de estos trastornos. La ausencia de células ganglionares en la fovea da lugar a la mancha roja rodeada de células blancas enfermas^{39,40}.

Figura 35. Mancha de color rojo-cereza asociada a un paciente con enfermedad de Tay-Sachs.



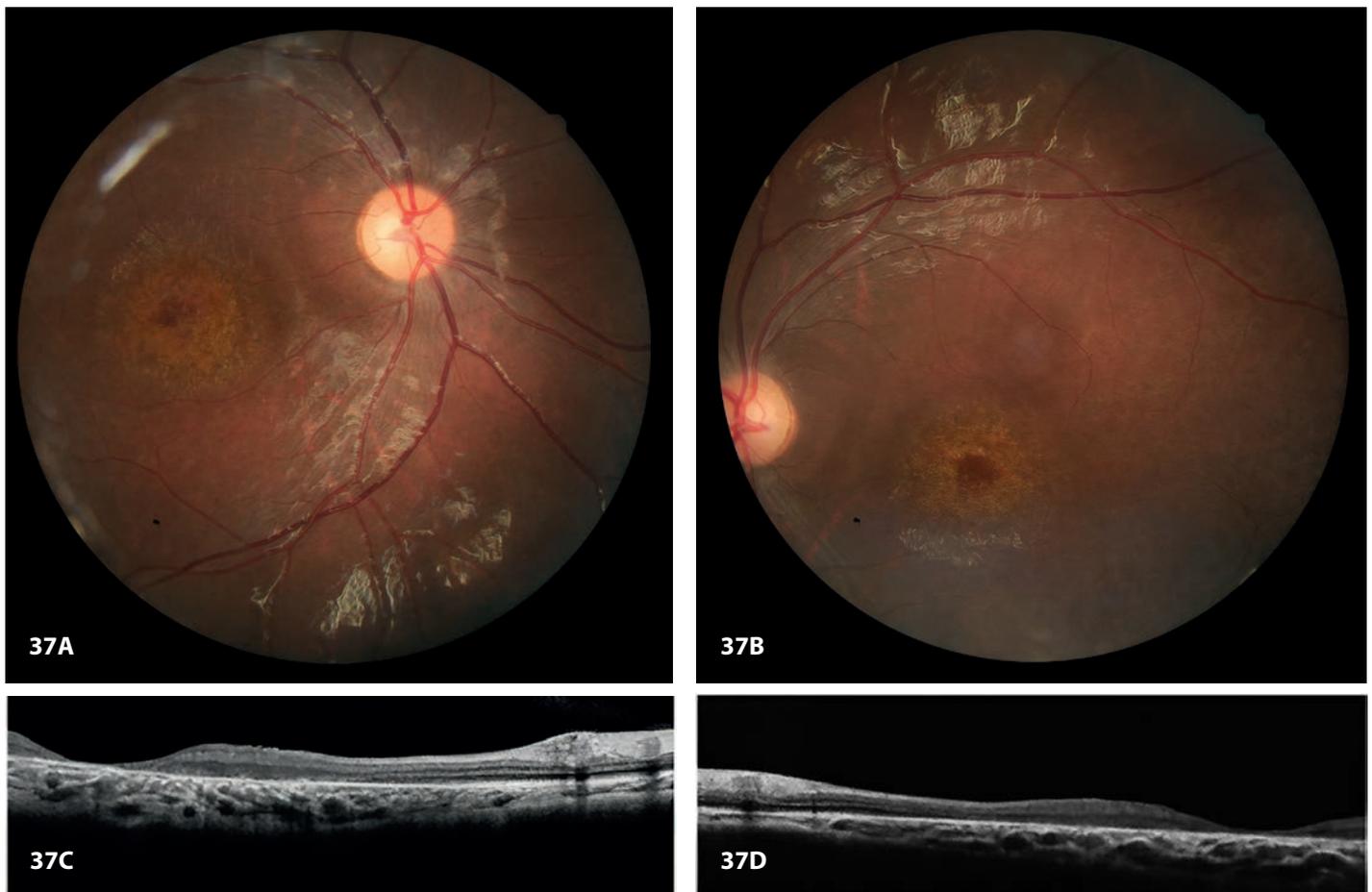
Figura 36. La NCL juvenil (enfermedad de Batten) comienza entre los 5 y los 8 años de edad. Los primeros signos típicos son: pérdida progresiva de la visión, convulsiones, ataxia o torpeza. Esta forma progresa con menos rapidez y termina con la muerte al final de la adolescencia o a principios de la década de los 20. En la imagen de fondo de ojo, se observa una atrofia macular con maculopatía "en ojo de buey".



Homocistinuria con aciduria metilmalónica

Se produce una degeneración de la retina, generalmente precoz y rápida, asociada a un deterioro neurológico precoz, microcefalia, y graves anomalías cerebrales, incluyendo hidrocefalia, anomalías de la sustancia blanca y lesiones atípicas de los ganglios basales^{42,43}.

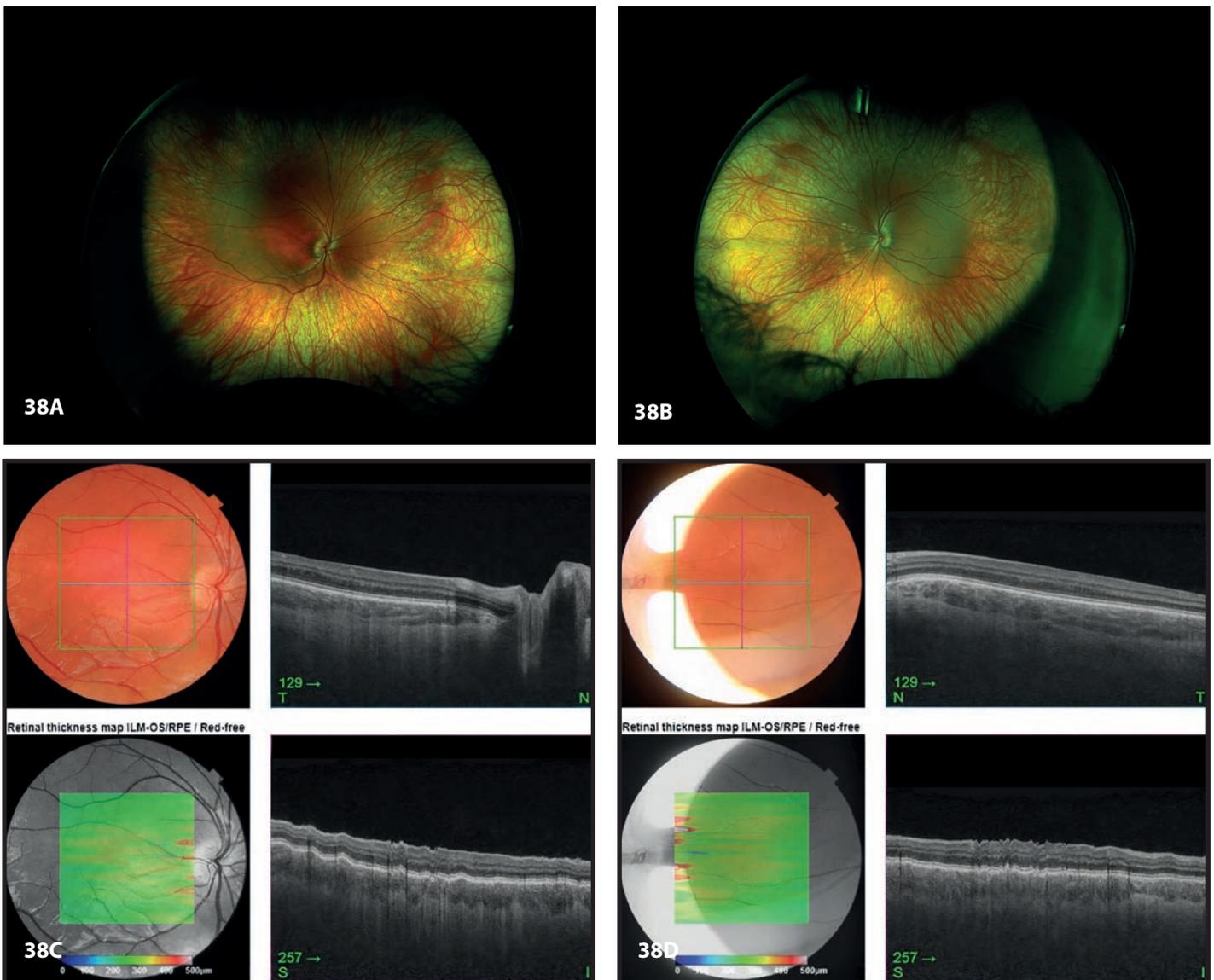
Figura 37. A y B) Retinografía de un paciente con homocistinuria con aciduria metilmalónica que muestra una maculopatía “en ojo de buey”. **C y D)** En la OCT, se puede ver una destrucción de las capas retinianas maculares, así como un aumento del grosor de la capa de fibras nerviosas alrededor de la zona foveal y adelgazamiento del resto de las capas retinianas.



Albinismo

El albinismo es un trastorno heterogéneo de la síntesis de melanina, en el cual los ojos (albinismo ocular), la piel y el cabello pueden estar afectados (albinismo oculocutáneo). Las diferentes mutaciones actúan a través de una vía común que implica la reducción de la síntesis de melanina en el ojo durante el desarrollo, provocando: hipoplasia foveal, hipopigmentación del fondo de ojo, transluminación del iris, nistagmus, agudeza visual reducida, estereopsis reducida o ausente, estrabismo y errores de refracción. Además, existe una anomalía característica de la decusación del quiasma, de modo que la mayoría de las fibras de cada ojo cruzan hacia el hemisferio contralateral. En algunos casos, se asocia a alteraciones de la coagulación (Hermansky-Pudlak) o infecciones recurrentes (Chediak-Higashi)^{44,45}.

Figura 38. Imágenes de fondo de ojo de un paciente con albinismo ocular. **A-D)** Se visualizan los vasos coroideos por la ausencia de pigmentación del epitelio pigmentario, y es característica la hipoplasia foveal (**A, B**) que se demuestra con la OCT macular (**C, D**).



Bibliografía

- Irigoyen C, Vallespín E, Quiroga J, Sanabria MR, Coco RM, Galdós M, et al. *Distrofias hereditarias de Retina: un nuevo paradigma*. [Monografía]. Club Español de la Mácula; 2020.
- Battaglia Parodi M, La Spina C, Corradetti G, Berchicci L, Petruzzi G, Bandello F. Retinal Hereditary and Degenerative/Dystrophic Diseases (Non-Age-Related Macular Degeneration). *Dev Ophthalmol*. 2016;55:205-11.
- Cuenca N, Ortuño-Lizarán I, Pinilla I. Cellular Characterization of OCT and Outer Retinal Bands Using Specific Immunohistochemistry Markers and Clinical Implications. *Ophthalmology*. 2018;125(3):407-22.
- Solaki M, Baumann B, Reuter P, Andreasson S, Audo I, Ayuso C, et al. Comprehensive variant spectrum of the CNGA3 gene in patients affected by achromatopsia. *Hum Mutat*. 2022;43(7):832-58.
- Zobor D, Zobor G, Kohl S. Achromatopsia: on the doorstep of a possible therapy. *Ophthalmic Res*. 2015;54(2):103-8.
- De Silva SR, Arno G, Robson AG, Fakin A, Pontikos N, Mohamed MD, et al. The X-linked retinopathies: Physiological insights, pathogenic mechanisms, phenotypic features and novel therapies. *Prog Retin Eye Res*. 2021;82:100898.
- Dhurandhar D, Sahoo NK, Mariappan I, Narayanan R. Gene therapy in retinal diseases: A review. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69(9):2257-65.
- Coco Martin RM, coord. *Guía clínica para el diagnóstico diferencial y el manejo de las enfermedades hereditarias de la retina y la coroides*. Sociedad Española de Retina y Vitreo (SERV); 2009.
- Souied E, Kaplan J, Coscas G, Soubrane G. Les dystrophies maculaires. *J Fr Ophtalmol*. 2003;26(7):743-62.
- Goodwin P. Hereditary retinal disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008;19(3):255-62.
- Molday RS, Kellner U, Weber BH. X-linked juvenile retinoschisis: clinical diagnosis, genetic analysis, and molecular mechanisms. *Prog Retin Eye Res*. 2012;31(3):195-212.
- Wood EH, Lertjirachai I, Ghiam BK, Koulisis N, Moysidis SN, Dirani A, et al. The Natural History of Congenital X-Linked Retinoschisis and Conversion between Phenotypes over Time. *Ophthalmol Retin*. 2019;3(1):77-82.
- Pimenides D, George ND, Yates JR, Bradshaw K, Roberts SA, Moore AT, et al. X-linked retinoschisis: clinical phenotype and RS1 genotype in 86 UK patients. *J Med Genet*. 2005;42(6):e35.
- Yoshida-Uemura T, Katagiri S, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Different foveal schisis patterns in each retinal layer in eyes with hereditary juvenile retinoschisis evaluated by en-face optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(4):719-23.
- Alfonso-Muñoz EA, Català-Mora J, Díaz-Cascajosa J. X-Linked Retinoschisis without Macular Retinoschisis: A New RS1 Mutation. *Ophthalmol Retina*. 2020;4(7):719.
- Rahman N, Georgiou M, Khan KN, Michaelides M. Macular dystrophies: clinical and imaging features, molecular genetics and therapeutic options. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(4):451-60.
- Amato A, Arrigo A, Aragona E, Manitto MP, Saladino A, Bandello F, et al. Gene Therapy in Inherited Retinal Diseases: An Update on Current State of the Art. *Front Med*. 2021;8:750586.
- Khanna H. Photoreceptor sensory cilium: Traversing the ciliary gate. *Cells*. 2015;4(4):674-86.
- Leroy BP, Birch DG, Duncan JL, Lam BL, Koenekoop RK, Porto FBO, et al. Leber congenital amaurosis due to CEP290 mutations-severe vision impairment with a high unmet medical need: A Review. *Retina*. 2021;41(5):898-907.
- Vallespín E, Cantalapiedra D, Riveiro-Álvarez R, Wilke R, Aguirre-Lamban J, Ávila-Fernández A, et al. Mutation screening of 299 Spanish families with retinal dystrophies by Leber congenital amaurosis genotyping microarray. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(12):5653-61.
- Coussa RG, Traboulsi EI. Choroideremia: a review of general findings and pathogenesis. *Ophthalmic Genet*. 2012;33(2):57-65.
- Khan KN, Islam F, Moore AT, Michaelides M. Clinical and Genetic Features of Choroideremia in Childhood. *Ophthalmology*. 2016;123(10):2158-65.
- Elnahry AG, Tripathy K. Gyrate Atrophy Of The Choroid and Retina. 2022. En: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- Balfourt BM, Buijs MJN, Ten Asbroek ALMA, Bergen AAB, Boon CJF, Ferreira EA, et al. A review of treatment modalities in gyrate atrophy of the choroid and retina (GACR). *Mol Genet Metab*. 2021;134(1-2):96-116.
- Vincent A, Robson AG, Holder GE. Pathognomonic (diagnostic) ERGs. A review and update. *Retina*. 2013;33(1):5-12.
- Murro V, Mucciolo DP, Sodi A, Passerini I, Giorgio D, Virgili G, et al. Novel clinical findings in autosomal recessive NR2E3-related retinal dystrophy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(1):9-22.
- Herrador-Montiel Á, Sánchez-Vicente JL, Arias-Alcalá M. Características clínicas de la degeneración vítreo-retiniana de Goldmann-Favre [Clinical features of Goldmann-Favre vitreoretinal degeneration]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2012;87(8):260-2.
- Sızmaz S, Yonekawa Y, TTrrese M. Familial Exudative Vitreoretinopathy. *Turk J Ophthalmol*. 2015;45(4):164-8.
- Shimouchi A, Takahashi A, Nagaoka T, Ishibazawa A, Yoshida A. Vitreomacular interface in patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Int Ophthalmol*. 2013;33(6):711-5.
- Tauqeer Z, Yonekawa Y. Familial Exudative Vitreoretinopathy: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Asia Pac J Ophthalmol*. 2018;7(3):176-82.
- Subirà O, Català-Mora J, Díaz-Cascajosa J, Padrón-Pérez N, Claveria MA, Coll-Alsina N, et al. Retinal findings in pediatric patients with Usher syndrome Type 1 due to mutations in MYO7A gene. *Eye*. 2020;34(3):499-506.
- Pagon R, Adam M, Ardinger H, Al E. Stickler Syndrome. En: Adam MP, ed. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington. GeneReviews Advanced Search Help; 2013.

33. Acke FR, Dhooge IJ, Malfait F, De Leenheer EM. Hearing impairment in Stickler syndrome: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:84.
34. Antunes RB, Alonso N, Paula RG. Importance of early diagnosis of Stickler syndrome in newborns. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2012;65(8):1029-34.
35. Forsythe E, Beales PL. Bardet-Biedl syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(1):8-13.
36. Tatour Y, Ben-Yosef T. Syndromic Inherited Retinal Diseases: Genetic, Clinical and Diagnostic Aspects. *Diagnostics.* 2020;10(10):779.
37. Llorca-Cardenosa A, Català-Mora J, García-Cazorla A, Meavilla S, Castejón-Ponce E. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: A case report. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2016;91(5):236-9.
38. Fahnehjelm KT, Holmström G, Ying L, Haglind CB, Nordenström A, Halldin M, et al. Ocular characteristics in 10 children with long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: a cross-sectional study with long-term follow-up. *Acta Ophthalmol.* 2008;86(3):329-37.
39. Poll-The BT, Maillette de Buy Wenniger-Prick CJ. The eye in metabolic diseases: clues to diagnosis. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011;15(3):197-204.
40. Guevara-Márquez YC, Vela-Amieva M, Juárez EJC, Ordaz FJC, Belmont-Martínez L. Manifestaciones oftalmológicas de los errores innatos del metabolismo. *Acta Pediatr Mex.* 2013;34(4):212-4.
41. Schulz A, Kohlschütter A, Mink J, Simonati A, Williams R. NCL diseases - clinical perspectives. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1832(11):1801-6.
42. Ku CA, Ng JK, Karr DJ, Reznick L, Harding CO, Weleber RG, et al. Spectrum of ocular manifestations in cobalamin C and cobalamin A types of methylmalonic acidemia. *Ophthalmic Genet.* 2016;37(4):404-14.
43. Bonafede L, Ficcioglu CH, Serrano L, Han G, Morgan JI, Mills MD, et al. Cobalamin C deficiency shows a rapidly progressing maculopathy with severe photoreceptor and ganglion cell loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(13):7875-87.
44. Dorey SE, Neveu MM, Burton LC, Sloper JJ, Holder GE. The clinical features of albinism and their correlation with visual evoked potentials. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(6):767-72.
45. Hu Z, Wang K, Bertsch M, Dunn T, Kehoe T, Kemerley AD, et al. Correlation between electroretinography, foveal anatomy and visual acuity in albinism. *Doc Ophthalmol.* 2019;139(1):21-32.