

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LA SERV

4 | Guía clínica para el diagnóstico diferencial y el manejo de las enfermedades hereditarias de la retina y la coroides

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LA SERV

4 | **Guía clínica para el diagnóstico diferencial y el manejo de las enfermedades hereditarias de la retina y la coroides**

Autores



Coordinador

Rosa Mª Coco Martín

Unidad de Mácula y Degeneraciones Retinianas
IOBA, Universidad de Valladolid

Patrocinado por:



Publicación de la Guía: marzo de 2009
Primera revisión: diciembre de 2012

**Esta guía tiene una validez de cinco años,
revisándose posteriormente.**

Próxima revisión: Diciembre de 2017

Este documento debe ser citado como: «Guía clínica para el diagnóstico diferencial y el manejo de las enfermedades hereditarias de la retina y la coroides». Guías de Práctica Clínica de la SERV». Disponible en www.serv.es

Copyright © 2009 Sociedad Española de Retina y Vítreo.

D.L.: C 249-2013

ISBN: 978-84-616-3081-3

Maquetación e impresión: CF Comunicación

Equipo de trabajo:

Rosa Mª Coco Martín

Unidad de Mácula y Degeneraciones Retinianas
IOBA, Universidad de Valladolid

Rafael Navarro Alemani

Especialista en Retina del IMO
Barcelona

Isabel Pinilla Lozano

Profesor Titular de Oftalmología.
Universidad de Zaragoza.
Unidad de Retina. Hospital Clínico Universitario
Lozano Blesa. Zaragoza

MR Sanabria Ruiz-Colmenares

Jefe Servicio Oftalmología
Complejo Asistencial de Palencia
IOBA, Universidad de Valladolid

Elena Rodríguez Neila

FEA Oftalmología.
Unidad Vítreo y Retina del Complejo Hospitalario de
Cáceres.

**Escenarios clínicos a los que se refiere la GPC
y condiciones de aplicación
Definición de situaciones en las que no es
aplicable la GPC**

Esta guía clínica no es aplicable en enfermedades hereditarias diferentes de las señaladas

Revisores internos (SERV):

Dra. Mª José Blanco

Dr. David Salom

Revisores externos:

Robert H. Rosa, Jr., M.D.

Professor and Vice Chair for Research
Department of Ophthalmology
Scott & White Eye Institute
Texas A&M Health Science Center
2401 South 31st Street
Temple, Texas 76508

Periodo de validez de la guía

Consideramos que el periodo de validez de esta guía clínica puede ser de 5 años, transcurridos los cuales debería de ser revisada.

Índice de contenidos



Declaración de conflicto de interés de los participantes	4
Resumen estructurado	4
Lista de abreviaturas	5
Indice de Tablas y Figuras	7
Definición de objetivos	9
Diagnóstico Electrofisiológico	10
A.- Enfermedades hereditarias que cursan con ceguera nocturna	15
B.- Enfermedades hereditarias que afectan primariamente a los conos	30
C.- Distrofias maculares	34
C.- Distrofias vitreorretinianas	50
E.- Ensayos clínicos y preclínicos en Retinosis Pigmentarias y enfermedades retinianas raras	58
Referencias	68

Dra. RM Coco	Electrofisiología
Dra. RM Coco	Enfermedades hereditarias que cursan con ceguera nocturna
Dra. MR Sanabria y Dra. RM Coco	Enfermedades hereditarias que afectan primariamente a los conos
Dra. RM Coco	Distrofias Maculares
Dr. Rafael Navarro	Enfermedad de Best y Distrofias vitreorretinianas
Dra. Elena Rodríguez Neila	Distrofias vitreorretinianas
Dr. Rafael Navarro y RM Coco	Iconografía
Dra. Isabel Pinilla	Ensayos clínicos en enfermedades hereditarias de la retina





Declaración de conflicto de interés de los participantes



Los autores no tienen intereses comerciales en este tema.

Resumen estructurado



A. Propósito de la GPC

.....

El objetivo de la Guía de Práctica Clínica es estandarizar el estudio diagnóstico y el manejo clínico de las enfermedades hereditarias de la retina y la coroides.

B. Metodología

.....

Para ello, se dan unas recomendaciones básicas de cómo realizar los test electrofisiológicos, de qué pruebas diagnósticas realizar en cada caso y de los tratamientos recomendados en distintas circunstancias.

Lista de abreviaturas



A-2E	N-retinilidene-N-retiniletanolamina
ABCR o bien ABCA4	ATP-binding Cassette transporter gene, subfamilia A, miembro 4
ACHM	Monocromatismo congénito de bastones o Acromatopsia congénita
ADRP	Retinitis pigmentosa autosomica dominante
ADVIRC	Vitreoretinocoroidopatía autosómica dominante
AFG	Angiografía fluoresceínica
ARB	Bestrofinopatía autosómica recesiva
ARRP	Retinitis pigmentosa autosómica recesiva
AV	Agudeza Visual
BCAMD	Distrofia Macular Anular Concéntrica Benigna
BCM	Monocromatismo de conos azules ligado a X
CACD	Distrofia Corioidea Areolar Central
CAR	Retinopatía asociada al carcinoma
CORD	Distrofia progresiva de conos y bastones
CRAO	Oclusión arteria central de la retina
CSNB	Ceguera Nocturna Congénita Estacionaria
CV	Campo Visual
DB	Distrofia de Bastones
DD	Drusas Dominantes
DHA	Acido docosahexaenoico
DMAE	Degeneración Macular Asociada a la Edad
DVMB o BEST1	Distrofia Viteliforme Macular de Best
EOG	Electroculograma
EPR	Epitelio pigmentario de la retina
ERG	Electrorretinograma
ESCS	Enhanced S-cone Syndrome
FEVR	Vitreoretinopatía Exudativa Familiar
FF	Fundus Flavimaculatus
FO	Fondo de ojo
GFD	Enfermedad de Goldman-Favre
ISCEV	Sociedad Internacional de Electrofisiología Clínica y Visión





Lista de abreviaturas (continuación)



LCA	Amaurosis congénita de Leber
MAR	Retinopatía asociada al Melanoma
MERG	ERG Multifocal
MRCS	Microcornea, rod-cone dystrophy, early-onset
autosómica dominante	cataract, and posterior staphyloma
NCMD1	North Carolina Macular Dystrophy
OAT	Ornitina aminotransferasa
OCT	Tomografía Óptica de Coherencia
OMD	Distrofia Macular Oculta
PCD	Distrofia progresiva de conos
PD	Distrofia en Patrón del Epitelio Pigmentado de la Retina
PERG	ERG en Patrón
periferina/RDS	Gen periferina/Retinal Degeneration Slow
PVE	Potenciales Visuales Evocados
RJLX o RS1	Retinosquiasis Juvenil ligada a X
RP	Retinitis pigmentosa
SFD	Distrofia Pseudoinflamatoria de Sorsby
STDG o STDG1	Enfermedad de Stargardt
STGD3	Distrofia macular autosómica dominante Stargardt-like
WGN1, STL1, STL2 y SVD	Complejo Wagner-Stickler
XLRP	Retinitis pigmentosa ligada a X

Indice de Tablas y Figuras



Tabla 1.	Clasificación de las enfermedades hereditarias extensas de la retina y la coroides. _____	14
Tabla 2.	Tabla sobre actividad de ABCR. _____	35
Tabla 3.	Diagnóstico Diferencial ante patología de afectación fundamentalmente central. _____	40
Tabla 4.	Tipos de alteración genética en el Síndrome de Stickler. _____	51
Tabla 5.	Genética de la FEVR. _____	55
Fig 1.	EOG normal y patológico. _____	10
Fig 2.	ERG normal. _____	11
Fig 3.	PERG. _____	12
Fig 4.	MERG normal y patológico. _____	12
Fig 5.	ERG negativo. _____	13
Fig 6.	Genes identificados en enfermedades retinianas. _____	16
Fig 7.	Curva de Adaptación a la oscuridad. _____	16
Fig 8.	RP avanzada. _____	17
Fig 9.	RP12 típica. _____	17
Fig 10.	Edema macular en RP. _____	18
Fig 11.	Autofluorescencia en RP. _____	18
Fig 12.	Ejemplo de ERG en RP. _____	19
Fig 13.	Catarata SCP típica de RP. _____	20
Fig 14.	Telangiectasias periféricas en RP. _____	21
Fig 15.	LCA. _____	24
Fig 16.	Distrofia Cristalina de Bietti. _____	24
Fig 17.	Retinitis Punctata Albicans. _____	24
Fig 18.	RP en sector. _____	25
Fig 19.	RP en anillo y su AF. _____	25
Fig 20.	RP perivenosa. _____	25
Fig 21.	RP unilateral (DUSN). _____	25
Fig 22.	Albinismo. _____	26
Fig 23.	Coroideremia y portadora. _____	27
Fig 24.	Atrofia Girata. _____	28
Fig 25.	CSNB. _____	29



Índice de Tablas y Figuras (continuación)

Fig 26.	Distrofia de conos y bastones. _____	30
Fig 27.	Distrofia de conos. _____	31
Fig 28.	ERG en CORD. _____	31
Fig 29.	Acromatopsia congénita completa. _____	32
Fig 30.	BCM. _____	33
Fig 31.	Patofisiología en patología de retina debida a mutaciones en el gen ABCA4. _____	35
Fig 32.	Silencio coroideo en AFG en Stargardt's. _____	36
Fig 33.	Stargardt's incipiente con aumento de la AF. _____	37
Fig 34.	Stargardt's típico y su AF. _____	37
Fig 35.	FF y su AF. _____	38
Fig 36.	DCAC debida a periferina con drusas en paciente de 58 años. _____	41
Fig 37.	Paciente con DCAC en estadio I. _____	41
Fig 38.	AF en DCAC. _____	42
Fig 39.	Drusas dominantes. _____	43
Fig 40.	SDF. _____	44
Fig 41.	NCMD1. _____	44
Fig 42.	BCAMD. _____	45
Fig 43.	OMD. _____	46
Fig 44.	Enfermedad de Best y su AF en estadio viteliforme en la 1ª década de la vida. _____	47
Fig 45.	Best en estadio pseudohipopion, con AFG y, OCT en la 3ª década de la vida. _____	47
Fig 46.	Best avanzado con su AF. _____	47
Fig 47.	ARB. _____	48
Fig 48.	Viteliforme del adulto típica. _____	49
Fig 49.	DP en alas de mariposa. _____	49
Fig 50.	Stickler. _____	51
Fig 51.	RJLX. _____	53
Fig 52.	Goldman-Favre. _____	54
Fig 53.	FEVR. _____	56

Definición de objetivos



Objetivo principal

- Estandarizar el manejo de las enfermedades hereditarias de la retina más frecuentes: Retinitis pigmentosa, enfermedades de conos, Distrofias maculares y distrofias vitreorretinianas.

Objetivos Secundarios

- Unificar los criterios para indicar pruebas diagnósticas en casos de enfermedades hereditarias de la retina.
- Unificar los criterios de tratamiento o de manejo de las enfermedades hereditarias de la retina.
- Promover y extender el conocimiento respecto al modo de realización y la interpretación de la electrofisiología en las enfermedades hereditarias de la retina.
- Promover y extender el conocimiento básico de la genética de las enfermedades monogénicas.
- Identificar aquellas familias que necesitan ser vistas y orientadas para la realización de consejo genético y/o diagnóstico genético molecular.



Diagnóstico Electrofisiológico

Se recomienda seguir los estándares de la Sociedad Internacional de Electrofisiología Clínica y Visión (ISCEV) para la realización de todas y cada una de las pruebas electrofisiológicas, pues de otro modo los resultados no son interpretables por otra persona, ni reproducibles, ni evidentemente comparables con otros que sean realizados por otro equipo profesional: <http://www.iscev.org/>.^{1, 2} A continuación se hace un breve resumen de ello.

Electroculograma (EOG)

En condiciones normales existe una diferencia de potencial entre la córnea y el polo posterior del ojo que es conocido como el potencial de reposo³. En la práctica su evaluación clínica más fiable se

obtiene haciendo una **ratio** entre el menor valor del potencial de reposo en oscuridad y el máximo en la luz, lo que se conoce como **Índice de Arden** [Arden Index = (mm con luz / mm en oscuridad) x 100] cuyo valor de normalidad es mayor o igual a 170-185% (en miopes $\geq 150\%$).⁴ Es básicamente útil en la enfermedad de Best, en la que de forma casi patognomónica aparece un EOG alterado con Electrorretinograma (ERG) normal tanto en enfermos como en portadores. En las enfermedades retinianas extensas siempre está alterado junto con el ERG.

Electrorretinograma

El ERG mide el potencial de “acción” de la retina.^{5, 6} Puede registrarse poniendo un electrodo en la córnea y otro en un

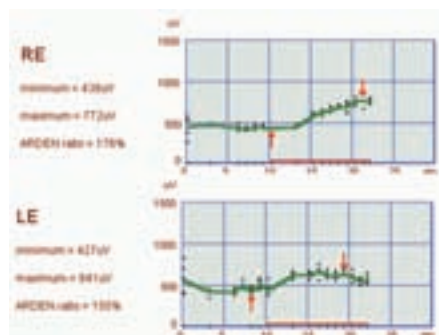
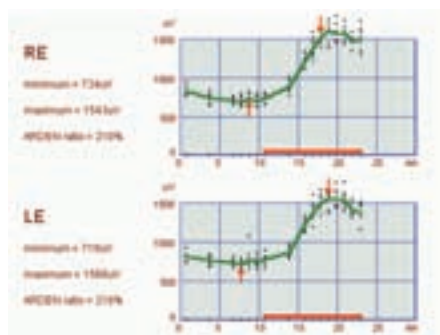


Figura 1. EOG normal a la derecha y de un Best a la izquierda.

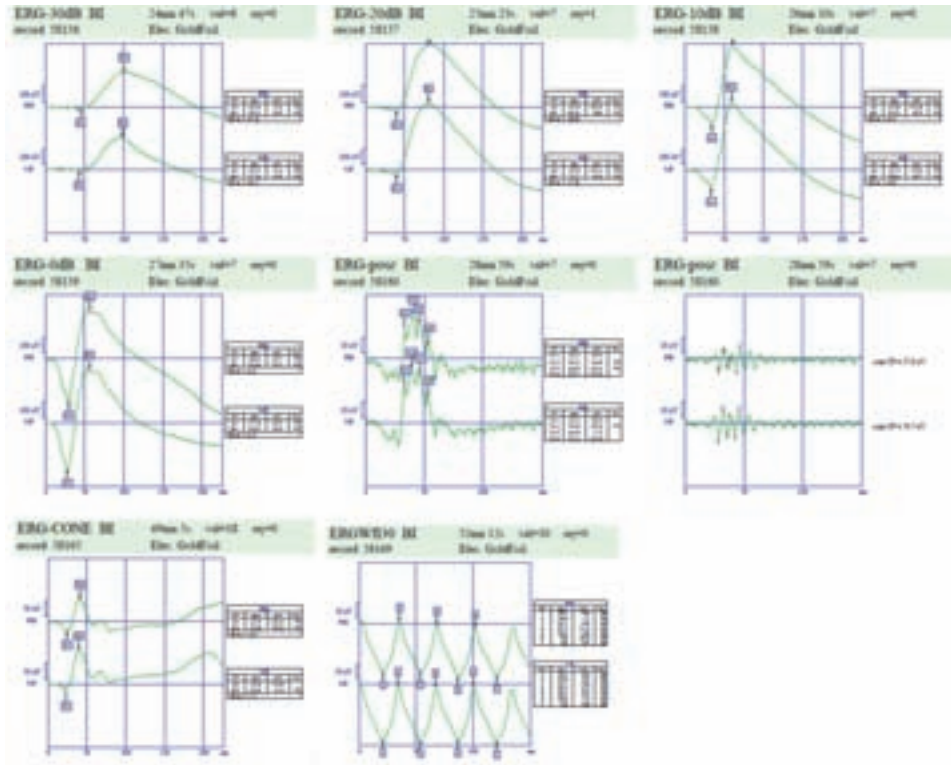


Figura 2. ERG normal.

área de piel cercana al globo ocular.⁷ Para que el ERG nos de información fiable es vital establecer una estandarización del estímulo y la luz de fondo que deberán estar perfectamente calibradas.⁸ El ERG estándar de la ISCEV incluye las siguientes estimulaciones (luminosidad del flash en $\text{cd} \cdot \text{s} \cdot \text{m}^2$):

- 1) Escotópico 0.01 (30dB) ERG ("respuesta pura de bastones")
- 2) Escotópico 3.0 ERG (0dB) ("respuesta máxima o estándar mixta de bastones y conos")
- 3) Escotópico 3.0 (posc) dos estímulos seguidos separados 15" ("potenciales oscilatorios")

- 4) Fotópico 3.0 ERG (CONE) ("respuesta de conos")
- 5) Fotópico 3.0 flicker (WFI30) ("respuesta pura de conos")

Se recomienda además añadir un escotópico 10.0 ó 30.0.

Interpretación del ERG:

- La **onda a** grande negativa se origina en los segmentos internos de los fotorreceptores y por lo tanto en la retina externa.
- La **onda b** positiva nace en la retina interna y concretamente en células bipolares y células de Müller.



- Los potenciales oscilatorios (**OP's**) aparecen superpuestos al principio de la onda b. Estos van a tener su origen en retina interna.

Electrorretinograma en patron (PERG)

Ante la sospecha de enfermedad macular se aconseja realizar un ERG en Patrón (PERG), en el que el estímulo es un damero de ajedrez iluminado en el que los cuadros blancos pasan a negro continuamente.^{9, 10} Las ondas registradas son N35, P50 y N95._

- La onda **P50** se origina en las células ganglionares que recogen la respuesta de los conos maculares.
- La onda **N95** tiene su origen en axones de células ganglionares que reciben estímulo desde fotorreceptores maculares.

Por esa razón, el PERG junto con los Potenciales Visuales Evocados (PVE) es útil

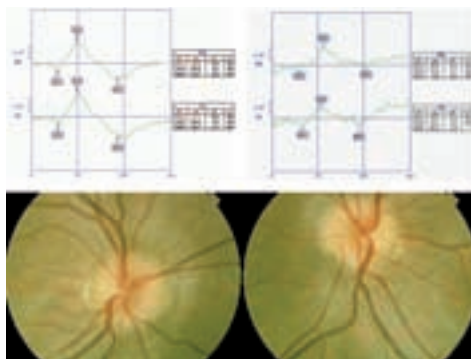


Figura 3. PERG normal a la izquierda y en medio PERG con pérdida selectiva de la onda N95 en Atrofia Óptica Dominante (útil en el diagnóstico diferencial con una distrofia macular incipiente en el niño).

para realizar el diagnóstico diferencial entre enfermedad desmielinizante del nervio óptico y patología macular. Si P50 es normal y N95 está abolida lo más probable es que estemos ante una neuropatía óptica que ha producido una pérdida selectiva de células ganglionares. Sin embargo, si el PERG es plano con pérdida también de la P50 es más probable que se trate de un problema macular.

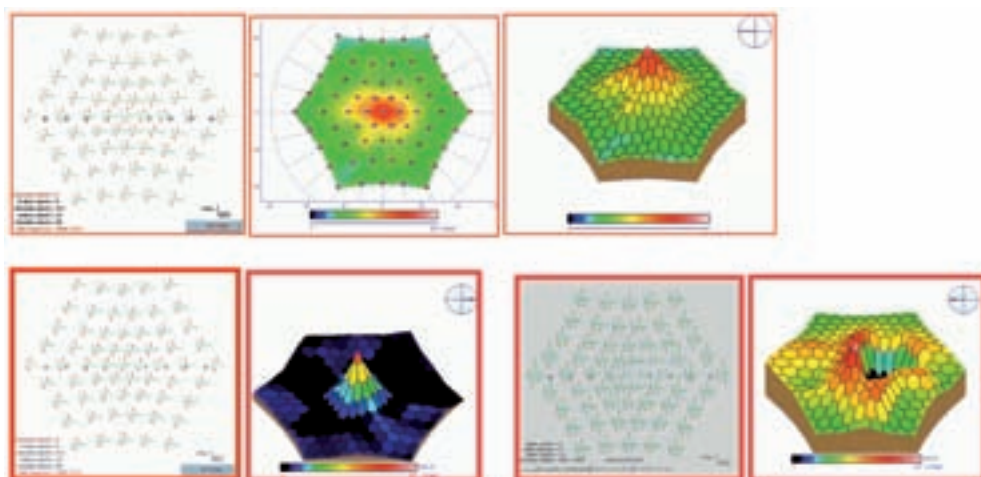


Figura 4. Arriba ERG normal (izquierda respuestas sectoriales, en medio representación en 2 dimensiones, y derecha en 3 dimensiones). Abajo a la izquierda respuestas y 2D en Retinitis pigmentaria. Abajo a la derecha respuestas sectoriales y 3D en Stargardt's).



ERG multifocal (MERG)

El MERG proporciona una medida objetiva topográfica de la función retiniana central en un tiempo aceptable.¹¹ Es útil en comorbilidad comparando con Campo Visual (CV) pues puede permitir separar el componente retiniano. Usado por neurooftalmólogos (junto con PVE y PERG).¹² Permite diferenciar defecto orgánico de funcional. También es útil en el diagnóstico de la patología macular hereditaria o adquirida en que ERG estándar suele ser normal (junto con PERG) y en su monitorización.

Indicaciones de la electrofisiología

- Confirmar un diagnóstico que se sospechaba.
- Descartar un diagnóstico.
- Realizar un diagnóstico que no se sospechaba.
- Evaluar discrepancias entre signos y síntomas (identificar simuladores).
- Identificar portadores (ej: de Retinitis pigmentosa ligada a X o de Best).
- Pronóstico sobre la conservación de la visión central usando el PERG.
- En el diagnóstico diferencial tener en cuenta las enfermedades autoinmunes como la Retinopatía asociada al carcinoma (CAR) o la retinopatía asociada al Melanoma (MAR).^{13, 14}
- Diagnóstico diferencial entre enfermedad desmielinizante y problema macular.
- Caracterizar un fenotipo para un genotipo conocido (investigación).¹⁵

Causas de ERG negativo (ausencia de la onda b)

Existe ERG negativo si se observa ERG de bastones plano, y en el ERG mixto de bastones y conos se observa una onda a grande sin onda b visible. Los OP's están ausentes. Todo esto indica una afectación de la retina interna, con respuesta conservada de la capa de fotorreceptores.^{16, 17}

En este caso el diagnóstico definitivo hay que buscarlo en la siguiente lista restringida de enfermedades:

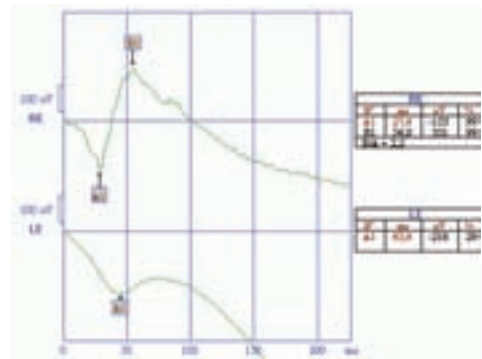


Figura 5. ERG escotópico normal arriba de OD y ERG negativo sólo en OI abajo.

- Retinopatía Asociada al Melanoma (MAR).
- Oclusión arteria central de la retina (CRAO):
- Ceguera Nocturna Congénita Estacionaria (CSNB) ligada al X / Oguchi's
- Retinosquiosis ligada a X.
- Síndrome de Goldmann-Favre.
- Toxicidad por metanol.
- Toxicidad por quinina.



- Siderosis
- Enfermedades por acúmulo de lipopigmentos como la Lipofuscinosis o la enfermedad de Batten.

Test electrodiagnósticos mínimos por enfermedad

- Retinitis pigmentosa y en general enfermedades extensas de la retina: ERG/PERG (si está disponible).
- Distrofias Maculares: EOG/PERG (si está disponible)/ERG.

Tabla 1. Clasificación de las enfermedades hereditarias extensas de la retina y la coroides más importantes

A.- Enfermedades hereditarias que cursan con ceguera nocturna
A.1.- Retinitis Pigmentosa (RP) o Distrofia de Bastones y Conos (RCD) A.1.a.- Formas atípicas de RP A.1.b.- Formas localizadas o segmentarias de RP A.1.c.- Formas sindrómicas de RP A.2.- Coroideremia A.3.- Atrofia Girata A.4.- Ceguera Nocturna Congénita Estacionaria (CSNB)
B.- Enfermedades hereditarias que afectan primariamente a los conos
B.1.- Distrofias progresivas de conos (PCD) y Distrofias progresivas de conos y bastones (CORD) B.2.- Disgenesias no progresivas de conos B.2.a.- Monocromatismo congénito de bastones o Acromatopsia congénita (ACHM) B.2.b.- Monocromatismo de conos: B.2.b.1.- Monocromatismo de conos rojos y verdes B.2.b.2.- Monocromatismo de conos azules ligado a X (BCM) B.2.c.- Manejo de las distrofias y disgenesias de conos
C.- Distrofias maculares
C.1.- Mutaciones en ABCA4: Enfermedad de Stargardt (STDG1) y Fundus Flavimaculatus (FF) C.2.- Mutaciones en ELOVL4: Distrofia macular autosómica dominante Stargardt-like (STGD3). C.3.- Distrofia Coroidea Areolar Central (CACD) C.4.- Distrofias maculares que cursan con drusas C.4.1.- Drusas Dominantes (DD) C.4.2.- Distrofia Pseudoinflamatoria de Sorsby (SFD) C.4.3.- North Carolina Macular Distrophy (NCMD1) C.5.- Distrofia Macular Anular Concéntrica Benigna (BCAMD) C.6.- Distrofia Macular Oculta (OMD) C.7.- Distrofia Viteliforme Macular de Best (DVMB o BEST1) y Bestrophinopatías C.8.- Distrofias en patrón del Epitelio Pigmentario de la Retina: Distrofia en patrón en Alas de Mariposa; Distrofia Viteliforme del adulto o Distrofia foveomacular del adulto y otras.
D. Distrofias vitreoretinianas
D.1.- El complejo Wagner-Stickler (WGN1, STL1, STL2 y SVD) D.2.- Retinosquisis Juvenil ligada a X (RS1) D.3.- Enfermedad de Goldman-Favre (GFD) o Enhanced S-cone Syndrome (ESCS) D.4.- Vitreoretinopatía Exudativa Familiar (FEVR)

Enfermedades hereditarias que cursan con ceguera nocturna



A.1.- Retinitis Pigmentosa (RP) o Distrofia de Bastones y Conos (RCD)

Definición de la enfermedad

Consiste en una distrofia de la retina externa producida por la muerte progresiva de fotorreceptores por apoptosis, que afecta fundamental e inicialmente a bastones, aunque cuando la enfermedad avanza acaba por afectar también a los conos.¹⁸⁻²¹

El término de Retinitis Pigmentosa se utiliza para englobar a un grupo amplio de enfermedades retinianas hereditarias genéticamente heterogéneo pero fenotípicamente muy similar, lo que significa que se origina por múltiples alteraciones genéticas distintas en un número elevado de genes diferentes, pero que conducen al mismo cuadro clínico que conocemos como RP. Estas degeneraciones retinianas progresivas comparten unas características clínicas comunes que incluyen electroretinograma de bastones (ERG) disminuido o ausente, ceguera nocturna, reducción concéntrica del campo visual,²² migración intrarretiniana de pigmento desde la retina externa, atrofia progresiva de la retina externa, palidez del nervio óptico por gliosis, atenuación de los vasos re-

tinianos y, eventualmente, pérdida de visión central.^{23, 24}

Es la más frecuente de las enfermedades hereditarias de la retina, afectando alrededor de 1 de cada 4.000 personas de la población general. Es una enfermedad con una enorme heterogeneidad genética.²⁵

Modo de Herencia

Su modo de herencia puede ser autosómico dominante (ADRP que generalmente suelen ser las menos severas), autosómico recesivo (ARRP) o recesivo ligado al cromosoma X (XLRP). Las portadoras de XLRP suelen tener reflejo tapetoretiniano anómalo y tiempo implícito anormal de la onda b en el ERG lo que ayuda a identificar a las portadoras y por lo tanto a las familias con este tipo de herencia.

No siempre es posible hacer el diagnóstico genético molecular, es decir encontrar la mutación exacta causante de la enfermedad en cada caso. La dificultad se deriva de que no se conocen todos los genes implicados y de que además habría que mirar un número elevadísimo de genes lo que hace inviable estudiar casos esporádicos, por ejemplo. De entre las enfermedades hereditarias de la



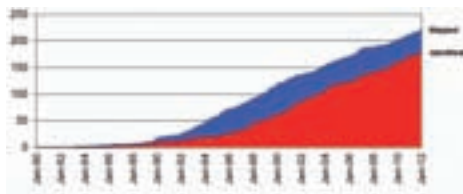


Figura 6. Genes identificados en enfermedades retinianas.

retina, se conocen 191 genes y 142 de ellos ya han sido clonados: <http://www.sph.uth.tmc.edu/Retnet/>

Entre los genes descritos para el modo de herencia autosómico dominante se pueden estudiar mediante un chip automatizado: Ca4, FSCN2, IMPDH1, NRL, PRPF3, PRPF31, PRPF8, RDS, RHO, ROM1, RP1, RP9, CRX, TOPORS, PNR o KLH7. Para el modo de herencia autosómico recesivo se pueden estudiar de forma automatizada: CERKL, CNGA1, CNGB1, NERKT, PDE6A, PDE6B, PNR, RDH12, RGR, RLBP1, SAG, TULP1, CRB, RPE65, USH2A, USH3A, LRAB, PROML1 o PBP3. Y por último, para RP de herencia recesiva ligada a X se pueden estudiar RP2 y RPGR.

Se estima que el 16% de las RP son sindrómicas siendo las más frecuentes el síndrome de Usher²⁶⁻³⁰ (con RP+Sordera, supone un 20% de las sindrómicas y responsable de un 6-10% de todas las sorderas neurosensoriales congénitas) y el Bardet-Biedl³¹⁻³⁵ (9% de las sindrómicas con RP+obesidad+polidactilia+hipogonadismo), ambas de herencia autosómica recesiva.

Exploración

Si hay dudas sobre si la queja sobre la mala visión nocturna es real y en el fondo no se ve nada determinante, ha-

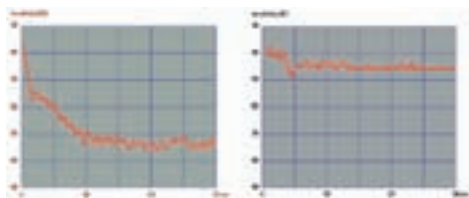


Figura 7. Curva de Adaptación a la oscuridad normal a la izquierda y plana a la derecha.

cer inicialmente una Curva de Adaptación a la Oscuridad para confirmar o descartar la ceguera nocturna.³⁶ Si se confirma la ceguera nocturna proceder a hacer un ERG. Si no se dispone de pruebas de adaptación a la oscuridad hacer directamente un ERG.

Según los resultados de los trabajos realizados por Berson³⁷, podría descartarse el diagnóstico de Retinosis Pigmentaria en todo aquel individuo que, aún bajo sospecha clínica, presente ERGs normales después de los seis años de edad. Este autor ha descrito también que la afectación electroretinográfica en las familias con RP sigue una distribución mendeliana, encontrando relación entre el grado de afectación electrofisiológica y la forma de herencia. Estimó que la pérdida media anual en el ERG de los pacientes afectados de RP oscila entre el 16 y el 18,5%.

Citar también la importancia del ERG para la detección de portadoras en las formas de RP ligadas al sexo.^{38, 39} Los registros del ERG de las portadoras obligadas están reducidos en su amplitud y tienen latencias aumentadas. La anomalía en los registros del ERG de las portadoras obligadas de las formas ligadas al sexo contrastan con los registros normales de los portadores de las formas recesivas.

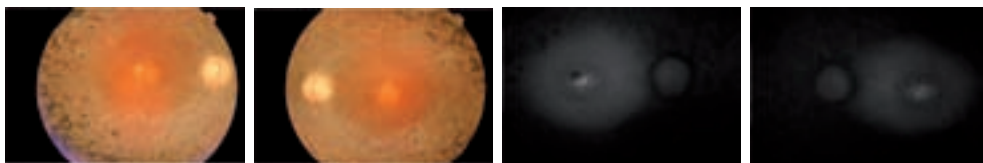


Figura 8. RP avanzada (FO y AF).

Respecto al fondo de ojo bajo midriasis, la apariencia de una RP avanzada clásica incluye atenuación de los vasos retinianos, palidez del nervio óptico, epitelio pigmentario de la retina (EPR) moteado y granuloso, migración de pigmento hacia la retina interna (pigmentación en espículas) y eventualmente atrofia del EPR y la coriocapilar. En general, hay una simetría importante entre los dos ojos y es un axioma con pocas excepciones que las enfermedades hereditarias son bilaterales y simétricas, teniendo que dudar de un diagnóstico de hereditaria en caso de enfermedad monocular o muy asimétrica. En los casos en que se observa todo lo dicho previamente el diagnóstico clínico ofrece pocas dudas.

En los estadios iniciales de la RP la retina puede aparecer normal o casi normal, incluso cuando el CV muestra sólo un defecto relativo. Los pacientes que tienen RP sin cambios pigmentarios a menudo son diagnosticados como reti-

nitis pigmentosa sine pigmento. Esto suele durar poco tiempo, pero en otras ocasiones puede durar muchos años.⁴⁰ También existe un fenotipo especial de RP llamado RP12 en el que aparecen vasos y nervio óptico prácticamente normales, una maculopatía leve y una pigmentación que parece más numular que tipo espículas.

Si el paciente presenta ya una RP clásica y es la primera vez que se ve al paciente, pedir un campo visual.⁴¹ Los pacientes no notan siempre la pérdida de campo, sobre todo si mantienen bien su visión central. Como muchos pacientes no son conscientes de su pérdida de CV, es importante explorarlo de vez en cuando, sobre todo si el paciente conduce (recordemos que según nuestra legislación no se puede conducir si existe un defecto en los 120° centrales en visión binocular en la línea horizontal; esto se puede explorar con el CV de Esterman del Humphrey en binocular que es más rápido o bien hacer un CV de campo completo de cada ojo siguiendo nuestra legislación). Recordemos que se produce una pérdida media del 4-5% anual del CV y por lo tanto no deberían de realizarse con una frecuencia mayor que la de un CV cada año.

Tomar la Agudeza Visual en cada visita. Recordar que la visión central puede afectarse seriamente por otras complicaciones asociadas. También puede ser útil revisar la sensibilidad al contraste, ya que cuanto más baja sea ésta más se

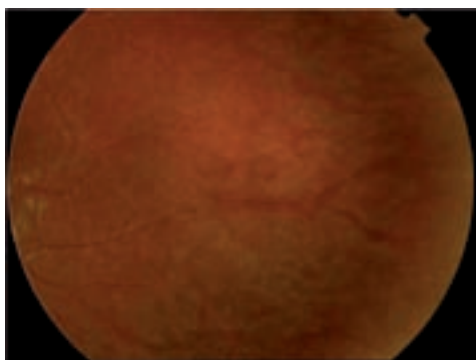


Figura 9. Aspecto del FO en RP12, generalmente debido a mutaciones en CRB1.



beneficiarán los pacientes de un cambio de polaridad en los textos cuando se apliquen técnicas de rehabilitación visual.^{42, 43}

Como causas de disminución de visión por complicaciones asociadas, pueden aparecer catarata, edema macular cistoide o rezume macular difuso, membranas epirretinianas y telangiectasias periféricas. Se descartarán estas eventualidades cuando la disminución de visión se produzca de forma más acentuada de lo que es habitual en esta enfermedad. Para ello, se utilizarán la Angiofluoresceingrafía y/o el OCT.⁴⁰

El OCT es casi obligado en la RP debido a la alta prevalencia de prevalencia de edema macular cistoide en estos en estos pacientes que puede ascender a un 38%.⁴⁴ El OCT de alta resolución también puede ayudar en el pronóstico de la RP al ser capaz de evaluar la presencia de fotorreceptores o su degeneración mediante el "foveal outer segment/pigment epithelium thickness" (FOSPET).⁴⁵

Si se dispone de Autofluorescencia, puede ser interesante realizar esta prueba, ya que, en la RP se observa un anillo parafoveal de aumento de la autofluorescencia. El radio de este anillo se correlaciona de forma inversa con las pruebas electrofisiológicas como el PERG y el MERG (las áreas dentro del anillo muestran áreas de función fotópica preserva-

da). Ello demuestra que las anomalías de la Autofluorescencia tienen un significado funcional y pueden ayudar a identificar pacientes y áreas retinianas en los que pueda merecer la pena realizar alguna intervención terapéutica.⁴⁶⁻⁴⁸

Se aconseja revisar los dedos de manos y pies, pues el Bardet-Biedl se asocia a polidactilia, pero el Refsum (otra RP sindrómica) también se asocia con anomalías de los dedos de manos y pies.

La electrofisiología hay que realizarla siempre en los diagnósticos de novo. Una vez que el ERG es plano, ya no merece la pena repetirlo, pues siempre será plano. Los potenciales oscilatorios están conservados si la AV es buena.⁴⁹ Para monitorizar el resto de función central también se puede usar el MERG.^{50, 51} El PERG también es de ayuda a la hora de determinar el pronóstico a corto-medio plazo de la visión central. Un PERG plano nos indica que hay elevadas posibilidades de pérdida de la AV central a lo largo de los siguientes 5 años.

El ERG puede ser de ayuda en el diagnóstico del Usher tipo I y será necesario realizarlo siempre en el contexto de una sordera profunda congénita, con el fin de identificar aquellos individuos en los que pueda estar indicado realizar un implante coclear. Para distinguir el Usher tipo I del tipo II se puede usar el test del calor, ya que el calor provoca nistagmus

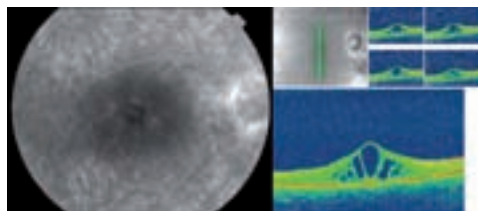


Figura 10. Edema macular en RP (AFG y OCT).

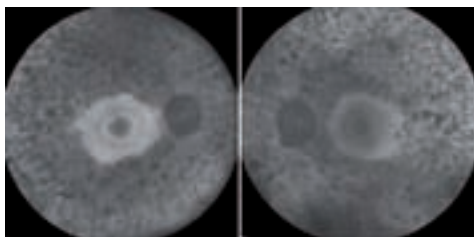


Figura 11. Autofluorescencia en RP.

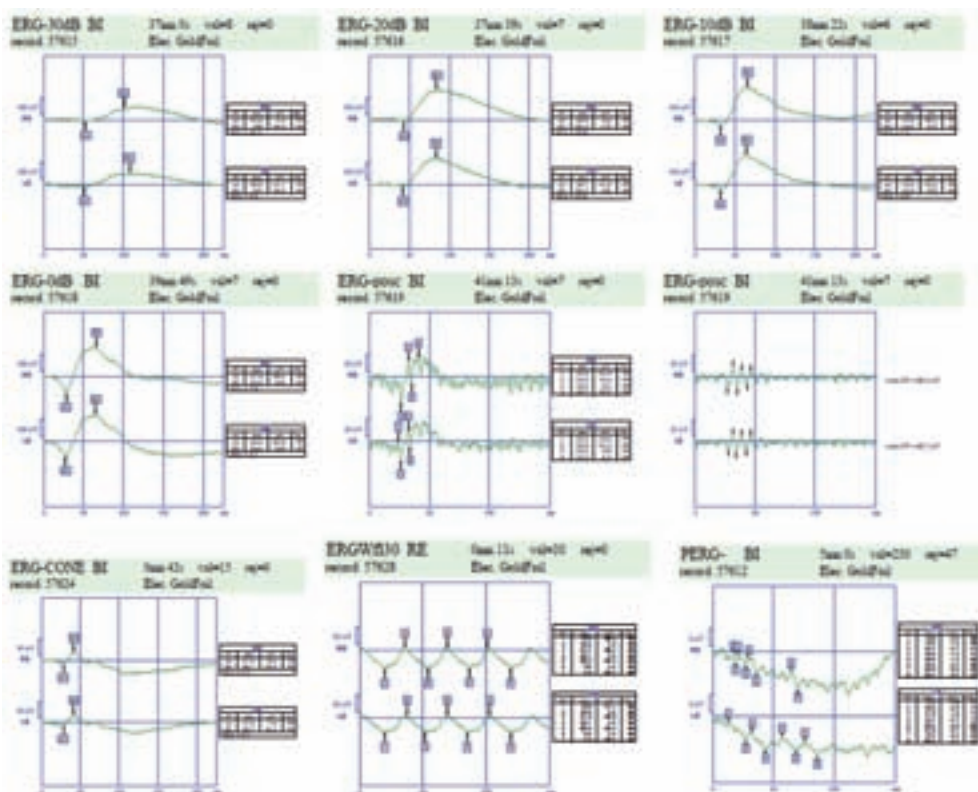


Figura 12. Ejemplo de ERG en RP comparado con ERG normal (Figs 2 y 3). En los 3 registros superiores se observa afectación de todas las pruebas en oscuridad, con conservación de los resultados en pruebas fotópicas (CONE y Wfl30). El PERG es plano lo que indica mal pronóstico macular.

en el tipo I pero no en el II. En los pacientes con Usher's se recomienda que el Otorrinolaringólogo además de explorar la audición, compruebe si el paciente tiene también afectación olfatoria.⁵²

Manejo

El manejo de la RP incluye un diagnóstico acertado, el consejo social y genético, y el manejo médico de las complicaciones oculares asociadas. El consejo genético puede ser muy difícil si no hay historia familiar positiva y también en algunos casos de ADRP con expresividad variable. Se debe obtener tanta información como sea posible y hacer análisis

mutacional si se puede.^{53, 54} En familias con XLRP se debe ofrecer consejo genético prenatal (esto lo harán los genetistas clínicos).⁵⁵ Se recomienda realizar consejo genético por lo que se hará siempre un árbol genealógico para realizar una orientación inicial si es posible dado que las implicaciones pronósticas son diferentes en cada tipo de herencia.⁵⁶ Además este paso es obligado para poder orientar el diagnóstico genético molecular si fuera necesario y posible.⁵⁷⁻⁶⁰ Recomendamos realizar personalmente la exploración de los familiares si ello fuera posible, pues ello muchas veces nos aclara el diagnóstico permitiéndonos observar hallazgos sugestivos de



una patología concreta en un miembro determinado de la familia. Además, podremos estar seguros de qué miembros son afectados y sanos con total seguridad lo cual puede ser crucial si se necesita realizar diagnóstico genético molecular o si se va a estudiar a la familia con fines de investigación.

Actualmente no existe un tratamiento efectivo en la modelación del proceso primario. Se ha publicado también que el uso de agentes neuroprotectores (ácido valproico, factor neurotrófico ciliar o inhibidores de los canales del Ca^{+2}), así como la utilización de suplementos alimenticios (vitamina A, luteína, retinoides sintéticos y ácido docohexanoico) pueden tener un impacto positivo en la progresión de la enfermedad. Además, no hay datos disponibles respecto al uso de estos medicamentos en edad pediátrica. Además hay que recordar que los trabajos publicados utilizan dosis altas de vitamina A (15.000UI)⁶¹, y no existen suplementos vitamínicos disponibles con esa dosis en el mercado farmacéutico en nuestro país; además, según estos mismos ensayos la vitamina E tendría un efecto perjudicial, por lo que no se pueden usar suplementos vitamínicos de los que se usan habitualmente para la Degeneración Macular Asociada a la Edad pues todos contienen esta vitamina.⁶²⁻⁶⁵

Más reciente es la propuesta de añadir suplementos de 1.200 mg/d de Ácido docosahexaenoico (DHA) e iniciarlos junto con la vitamina A.⁶⁶⁻⁶⁹ De la misma forma, la toma de suplementos de Luteína (10 mg/d durante 12 semanas seguidos de 30 mg/d) parece producir cierto beneficio en el CV de los pacientes con RP.⁷⁰ Sin embargo, los efectos secundarios y los efectos terapéuticos, dependerán no sólo del fenotipo, sino

también del genotipo de cada enfermo. Habrá que tener cuidado de que los pacientes a quienes se les recomiende terapias con vitamina A y derivados tengan RP típicas y por lo tanto que no sean susceptibles de portar una mutación en el gen ABCA4, es decir, que no sean pacientes con Stargardt's que acaben desarrollando signos y síntomas tardíos de RP, y que no sean pacientes con distrofia de conos y bastones. En general parece que los antioxidantes son beneficiosos y este efecto se ha encontrado sin usar vitamina A con una combinación de luteína, zeaxantina, ácido α -lipoico y l-glutathion reducido.⁷¹⁻⁷³

Los problemas oculares asociados deben ser manejados apropiadamente. Debe ofrecerse la cirugía de catarata cuando esté indicada en pacientes con RP. Sin embargo se debe discutir con el paciente las posibilidades reales de mejoría, dado que la incidencia de opacificación capsular y de contracción capsular anterior es alta, aunque la incidencia del edema de mácula secundario es pequeña.⁷⁴

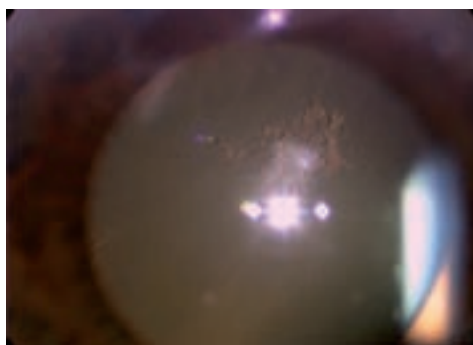


Figura 13. Catarata SCP típica de RP.

El edema macular cistoide secundario puede responder a terapia con inhibidores de la anhidrasa carbónica en un porcentaje importante de pacientes, aun-



que no todos lo toleran a largo plazo y además se puede producir un efecto rebote en tratamientos prolongados.⁷⁵⁻⁷⁷ Se ha utilizado la Dorzolamida en gotas pudiendo ser eficaz en algunos pacientes sin muchos riesgos. También se ha intentado la cirugía⁷⁸ el Bevacizumab⁷⁹ y el uso de corticoides como los implantes de Dexametasona o la Triamcinolona intravítrea⁸⁰.

Para el manejo de los síndromes pseudo Coats se puede necesitar realizar fotocoagulación y/o crioterapia, sobre todo si están produciendo una exudación que pueda comprometer el globo ocular induciendo desprendimientos exudativos de la retina.⁸¹

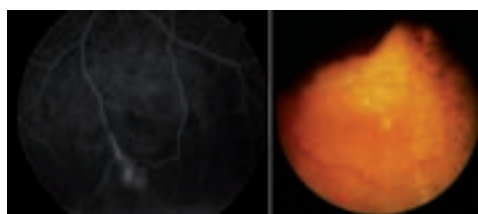


Figura 14. Telangiectasias periféricas en RP.

A veces las ayudas de Baja Visión pueden ser útiles, sobre todo la utilización de filtros de absorción selectiva para el control del deslumbramiento, lo que además protegerá la retina.^{82, 83} Las ayudas que producen magnificación no suelen funcionar en este tipo de pacientes. Además habrá que ponerles la mejor refracción posible y aconsejarles sobre la mejor iluminación para la lectura y la movilidad. También se les puede enseñar técnicas de escaneo del campo, se pueden probar prismas para tratar de expandir el campo o a caminar con un perro si fuera necesario.⁸⁴⁻⁸⁶ Incluso se han probado gafas de visión nocturna que han funcionado en algunos casos.^{87, 88}

En otras RP sindrómicas como el síndrome de Refsum el oftalmólogo puede ser el primero en hacer el diagnóstico, por lo que hay que hacer las pruebas de laboratorio adecuadas y referir al neurólogo para el tratamiento dietético adecuado (dieta baja en phytol-ácido fitánico), ya que el tratamiento puede detener la retinopatía. Otras RP sindrómicas que además son tratables son la Abetalipoproteinemia o enfermedad de Bassen-Kornzweig, que será tratada con vitamina A y vitamina E y, en algunos casos, con vitamina K también. Tampoco olvidemos la terapia con vitamina E para la ataxia Friedreich-like asociada con RP que parece eficaz a corto plazo.⁸⁹ En niños con sordera en que se sospeche Usher's es importante establecer lo antes posible el diagnóstico de RP, pues en estos casos está muy claro que el implante coclear tiene un éxito muy superior si se coloca lo antes posible y esto tiene implicaciones a la hora de adquirir la habilidad de hablar de forma inteligible e incluso de tener una vida académica lo más normalizada posible.⁹⁰

Por último, es importante aconsejar a los pacientes acudir a la ONCE y al IM-SERSO para registrarse como ciegos si cumplen los criterios de ceguera legal ($AV < 0,1$ y/o $CV < 10^\circ$).⁹¹ A veces es necesario tratamiento psicológico para encajar la pérdida visual y también para encajar que se está transmitiendo una enfermedad hereditaria.⁹²

Normalmente estos pacientes preguntan sobre posibilidades de tratamientos que aún se encuentran en fase experimental. Por eso puede ser bueno informarles de ello pues esto suele mejorar su estado de depresión, siempre que se disponga del tiempo necesario. En el futuro se buscan nuevos fármacos⁹³ y tam-



bién tratamientos que controlen la apoptosis.⁹⁴ Para algunas enfermedades será posible la realización de terapia génica.⁹⁵⁻

¹⁰⁰ También se trabaja en terapia celular¹⁰¹ mediante algunas formas de trasplantes de EPR¹⁰² del complejo fotoreceptor-EPR o de fotorreceptores¹⁰³, o de células madre.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ También hay ensayos clínicos en fase III con factores de crecimiento que impiden la muerte celular¹⁰⁷ y aparatos electrónicos para visión artificial.¹⁰⁸⁻¹¹⁰ Es importante que el paciente comprenda que la identificación de los genes causantes y el entendimiento de su función deben ayudar en la puesta en marcha de estas nuevas terapias.

Casos en que resulta obligada la consulta con el genetista clínico:

- Casos infantiles, pues es importante para el pronóstico del paciente, y también porque se trata de familias en que los padres se encuentran en edad de tener más hijos y por lo tanto se hace necesario dar consejo genético a la familia completa.
- Casos no esporádicos porque también hay que dar consejo genético a la familia e identificar pacientes de riesgo y portadores.
- Casos sindrómicos. En estos el diagnóstico ha de ser correcto por las posibles complicaciones en otros órganos que han de ser siempre descartadas o confirmadas.
- Para afinar el diagnóstico en casos poco claros debido a que exista variabilidad familiar en la expresión clínica de la enfermedad.
- Enfermedad de Stargardt, ya que en estos las probabilidades de encon-

trar las mutaciones concretas son muy elevadas, permitiendo el diagnóstico y el consejo genético exacto en cada caso.

- Sospecha de mutaciones en el gen CERKL, que se pueden sospechar por el aspecto clínico algo diferenciado (con una típica atrofia macular muy precoz) debido al mal pronóstico macular que implica si se confirma esta mutación en el estudio genético molecular.¹¹¹

Detección de mujeres portadoras de RP recesiva ligada a X

La identificación de mujeres portadoras de RP ligada a X es importante para el consejo genético. En algunos casos, la identificación de estas portadoras es muy fácil porque pertenecen a familias ya filiadas o porque son portadoras obligadas (han tenido o tienen un padre o un hijo afectados). Sin embargo, la identificación del estado portador a veces resulta más difícil en el caso de mujeres que tienen una historia familiar menos documentada, o en las que la segregación de la enfermedad se sitúa en el lado materno (la enfermedad se transmite a través de mujeres portadoras sin que existan varones afectados conocidos en la historia familiar), o en el caso de aquellas mujeres que aún teniendo un hijo con R.P. severa, carecen de historia familiar de la enfermedad. El diagnóstico del estado portador heterocigoto en estas mujeres se basa, en la práctica clínica, en los hallazgos oftalmoscópicos y en las pruebas electrofisiológicas.

La presencia de anomalías fundus-cópicas (parches de movilización pigmentaria con morfología de osteoclas-



tos en media periferia retiniana, reflejo tapetal en polo posterior, palidez de disco óptico o atenuación del árbol vascular retiniano) observables en estas pacientes es variable.

En general, existe acuerdo en que los hallazgos oftalmoscópicos característicos del estado portador de RP ligada a X incluyen los siguientes fenotipos: reflejo tapetal, cambios pigmentarios periféricos con o sin morfología espiculada y ausencia de anomalías detectables oftalmoscópicamente. Aunque el reflejo tapetal es un signo de diagnóstico positivo del estado portador, su incidencia varía en las diferentes series y su ausencia no excluye el estado portador. Esta variabilidad aparece también entre pacientes portadoras obligadas. La mayoría de las portadoras no presentan este signo patognomónico del estado portador.

La presencia de cambios pigmentarios periféricos es muy sugestiva del estado portador, sin embargo, su valor diagnóstico es menor que el del reflejo tapetal, sobre todo si su aspecto no se asemeja al de la R.P. clásica y especialmente en presencia de cambios degenerativos periféricos miópicos. En mujeres jóvenes portadoras de RP ligada a X este hallazgo es menos frecuente que el del reflejo tapetal.

Es necesario ser especialmente cuidadoso en la evaluación de mujeres miopes que además presentan riesgo de ser portadoras de RP ligada a X, y sobre todo en ausencia de hallazgos oftalmoscópicos típicos del estado portador. Los porcentajes de anomalías electroretinográficas detectables en mujeres portadoras varían desde el 50 al 96% de los casos según los diferentes autores, pero la identificación de alteraciones

electrofisiológicas puede verse dificultada por la alta prevalencia de miopía en estas pacientes.

Formas atípicas de RP

– **RP inversa o lo que es lo mismo Distrofia de Conos y Bastones**¹¹², ver más adelante.

– **Amaurosis congénita de Leber (LCA)**.¹²³ Se trata de un grupo de distrofias retinianas que podrían ser consideradas como las RP de comienzo más precoz causando una ceguera congénita.^{124, 125} Su modo de herencia es autosómico recesivo.¹²⁶ Estos enfermos suelen tener fotofobia y se frotan continuamente los ojos (signo de Franceschetti o signo oculodigital). Los pacientes suelen tener inicialmente movimientos oculares irregulares debido a su imposibilidad de realizar la fijación, pero posteriormente desarrollan nistagmus. Las reacciones pupilares son leves y ocasionalmente se puede encontrar una respuesta paradójica. La mayor parte de los pacientes suelen ser hipermétropes (al contrario que el resto de las RP en que los pacientes suelen ser miopes).^{127, 128} También se conoce su asociación con keratocono, además de poder asociarse a otras anomalías sistémicas.

Inicialmente el Fondo de Ojo es normal, pero con el tiempo aparecerán punteados amarillentos¹²⁹ y después la típica pigmentación en espículas, la atenuación de los vasos y la palidez del nervio óptico produciendo un aspecto indistinguible de cualquier otra RP. Los cambios maculares se encuentran frecuentemente, en forma de alteraciones de pigmento inicialmente, y más tarde con la aparición de atrofia macular que pueden



llegar a ser cambios colobomatosos.¹³⁰⁻

¹³² El ERG está abolido sobre los 3 meses de edad.¹³³

Actualmente se encuentra en fase de ensayo clínico en humanos, la terapia génica para LCA, pero sólo para las causadas por RPE65. El gen RPE65 es responsable de un gran porcentaje de casos de LCA en Europa Central y del Norte, sin embargo en España son más frecuentes las mutaciones CRB1, no habiéndose encontrado en nuestro país ningún caso de LCA debida a mutación RPE65 hasta este momento.

– **Distrofia tapetoretiniana cristalina de Bietti** Distrofia con depósitos amarillentos birrefringentes en el fondo de ojo.^{134, 135}



Figura 17. Retinitis punctata albescens.

– **Retinitis punctata albescens** en que en lugar de pigmentación en espículas aparecen depósitos blanquecinos¹³⁶ (producidas a mutaciones en el gen RLBP1 que codifica la proteína CRALBP que participa en el metabolismo de la vitamina A y que por ello mejoran especialmente con suplementos con vitamina A).^{137, 138}

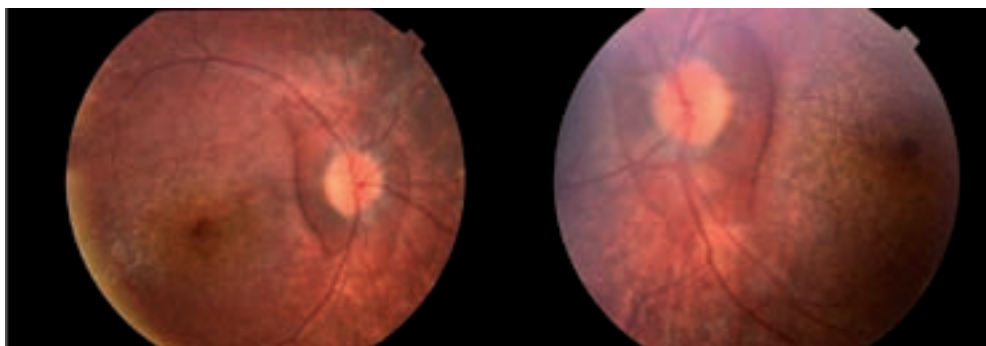


Figura 15. LCA.

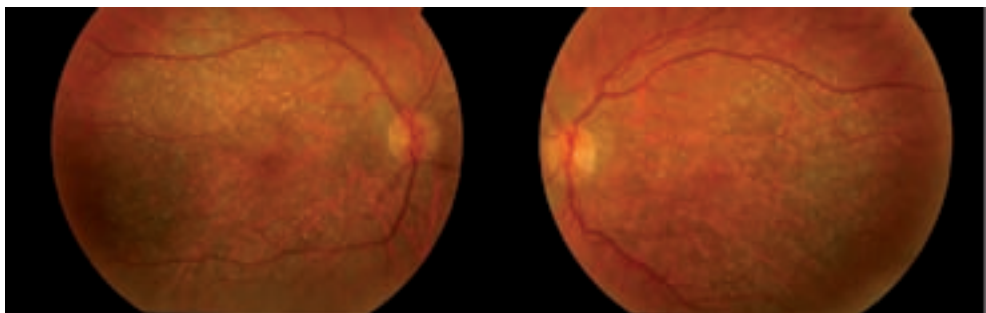


Figura 16. Bietti's.



– **RP sine pigmento** (son en realidad formas iniciales de RP que suelen poder demostrarse por alteración clara del ERG). Antes de hacer este diagnóstico pensar en otras posibilidades, y tener claro que si el ERG es normal se descarta este diagnóstico.¹³⁹

■ **RP anular o pericentral o circinada o peripapilar**, suele ser Autosómica Dominante.¹⁴¹

■ **RP perivenosa o paravenosa**, en que las zonas degeneradas están cercanas a las venas.¹⁴²

Formas localizadas o segmentarias de RP

Todas estas, a priori tienen mucho mejor pronóstico que las formas más extensas de RP.

■ **RP en sector** (AD): simétrica, bilateral, inferonasal y con reducción leve de la amplitud de la onda b del ERG escotópico.¹⁴⁰

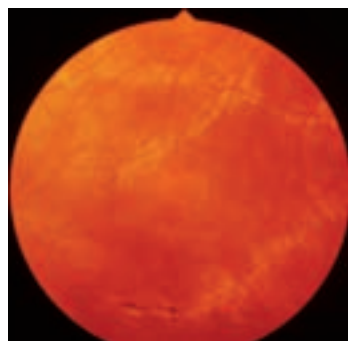


Figura 20. RP perivenosa.

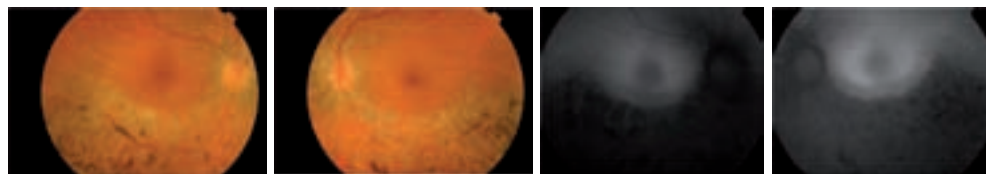


Figura 18. RP en sector.

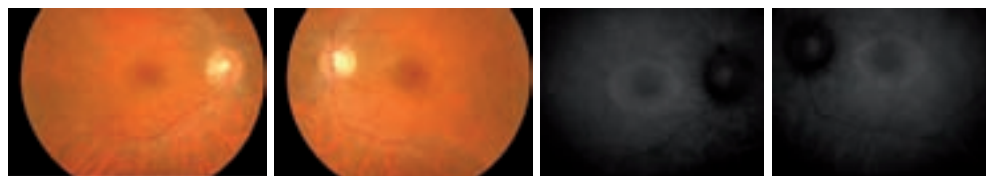


Figura 19. RP en anillo y su AF.

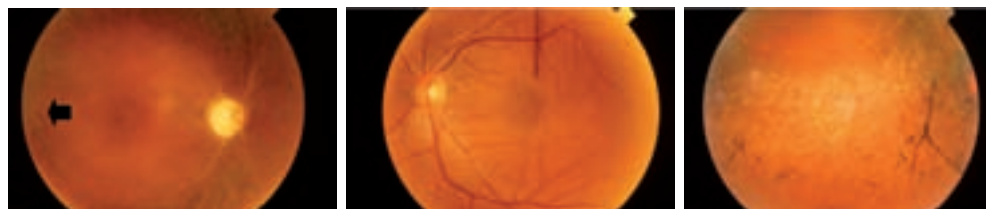


Figura 21. OI normal, en OD pseudoRP ocasionada por Diffuse Unilateral Subacute Neuroretinitis (DUSN), ver la larva que señala la flecha. La foto de la izquierda muestra la retina periférica inferior del OD.



- **RP con retina para-arterial preservada**, en que la pigmentación en espiúlas sólo aparece cuando nos alejamos de las arteriolas retinianas.¹⁴³
- **RP unilateral** (A priori dudar de este diagnóstico, ya que es raro, podrían tratarse de portadoras de XLRP con afectación en un ojo por inactivación del X “bueno” en el mismo).^{144, 145}

Diagnóstico Diferencial de los Nistagmus Congénitos¹⁴⁶

1. Amaurosis Congénita de Leber (ERG plano desde los 3 meses de edad)
2. Acromatopsia Congénita o Monocromatismo de Bastones (en el ERG sólo se alteran las pruebas fotópicas lo que ayuda al diagnóstico diferencial con LCA). ¡Ojo! no confundir con Distrofias de Conos, estas últimas son progresivas tanto en los cambios que se producen en el FO como en el deterioro de la función visual.
3. Monocromatismo de Conos Azules ligado a X (BCM) (en el ERG sólo se alteran las pruebas fotópicas lo que ayuda al diagnóstico diferencial con LCA). Clínicamente indistinguible de la Acromatopsia congénita pero, pero, el BCM es mucho menos frecuentes y ambas se diferencian por el modo de herencia, el ERG también puede ayudar (ERG con luz azul plano en el BCM) e incluso se puede pedir diagnóstico genético molecular.
4. Distrofia conos (8% tienen nistagmus, generalmente vertical).
5. Hipoplasia nervio óptico (ERG normal con PVE plano).
6. En el Albinismo¹⁴⁷ realizar PVE de al menos 3 canales que muestra “missrouting” típico de esta enfermedad en el 80% de los pacientes por el que se observa asimetría en la respuesta registrada en ambos lóbulos occipitales y de amplitud mayor en el lóbulo contralateral al ojo estimulado. Se diferencia de la coroideremia porque en el albinismo existe aplasia macular (los vasos no siguen dirección centripeta hacia la fóvea) y porque además existe transiluminación del iris.
7. Alström (Distrofia retiniana de comienzo precoz, sordera neurosensorial grave con obesidad, hipogonadismo, fallo renal, Diabetes Mellitus insulín resistente, y cardiomiopatía dilatada)
8. Sdr. Joubert: apraxia oculomotora (movimientos anormales de ojos y cabeza) asociada a distrofia retiniana de comienzo precoz con hipoplasia del vermis cerebeloso, y problemas respiratorios neonatales
9. Maple syrup urine disease (leucodistrofia: error congénito del metabolismo de los aminoácidos que cursa con encefalopatía).
10. Síndrome de Senior-Loken (distrofia retiniana y nefronoptosis).

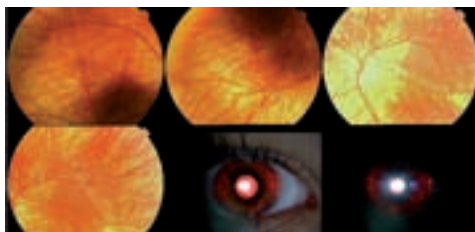


Figura 22. Albinismo.



11. Nistagmus idiopático, para hacer este diagnóstico sería necesario hacer ERG y descartar las otras causas.

Las enfermedades sindrómicas se descartan siempre en estrecha colaboración con el pediatra del niño.

A.2.- Coroideremia

Esta es una enfermedad rara de herencia recesiva ligada a X. Generalmente afecta a varones y las mujeres son portadoras mostrando cambios típicos en el fondo de ojo. Los síntomas típicos incluyen ceguera nocturna y constricción concéntrica del campo visual por lo que puede ser confundida con RP. La visión central generalmente se conserva hasta la década de los 50, lo que puede ayudarnos a distinguirla de la XLRP en que se suele afectar mucho más pronto.¹⁴⁸

La coroideremia es una de las enfermedades hereditarias para la que el diagnóstico prenatal está disponible ya que se conocen el locus y el gen causantes.

En los varones afectados la ceguera nocturna y la pérdida de campo se inician en la primera o segunda décadas de la vida. Las características fundoscópicas típicas cuando la enfermedad progresa, incluyen pérdida total de pigmento tanto a nivel del EPR como de la coriocapilar,

acompañada de una pérdida extensa de la capa coriocapilar. La retina interna y el nervio óptico permanecen normales. Generalmente se trata de pacientes miopes.^{149, 150}

Las mujeres portadoras suelen tener un fenotipo muy típico que puede ayudar al diagnóstico del estatus de portadora cuando el diagnóstico genético molecular no está disponible.¹⁵¹ Las portadoras pueden estar afectas en distintos grados de severidad. Puede haber solo cambios pigmentarios leves en media periferia, o presentar degeneración del EPR y la coroides en parches más extensos de la retina. También puede haber cambios peripapilares degenerativos y depósitos drusenoides blanquecinos en la media periferia. Se pueden encontrar numerosos depósitos blancos puntiformes repartidos por toda la periferia media, o alternatively la apariencia puede ser muy similar a la de los varones afectados. Unas pocas mujeres portadoras pueden progresar hasta una coroideremia franca a pesar de portar la mutación en heterocigosis.

La electrofisiología en pacientes afectados es similar a la de la RP. Sin embargo, la electrofisiología en las portadoras de coroideremia suele ser completamente normal, al contrario de lo que sucede con las portadoras del XLRP en las que suele encontrarse alguna ano-

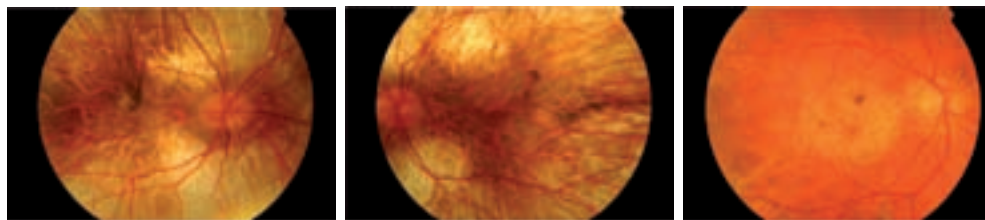


Figura 23. Las fotos de la izquierda muestran paciente con coroideremia, y la foto de la derecha muestra una portadora de coroideremia.



malía, ayudando a diferenciar ambas enfermedades.

Es importante hacer el diagnóstico diferencial con la XLRP de mucho peor pronóstico y con otras atrofia coroides difusas o con la Atrofia Girata.^{152, 153} Para ello se pueden usar los análisis de ligamiento, el análisis mutacional, y los test de anticuerpos anti-gen de la coroideremia. Los test de anticuerpos no pueden usarse para testar el estado de mujer portadora. También es posible que hacer diagnóstico prenatal si fuese necesario.¹⁵⁴

A.3.- Atrofia Girata

La Atrofia Girata es una rara enfermedad de herencia autosómica recesiva que se debe a la deficiente actividad de una enzima de la matriz mitocondrial, la ornitina aminotransferasa (OAT) que interviene en el metabolismo de la arginina. Si existe déficit de la OAT se produce un aumento de la ornitina en suero. La elevación de ornitina en el suero por sí misma no parece causar anomalías retinianas, ya que otros errores del metabolismo que cursan con hiperornitemia no producen afectación ocular.

Suele comenzar con nictalopia en la primera década de la vida seguida de pérdida de campo periférico y también pérdida de agudeza visual, por lo tanto la sintomatología es indistinguible de la RP. Es frecuente encontrar miopía elevada, astigmatismo y catarata subcapsular. En el fondo de ojo se observan parches circulares de atrofia corioidea confluentes en la periferia que se extienden desde la retina anterior a la posterior. Algunos de los vasos corioideos grandes pueden estar conservados.¹⁵⁵ Las lesiones permanecen separadas en-

tre sí por bordes finos de pigmento y la región peripapilar se atrofia. La mácula se hace anormal en estadios muy tardíos de forma que la pérdida de agudeza visual suele suceder en la quinta o sexta décadas de la vida, y presentan algunas alteraciones del ERG y el EOG.¹⁵⁶

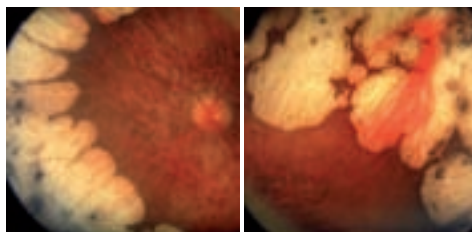


Figura 24. Atrofia Girata.

Encontrar una elevación de ornitina en el plasma o la orina confirma el diagnóstico.¹⁵⁷ La actividad de la ornitina aminotransferasa está muy reducida y se puede medir en varios tejidos incluidos los fibroblastos de la piel. Los heterocigotos pueden tener reducida su actividad al 50% de lo normal.

Se han intentado tres aproximaciones a la terapia de la atrofia girata. En una pequeña proporción de casos hay actividad residual de ornitina aminotransferasa que puede ser estimulada dando suplementos de piridoxina (vitamina B6) con la subsecuente reducción de los niveles de ornitina plasmáticos. Se ha demostrado mejoría al menos en un paciente tratado de esta forma. Una segunda aproximación consiste en reducir el aporte diario en la dieta de arginina porque se han documentado casos de mejoría en la función visual con el uso de dietas restrictivas estrictas. Por último, se ha propuesto aumentar la eliminación renal de ornitina para lo que se han usado la lisina y el ácido alpha-aminoisobutyrico que interferirían con el transporte del aminoácido en el riñón.^{158, 159}



A.4.- Ceguera Nocturna Congénita Estacionaria (CSNB)

Introducción

La ceguera nocturna congénita no progresiva, o estacionaria, (CSNB) se caracteriza por el comienzo de nictalopia en la infancia que no progresa y con buena AV. La adaptación a la oscuridad puede estar ausente o se encuentra muy prolongada y suelen ser miopes.¹⁶⁰

¹⁶¹ El modo de herencia más común es el recesivo ligado a X aunque existen familias con herencia autosómica recesiva y dominante, y parece que se deben a un fallo en la transmisión de la información desde los fotorreceptores a la retina interna.¹⁶²⁻¹⁶⁴ Se pueden subdividir en dos grupos, los que tienen FO normal y los que tienen anomalías claras de fondo. Las que cursan con fondo anormal son el Fundus alipunctatus y la enfermedad de Oguchi.

Los pacientes con CSNB recesiva ligada a X (los más frecuentes) son miopes y típicamente tienen mala AV. La mayor parte de las portadoras son asintomáticas, aunque suelen cambios tener evidentes en el ERG. Como este grupo tiene mala AV con fondo de ojo normal y ERG alterado, se puede confundir el diagnóstico con la LCA en la infancia, ya que el ERG puede llegar a tardar en ex-

tinguirse aproximadamente un año en el Leber. Para distinguirlas hay que fijarse en que el ERG mejora dramáticamente en condiciones fotópicas en la CSNB.

Con excepción de las familias con herencia recesiva ligada a X los pacientes con CSNB tienen buena visión de día pero una importante ceguera nocturna. Los errores de refracción son frecuentes, sobre todo la miopía. Puede asociarse con una pobre agudeza visual y nistagmus desde el primer momento de la vida en la CSNB tipo II.

El ERG puede ser útil para clasificar la CSNB en dos grupos: el tipo I (tipo Riggs/tipo Nougaret) no se observa onda a en pruebas escotópicas (ERG escotópico positivo con una onda b exagerada) lo que sugiere un defecto inherente de los bastones.¹⁶⁵ En el tipo II (tipo Shubert-Bornshein) el ERG escotópico es negativo (la onda a está conservada comparada con la onda b) y se presume que esto indicaría una anomalía postransduccional, es decir la respuesta se genera en la retina externa pero no se transmite bien a la retina interna. Un correcto estudio electrofisiológico observando los detalles descritos arriba es importante en el diagnóstico de esta enfermedad estacionaria y así poder descartar degeneraciones retinianas progresivas de peor pronóstico.¹⁶⁶

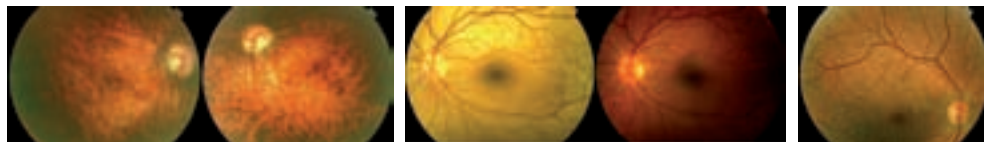


Figura 25. A la izquierda CSNB con FO normal (como se ve puede ser difícil sospecharla, pues se puede atribuir la ceguera nocturna a la propia miopía del paciente, pues son fondos miópicos). En el centro FO de un Oguchi's y su coloración normalizada después de 3 horas en la oscuridad. A la derecha un fundus alipunctatus (el diagnóstico diferencial entre el fundus alipunctatus y la retinitis punctata albecens lo da el ERG, que es igual al de la RP en ésta última).



Enfermedades hereditarias que afectan principalmente a los conos

Se caracterizan por pérdida bilateral de visión, escotoma central, visión anormal del color, fotofobia y nistagmus variable, junto con evidencia electrofisiológica o psicofísica de una función de conos ausente o muy reducida. Para estas enfermedades se han publicado todos los tipos de herencia. Este grupo de patologías puede ser dividida en estacionarias y progresivas.

B.1.-Distrofias progresivas de conos (PCD) y Distrofias progresivas de conos y bastones (CORD)

Las Distrofias progresivas de Conos (PCD) y Distrofias progresivas de conos y bastones (CORD) son un subgrupo genéticamente heterogéneo de distrofias hereditarias caracterizadas por degeneración progresiva de los conos, así pues el déficit funcional se limita al sistema fotópico inicialmente, pero la mayoría acaban desarrollando evidencias de dis-

función de bastones en edades **más o menos avanzadas de la vida.**^{167,168}

Se reserva el término CORD para aquellas enfermedades retinianas en las que los pacientes, además de la afectación de conos, desarrollan afectación de bastones y consecuentemente ceguera nocturna de forma precoz en la enfermedad. Aunque se han descrito todos los patrones de herencia, el más frecuente es el autosómico dominante.

Se han descrito ya varios loci e identificado varios genes responsables de las PCD incluyendo, GUCA1A, COD2 (Xq27), RCD1 (6q25-q26), RCD2 (17p12-p13), RPGR, CNGA3, CNGB3, PED6C y ABCA4. Por su parte, en las CORD el modo más frecuente de herencia es el AD, hay muchos casos esporádicos y ya se han identificado mutaciones en los que el patrón de herencia no está claro como las mutaciones en los genes que codifican las proteínas transmembrana semaforinas (SEMA4A).

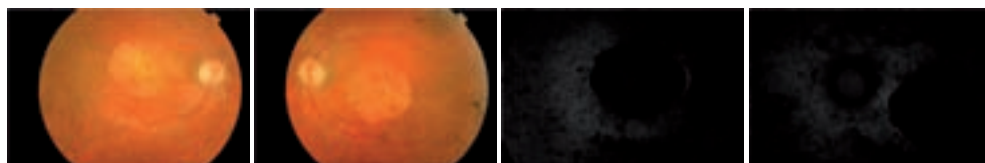


Figura 26. Distrofia de conos y bastones, fotos de fondo y AF.



Los individuos afectados de distrofia progresiva de conos y bastones sufren inicialmente de fotofobia, disminución de visión, ceguera a colores y escotomas centrales en el CV. En algunos pacientes existe palidez papilar y apariencia granular del EPR macular, mientras que en otros aparece la maculopatía en ojo de buey típica. En estadios avanzados se observa no sólo la atrofia central sino también signos y síntomas de RP con ceguera nocturna y pigmentación en espículas en la periferia de la retina.

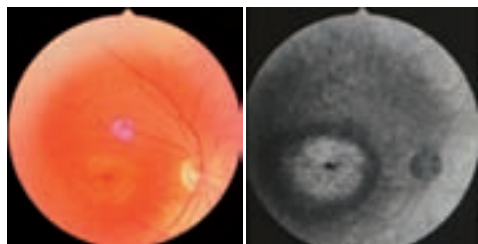


Figura 27. Distrofia de conos.

En los estadios iniciales de PCD, el ERG nos permitirá diferenciar una distrofia de conos de una distrofia macular, de forma que en la PCD las pruebas fotópicas estarán afectadas de forma marcada, mientras que en las Distrofias Maculares (como el Stargardt's o la Distrofia corioidea areolar central) las pruebas fotópicas pueden ser normales o estar sólo levemente afectadas. Además, el ERG nos permitirá distinguir entre PCDy CORD, ya que en la última observaremos, además de una afectación importante de las pruebas fotópicas, una dis-

minución más o menos marcada de la onda b también en el ERG escotópico.

Los pacientes con distrofia de conos tienen problemas de fotofobia y suelen mejorar bastante llevando gafas o lentes de contacto oscuras. También suelen responder bien a las ayudas visuales que producen magnificación (al contrario que los pacientes con RP) incluyendo ayudas ópticas tipo lupas o electrónicas del tipo del circuito cerrado de televisión.

B.2.a.- Monocromatismo congénito de bastones o Acromatopsia congénita (ACHM)

El término monocromatismo de bastones o acromatopsia congénita se usa para describir una enfermedad no progresiva en la que existen pocos conos y anómalos. Es la enfermedad de conos más frecuente. Su modo de herencia es autosómico recesivo.

Se caracteriza por una ceguera completa de la visión de colores (acromatopsia congénita completa) o una visión de colores gravemente limitada (Acromatopsia incompleta) y una importante fotofobia. Presentan baja AV y nistagmus. Los que tienen una forma incompleta suelen tener mejor AV que los que tienen la forma completa y se cree que es debido a la existencia de algunos conos de longitud de onda media (verdes) o larga (ro-



Figura 28. A la izquierda ERG escotópico mixto normal, y al lado en CORD. La 3ª figura muestra ERG fotópico normal, y a la derecha en CORD.



jos). El FO habitualmente es normal, aunque con el tiempo pueden observarse cambios granulares en la mácula, ausencia del reflejo foveal y en algunos casos maculopatía en ojo de buey.

En el ERG se observa una respuesta de bastones en adaptación a la oscuridad normal, con ausencia de respuesta de conos.

Estos pacientes mejoran con gafas o lentes de contacto que permitan una transmisión entre el 10% y el 2% por lo que puede sugerirles su utilización.^{169, 170}

B.2.b.-Monocromatismo de conos

Podemos diagnosticar visión monocromática a aquellos pacientes que no son capaces de identificar que dos colores son iguales ajustando su resplandor, cuando otros tonos están ausentes. La incidencia de monocromatismo de conos se estima que es una en 100 millones. Decimos que existe monocromatismo de conos cuándo sólo queda un sistema de conos funcionando (sólo rojos, o solo verdes, o solo azules). Hay que recordar que en la fovea sólo existen conos rojos o verdes, por lo que sólo se afecta la AV si se pierden tanto los rojos como los verdes, pues si sólo quedan conos azules no habrá conos en la fovea.

B.2.b.1.- Monocromatismo de conos rojos y verdes

El monocromatismo de conos rojos y el de conos verdes son una forma de ceguera congénita de colores completa rara, en que al existir bien conos rojos o bien conos verdes en la fovea los pacientes conservan AV normal. El defecto en la visión del color puede ser incompleto y puede variar con el tamaño y el nivel de luminancia. El ERG suele ser normal lo que sugiere que las bipolares son las que pueden tener un procesamiento anormal de la información. El haber observado una sensibilidad de los pigmentos rojo y verde en estos pacientes conservada respaldaría esa hipótesis. Además, se han demostrado tres mecanismos de curvas sensitivas para los monocromatismos de conos que son similares a las de los individuos normales, demostrando que lo que existe en esta enfermedad es un defecto post-receptor.

B.2.b.2.- Monocromatismo de conos azules ligado a X (BCM)

El BCM es una rarísima enfermedad en que sólo los bastones y los conos S tienen una sensibilidad y un funcionamiento normales. Los pacientes afectados son varones con mala AV, nistagmus, miopía, cambios mínimos en el FO desde el nacimiento, por lo tanto con un cuadro clínico prácticamente indistinguible de

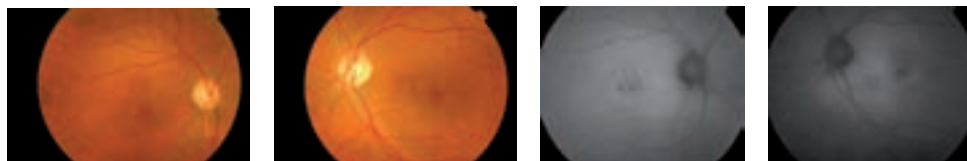


Figura 29. Acromatopsia congénita completa y su AF.



la Acromatopsia congénita; pero que a diferencia de ésta presenta un modo de herencia recesivo ligado a X.¹⁷¹

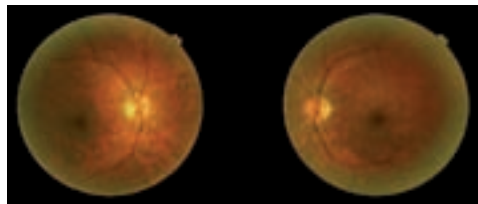


Figura 30. BCM

El ERG muestra respuesta alterada de conos con respuesta normal de bastones. Se diferencia de la acromatopsia, además de en el modo de herencia, en que su sensibilidad máxima se encuentra en el pico spectral cercano a los 440 nm (en la acromatopsia el pico está cerca de los 504 nm). Además en el monocromatismo de conos azules se observa respuesta en el ERG realizado con estímulo azul y los test de colores pueden ayudar también al diagnóstico.^{172, 173}

B.2.c.-Manejo de las distrofias y disgenesias de conos

Actualmente no existe un tratamiento específico para las PCD y CORD progresivas. Sin embargo es importante hacer un diagnóstico correcto en un estadio precoz, para ser capaz de dar un buen pronóstico y ofrecer un consejo genético adecuado. El diagnóstico genético molecular facilita a menudo la realización del consejo genético y a veces también ayuda en el pronóstico, por ejem-

plo las mutaciones en GUCY2D o CRX permiten predecir una afectación visual severa, y la detección de mutaciones en RPGR puede ayudar a establecer el modo de herencia cuándo la historia familiar no está disponible.

Con todo ello, es necesario dar a estos pacientes la corrección óptica adecuada pues muchos de ellos son miopes, darles ayudas de baja visión si es necesario y darles apoyo educacional que puede ser providencial. Estos pacientes suelen responder bien a las ayudas visuales que producen magnificación, al contrario que los pacientes con RP, incluyendo ayudas ópticas tipo lupas o ayudas electrónicas como el circuito cerrado de televisión. La fotofobia es a menudo un síntoma prominente en las enfermedades de conos por lo que se les puede recomendar el uso de gafas oscuras o lentes de contacto oscuras que pueden ser beneficiosas para mejorar la visión y el confort. En la acromatopsia las gafas o lentes de contacto oscuras ayudan a prevenir la saturación de los bastones mejorando la función residual de los conos. En la acromatopsia completa el color rojo oscuro es el más efectivo, permitiendo que lleguen a la retina las longitudes de onda de menor eficiencia luminosa para los bastones, mientras que las de mayor eficiencia luminosa (las longitudes de onda corta) son absorbidas por el filtro. Por último en el BCM es mejor utilizar filtros color magenta que previenen la saturación de bastones permitiendo la transmisión de la luz azul.





Distrofias maculares

Las distrofias maculares hereditarias se caracterizan por una disminución de la agudeza visual de forma bilateral y por el hallazgo de unas alteraciones en el área macular de forma generalmente simétrica. La disminución en la agudeza visual puede manifestarse desde el nacimiento o en cualquier momento posterior, pero generalmente esta presente en las primeras dos décadas de la vida. Estas distrofias pueden afectar únicamente la macula, o pueden debutar en la macula y seguir en la retina periférica. Estas enfermedades pueden ser heredadas por aberraciones cromosómicas o por herencia autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X. Otros patrones de herencia más infrecuentes son el digénico y el mitocondrial.

C.1.-Mutaciones en ABCA4: Enfermedad de Stargardt (STDG1) y Fundus Flavimaculatus (FF)

Actualmente fundus flavimaculatus (FF) y enfermedad de Stargardt (STDG) son términos que se pueden usar para nombrar un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios de la retina ocasionados por mutaciones en un mismo gen, ABCA4, cuyo modo de herencia es au-

tosómico recesivo.¹⁷⁴ Hasta el 6% de la población tiene mutaciones en este gen en al menos uno de sus dos cromosomas 1, lo que hace que sea la segunda enfermedad hereditaria de la retina más frecuente tras la retinitis pigmentosa y la distrofia macular más frecuente que existe.¹⁷⁵

Patofisiología

En 1997 Allikmets identificó el gen responsable de esta enfermedad, el gen ABCR, o más concretamente el *ATP-binding Cassette transporter gene*, subfamilia A, miembro 4 (ABCA4).¹⁷⁴ Este gen contiene 50 exones que codifican una proteína del borde de la membrana del disco de los segmentos externos de los fotorreceptores. Para identificar la función de esta proteína se creó un ratón transgénico deficiente en ABCA4 observándose un aumento de all-trans retinal en los segmentos externos tras el fotoblanqueamiento que indicaba un déficit parcial de su aclaramiento.¹⁷⁶ Estos ratones también mostraron un retraso en la adaptación a la oscuridad que ya había sido descrito en sujetos con STDG y que probablemente se debe a una acumulación transitoria de un complejo no covalente de opsina y all-trans retinal en los discos.¹⁷⁷⁻¹⁸⁰

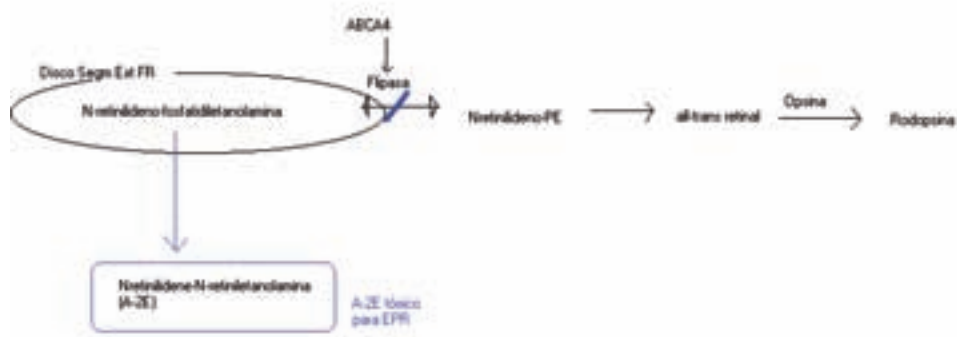


Figura 31. Patofisiología en patología de retina debida a mutaciones en el gen ABCA4.

ABCA4 pertenece a una familia de transportadores ABC (proteínas transmembrana dependientes de energía) que participan en transporte de substratos a través de membranas. Cuando hay un defecto en este transportador el complejo N-retinilideno-PE se acumulará en el interior del disco y pasará a las células del EPR mediante fagocitosis. La acumulación de este complejo en las células del EPR lleva a la formación de un fluoróforo de lipofusina, el N-retinilidene-N-retiniletanolamina (A-2E) cuya acumulación es tóxica para esta célula. Secundariamente al fallo de ésta célula se produciría la muerte de los fotorreceptores.^{181,182}

Los últimos hallazgos sugieren la hipótesis de que mutaciones severas en ABCR se asocian con enfermedad de comienzo precoz con pérdida primaria de fotorreceptores (RP y DCB). En pacientes con mutaciones moderadas, los

fotorreceptores funcionan al principio, sin embargo la falta de transporte de productos de desecho conduce a una acumulación del mismo en el EPR y pérdida secuencial de fotorreceptores (FF/STDG). Finalmente la asociación de ABCR a DMAE puede ser debida a la acumulación gradual de estos mismos productos de desecho con eventual pérdida de fotorreceptores.¹⁸³

Clínica

Evolución de la enfermedad en el tiempo: Aunque 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. La pérdida de la visión central puede estar acompañada de síntomas así como

Tabla 2. Actividad de ABCR

Actividad de ABCR	GENOTIPO	FENOTIPO
NULA	nulo / nulo	RP
+	hipo / nulo	DCB
++	hipo / nulo o hipo/hipo	Stargardt's /FF
+++	hipo / wild type	DMAE
+++	wild type / wild type	Normal

de evidencias electrofisiológicas de una disfunción de conos. Igualmente, algunos pacientes, particularmente aquellos que desarrollan flecos amarillentos extendiéndose en la periferia pueden desarrollar evidencia de disfunción de conos y de bastones o presentar cuadros de retinitis pigmentaria franca con afectación añadida del ERG de bastones.¹⁸⁴

Fondo de Ojo: Típicamente los pacientes con STDG desarrollan cambios atróficos y unas peculiares manchas amarillentas (*flecks*) en las 2 primeras décadas de la vida. Estos *flecks* son variables en tamaño forma y distribución, y son ovales o con forma de cúpula al contrario que las drusas. Cuando se localizan en la periferia media de la retina, a menudo presentan un patrón trirradiado o reticular, también pueden ser como un zig-zag o tener forma de cola de pez. A medida que empiezan a desaparecer su color cambia de amarillo a gris y pueden aparecer más grandes y menos definidos.¹⁸⁵

La angiografía fluoresceínica es importante a la hora de diferenciar estas lesiones de drusas, puesto que las drusas mostrarán un patrón hiperfluorescente que se corresponde de forma muy precisa con su forma y tamaño, mientras que los *flecks* del FF aparecen no fluorescentes o muestran un patrón irregular de fluorescencia. Muchos autores utilizan también estos términos unidos (FF/STDG) para describir diferentes estadios de la misma enfermedad en pacien-

tes que de forma precoz en su vida desarrollan un fondo oscuro o de color bronce causado por el excesivo depósito de lipofusina en el EPR que típicamente impide la visualización de los detalles coroideos en el estudio angiográfico a lo que se conoce con el nombre de “silencio coroideo”.¹⁸⁴ Este silencio coroideo se considera casi patognomónico de la enfermedad pero no es obligado que aparezca, ya que se ha visto que puede estar ausente en algunas de las mutaciones más leves en ABCA4.¹⁸³ En casos avanzados o extensos en que el fondo de ojo está muy alterado hay que buscar el silencio coroideo en la región peripapilar que está conservada hasta el final.¹⁸⁵

Clasificación

Actualmente se considera que el FF y el Stargardt’s son la misma enfermedad, representando el FF un estado más avanzado y extendido de almacenamiento de lipofusina y de daño a nivel del EPR.¹⁸⁶ En función de los hallazgos angiográficos y de la apariencia del fondo ocular en el momento de presentación los pacientes con FF o Stargardt’s se subdividen en 4 grupos¹⁸⁴:

1. Fondo ocular color bronce y silencio coroideo.

Es el estadio más precoz de la Enfermedad de Stargardt y el fundus flavimaculatus. El fondo de ojo es prácticamente normal excepto por el excesivo pigmen-

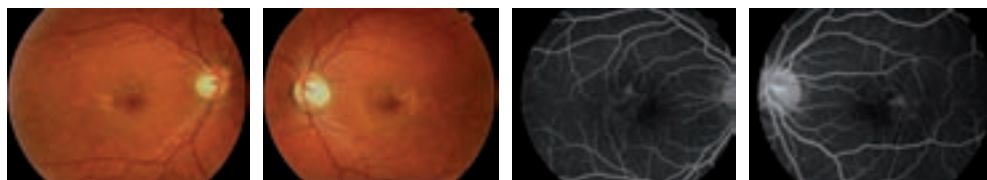


Figura 32. Silencio coroideo en AFG en Stargardt’s.

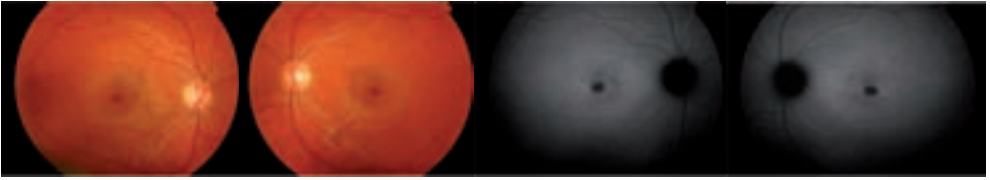


Figura 33. Stargardt's incipiente con aumento de la AF.

to en el EPR que produce el color bronce y que oscurece los detalles de fondo en la coroides.

2. Maculopatía atrófica con o sin flecks amarillentos.

Es lo que clásicamente se ha llamado Enfermedad de Stargardt. Inicialmente la pérdida de EPR puede ser tan mínima que en algunos pacientes sólo se pone de manifiesto al hacer la angiografía. También la aparición de fondo color bronce y silencio corioideo puede no ser evidente en la primera década de la vida. Sin embargo, más tarde aparecen las lesiones amarillentas y el almacenamiento de lipofucsina se hace evidente. Es muy común que aparezca un patrón en ojo de buey y en estos casos los pacientes se suelen quejar de un escotoma anular, que en algunos casos les permite conservar buenas agudezas visuales hasta la edad de 40 años. Estos pacientes pueden desarrollar en ocasiones cambios excéntricos a nivel del EPR que incluyen hipertrofia, hiperplasia, metaplasia fibrosa y atrofia. Ocasionalmente también pueden desarrollar membranas neovasculares subretinianas y lesiones disciformes en la mácula.

El test de visión de colores normalmente muestra una discromatopsia rojo-verde leve. Muchos pacientes muestran un alargamiento de la adaptación a la oscuridad.¹⁸⁷ Los hallazgos electroretinográficos generalmente son normales o discretamente alterados. El EOG puede ser discretamente anormal en algunos casos.¹⁸⁸

3. Maculopatía atrófica con signos y síntomas tardíos de RP.

Estos son similares a los del grupo dos pero en edades más tardías de la vida aparecen signos y síntomas de retinitis pigmentosa incluyendo nictalopia, pérdida difusa de pigmento del EPR, estrechamiento de los vasos retinianos y anomalías del ERG fotópico y escotópico.¹⁸⁸ Actualmente se considera que muchos de estos pacientes padecen realmente una DCB.

4. Fundus Flavimaculatus

Es el cuadro clínico descrito por Franceschetti. Estos pacientes pueden tener lesiones amarillentas centrales y paracentrales asociados con mínima evidencia angiográfica o fundoscópica de

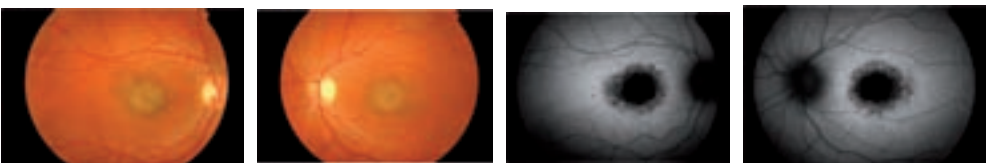


Figura 34. Stargardt's típico y su AF.



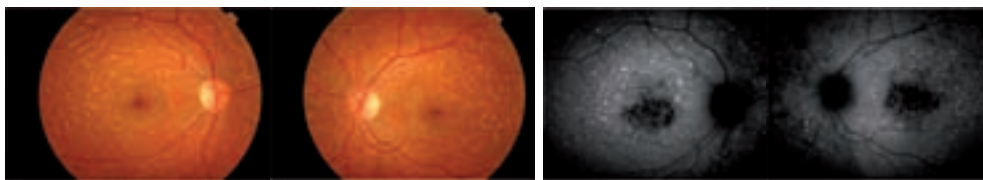


Figura 35. FF y su AF.

atrofia del EPR entre estas lesiones. Suele haber silencio coroideo. La agudeza visual puede ser normal si el centro de la fovea no está afectado por una de estas lesiones, aunque muchos pacientes tienen un gran fleck en la foveola que produce disminución de la visión.

Exploración para dar un 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. También se sabe que generalmente los miembros de una misma familia suelen evolucionar igual en cuanto al comienzo desarrollo y gravedad de la pérdida visual, aunque existen excepciones, ya que puede haber heterogeneidad genética en una misma familia.¹⁸⁹

En cuanto al pronóstico visual, en un estudio observacional hecho en 95 pacientes con FF o Stargardt's se ha visto que a los 19 años las probabilidades de mantener una AV > 20/40 (0,5) 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 AV ha alcanzado este nivel de 20/40, tiende a disminuir rápidamente y se estabilizará en 20/200 (0,1).¹⁹⁰

El OCT de alta resolución también permite evaluar el grado de pérdida de la capa de fotorreceptores, lo que puede ayudar en el pronóstico de estos pacientes.¹⁹¹

La autofluorescencia puede ayudar a delinear áreas de atrofia y éstas se pueden correlacionar con la microperimetría mejor que las fotos de fondo.¹⁹⁰ Sin embargo, las áreas de disminución de autofluorescencia sólo se corresponden con las áreas de escotoma profundo en la mitad de los pacientes. Por lo que se hace necesario medir la sensibilidad retiniana con otras técnicas y no fijarse sólo en la AF.¹⁹³

La presencia de flecks en la media periferia, especialmente si aparece en edades tempranas de la vida, implica un peor pronóstico par los pacientes afectados de Stargardt en comparación con los que sólo tienen afectación macular.¹⁹⁴ Las posibilidades de encontrar cambios en el ERG y el EOG 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 también un importante valor pronóstico, sobre todo en pacientes jóvenes en los que las lesiones amarillentas son todavía mínimas.¹⁸⁶ Sin embargo, no se ha encontrado una correlación entre los pacientes que muestran anomalías en el ERG con uno o varios genotipos dados.¹⁹⁵

Otras consideraciones

Se aconseja valorar la posibilidad de hacer diagnóstico genético mediante un chip automatizado que analiza hasta 501 mutaciones diferentes de ABCA4 enviando el DNA a Asper Biotech



(<http://www.asperophthalmics.com>) y que en este momento es capaz de diagnosticar de forma exacta hasta un 98% de las variantes genéticas existentes de esta enfermedad.

La realización de técnicas de rehabilitación visual y el uso de ayudas visuales en este grupo de pacientes suelen ser un éxito, por lo que hay que recomendarlo encarecidamente.^{196, 197} Además, hay que tener en cuenta que afecta a pacientes muy jóvenes que pueden necesitar ayudas en su escolarización. Es especialmente importante recomendar la utilización de filtros de absorción selectiva tipo Corning, ya que además de mejorar la adaptación a la oscuridad propia de esta enfermedad, podrían disminuir la acumulación de material anómalo a nivel del EPR, retrasando el daño que éste ocasiona.^{85, 198}

Estos pacientes presentan también de forma más frecuente lesiones secundarias a traumatismos oculares, y así se han descrito la aparición de edema de Berlin sostenido o de cambios degenerativos extensos del EPR con fibrosis subretiniana¹⁸⁴, por lo que hay que recomendarles que eviten actividades en que puedan producirse contusiones oculares.

Además, la toma de b-carotenos (Provitamina A) y Retinol (Vitamina A) está FORMALMENTE CONTRAINDICADA ya que el acúmulo de A-2E podría aumentar si aumenta la cantidad de sus sustratos.¹⁹⁹

Paradójicamente, hay algunos trabajos que sugieren un posible efecto beneficioso de un derivado de la Vitamina A (la Isotretinoína, un medicamento usado en el tratamiento del acné grave cuyo

nombre comercial es Roacután) al bloquear la formación de A-2E.²⁰⁰ Parece que este fármaco disminuiría la acumulación de lipofucsina por microscopía electrónica en ratones transgénicos ABCR^{-/-}. Este fármaco no debe tomarse en ningún caso si no es bajo control facultativo. Cuando se usa en el tratamiento del Acné nunca se prescribe de forma indefinida, y cuando se utiliza en tratamientos prolongados los dermatólogos hacen controles hepáticos y de los lípidos séricos (fundamentalmente los triglicéridos) cada 3 meses. Por ese motivo, se recomienda esperar a tener mayores evidencias sobre la eficacia y seguridad de este fármaco en esta enfermedad.

Se está ensayando ya la terapia génica en animales de experimentación para esta enfermedad, parece que esta terapia sí consigue reducir los niveles de A2E en el ratón, por lo que los resultados han sido esperanzadores.²⁰¹

C.2.-Mutaciones en ELOVL4: Distrofia macular autosómica dominante *Stargardt-like* (STGD3)

La distrofia macular *Stargardt-like* autosómica dominante es una de las distrofias maculares de comienzo precoz en que se ha identificado el gen causante (ELOVL4) en 6p, una región con numerosos genes implicados en otras distrofias retinianas. El gen codifica para una proteína implicada en la elongación de los ácidos grasos de cadena larga. Zhang y colaboradores han hipotetizado que la similitud con el fenotipo de *Stargardt's* recesivo puede ser consecuencia de una alteración de la actividad de ABCA4 en un ambiente anormal de los



lípidos de la membrana plasmática, lo que conduciría a alteraciones bioquímicas similares en ambas enfermedades.^{202, 203}

El *Stargardt's* dominante se caracteriza por una pérdida precoz de la visión, cambios atróficos en la mácula con o sin

flecks, relativamente buena función visual, mínimos defectos en la visión de colores y ausencia de cambios significativos en el ERG. En ellos se hace especialmente importante hacer el diagnóstico diferencial con las Distrofias en Patrón y las Distrofias de Conos Dominantes (Tabla DD).

Tabla 3. Diagnóstico diferencial ante patología de afectación fundamentalmente central

	Stargardt's Dominante	Distrofia en Patrón	Distrofia de Conos Dominante
Modo de herencia	Autosómico Dominante	Autosómico Dominante	Autosómico Dominante
Gen	ELOVL4	Periferin/RDS	Variable
Presentación	↓ AV inexplicable Mácula atrófica moteada	Variable	Hemeralopia + fotofobia + mácula granular
Síntoma principal	Disminución de visión	Disminución visión	Disminución de visión Fotofobia Hemeralopia Defecto visión colores
Visión	50% 0,5 a los 20 años Progresivo	Variable	20% < 0,5 a los 20 años
Mácula	Lesión atrófica <i>Flecks</i> en el FO	Acúmulo de pigmento Raro <i>flecks</i>	Mácula granular Atrofia mácula en ptes > Raro <i>flecks</i>
Nervio Optico	Palidez temporal	Normal	Normal
Silencio coroideo	No	No	No
Campo Visual Periférico	Normal	Generalmente normal	Generalmente normal
Visión colores	Normal	Normal	Discromatopsia con eje claro
ERG	Amplitud flicker puede estar ↓ en pacientes mayores con t implícito normal	Variable	↓ respuestas fotópicas



C.3.-Distrofia Coroidea Areolar Central (CACD)

La Distrofia Coroidea Areolar Central (CACD) fue descrita por primera vez en 1884 por Nettleship y redescrita en 1953 por Sorsby y Crick con 5 pedigríes de los que sólo 1-2 eran autosómicos dominantes (varios tenían drusas o *flecks* por lo que podrían ser STDG o DMAE).²⁰⁴ CACD es el término más utilizado, aunque otros términos descriptivos se han usado también para esta enfermedad incluyendo "coroiditis central senil", "Angio-esclerosis corioidea", "esclerosis corioidea areolar central", y "atrofia corioidea areolar central".²⁰⁴⁻²⁰⁶ Es una enfermedad caracterizada por la pérdida de la coriocapilar en un área circunscrita que afecta a la región foveal y parafoveal, y que a priori no se asocia a drusas cuticulares o *flecks*, aunque veremos que existen excepciones.²⁰⁷ Es importante conocer esta enfermedad, por su frecuencia (se trata de una enfermedad dominante) y porque en nuestro país parece que es más frecuente que en otras poblaciones encontrarnos con distrofias maculares producidas por mutaciones en periferina/RDS entre las que se encuentra esta enfermedad.²⁰⁸

CACD se hereda normalmente de forma autosómica dominante, aunque se han publicado pedigríes recesivos.²⁰⁹ Se ha encontrado ligamiento de casos de CACD autosómica dominante al cromosoma

17p13, región en que se encuentran varios genes cuyas mutaciones causan enfermedades hereditarias de retina.²¹⁰ También en otra región con varios genes que causan hereditarias en la retina está el gen periferina/RDS (CR 6p), y se han descrito algunos pedigríes en que la CACD es producida por mutaciones en este gen, que curiosamente sí pueden tener drusas asociadas.²¹¹

Clínica

Deutman en una serie larga de pacientes describió 4 estadios²¹²:

- **Estadio I:** Depigmentación moteada fina y leve parafoveal, de comienzo en la edad adulta y asintomática
- **Estadio II:** moteado rodeando la fovea
- **Estadio III:** aparecen gradualmente áreas redondas u ovales de atrofia geográfica (ausencia de coriocapilar) simétricas, bien delimitadas, inferiores a 3-4 diámetros papilares y sin afectación foveal
- **Estadio IV:** ya hay afectación central

El diagnóstico puede ser difícil en casos iniciales, porque los cambios maculares son inespecíficos y puede existir solamente un moteado sin otros signos de enfermedad. El inicio de la enfermedad

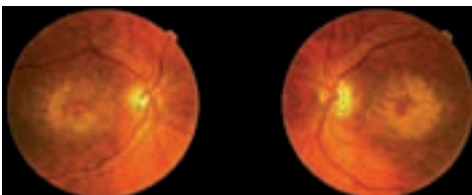


Figura 36. DCAC debida a mutación en periferina en paciente de 58 años.

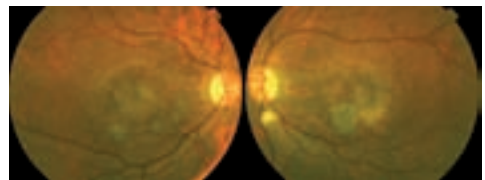


Figura 37. Paciente con DCAC en estadio I. Es hermano del anterior de 49 años (diagnóstico poco claro si no fuese por el hermano).



se produce en la 4ª-5ª décadas de la vida y se conservan AV de 0,1 hasta edades avanzadas de la vida. Por ello, muchos de ellos están mal diagnosticados de DMAE seca. Con el tiempo aparecerá un reflejo tapetoretiniano y finalmente un área circunscrita de atrofia del EPR. En muchos casos, hay un borde marcado que separa la retina sana de la enferma, y es muy típico que persista una pequeña isla central de 1-2° rodeada por una zona de atrofia que produce un escotoma en anillo de los 20° centrales. Los grandes vasos coroideos subyacentes se hacen claramente visibles en estadios avanzados, momento en que se ha descrito disfunción generalizada de FR comprobada en AV, CV, fondo de ojo, AFG y ERG.

La AFG es útil en detección de cambios pigmentarios precoces (pueden tener configuración en ojo de buey). Es raro que se compliquen con membranas neovasculares coroideas. La AFG en estadios precoces muestra pequeñas zonas de efecto ventana del EPR en la región parafoveal con dispersión de pigmento. En casos más avanzados se ve claramente la ausencia de coriocapilar en la AFG. Finalmente lo único que se observan son los grandes vasos coroideos en esa zona.

ERG y adaptación oscuridad suelen ser normales en esta enfermedad. El PERG y el PVE en patrón reverso están alterados (como en toda distrofia macular) desde fases precoces y en miembros jóve-

nes. El EOG puede ser subnormal. El MERG suele mostrar disfunción más allá de las áreas de atrofia observadas oftalmoscópicamente. La exploración con autofluorescencia también puede ser útil.

Diagnóstico diferencial de enfermedades asociadas a atrofia central areolar o geográfica del EPR y la coroides no asociada con "flecks"²⁰⁵:

- Distrofias maculares familiares con coloboma macular:
 - Distrofia Coroidea Areolar Central
 - Distrofia anular concéntrica benigna
- Atrofia central en Distrofia de conos o en Distrofia de bastones y conos
- Distrofia macular Autosómica Recesiva asociada a FF-STDG
- Distrofia pseudoinflamatoria de Sorsby (raro, es más frecuente que desarrollen CNV)
- Drusas maculares dominantes que evolucionan a atrofia
- Drusas laminares basales (o lo que es lo mismo "drusas cuticulares") que evolucionan a atrofia
- DMAE atrófica

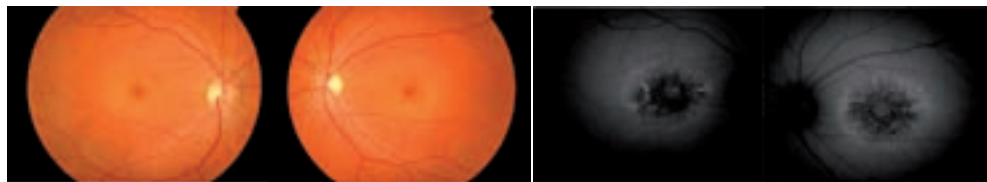


Figura 38. AF en DCAC.



- Atrofia 2ª a Miopía degenerativa
- Atrofia 2ª a desprendimiento seroso o hemorrágico del EPR de causas varias (Ej.: Coriorretinopatía Serosa Central o Coroiditis)

C.4.-Distrofias maculares que cursan con drusas

Las drusas que aparecen en edades precoces se pueden subdividir en dos grupos de enfermedades hereditarias: aquellas en que las drusas son el hallazgo principal y más precoz (aparecen entre los 20 y los 50 años), y aquellas en que las drusas son un hallazgo secundario (ej.: Distrofia Pseudoinflamatoria de Sorsby). Todos los pedigrís documentados hasta la fecha dentro del primer subgrupo parecen mostrar un patrón de

herencia AD y por ello se ha llamado a este fenotipo “drusas familiares” o “drusas hereditarias dominantes”.

C.4.1.- Drusas Dominantes (DD)

Las drusas hereditarias, drusas familiares o drusas dominantes (DD) son una enfermedad de herencia AD que muestra penetrancia completa y expresión variable.

Están causadas por un defecto metabólico poco claro del EPR que conduce a una acumulación de productos de desecho de la retina y del propio EPR a nivel de la lámina colágena interna de la membrana de Bruch.

El fenotipo de “drusas radiales autosómicas dominantes” se ha observado tanto en la coroiditis familiar de Doyne, como en la Malattia leventinese. Actual-

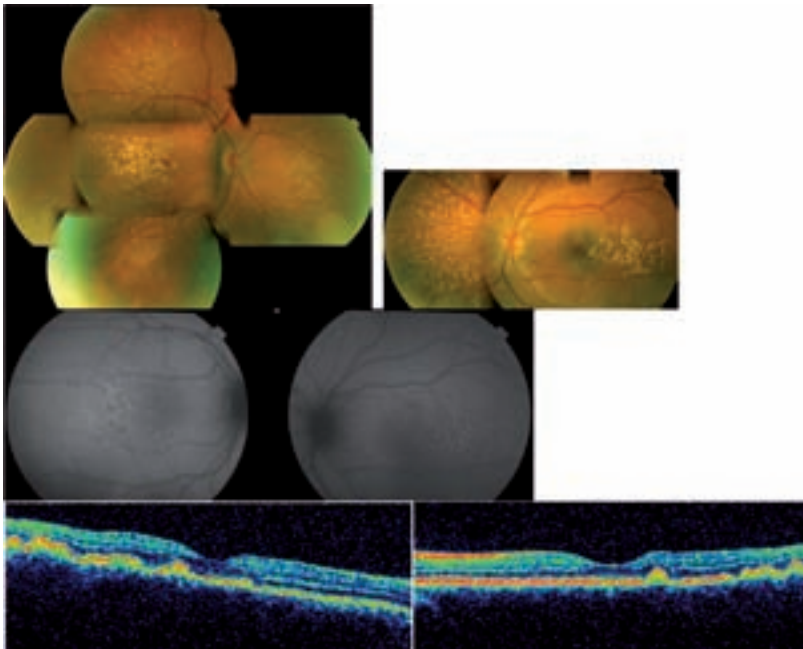


Figura 39. Paciente de 42 años con drusas nasales sugestivas de tratarse de Drusas Dominantes, aunque no tiene antecedentes familiares. La AF (medio) muestra hiperautofluorescencia. En el OCT (abajo) la presencia de engrosamiento del EPR debido a las drusas es evidente también.



mente se sabe que estas dos últimas enfermedades están causadas por mutaciones en el gen EFEMP1, también conocido como fibulina 3. Se sabe que ha de haber otros genes implicados aún no descritos que produzcan DD.²¹³⁻²¹⁶

C.4.2.-Distrofia Pseudoinflamatoria de Sorsby (SFD)

La distrofia pseudoinflamatoria de Sorsby (SFD) es una rara enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por pérdida de visión bilateral entre la cuarta y la sexta décadas de la vida secundaria a la aparición de CNV o de atrofia del EPR en ambas máculas. Parece claro que la SFD es una enfermedad que no afecta sólo a la mácula, pues los pacientes refieren también nictalopia entre la 3ª y la 4ª décadas de la vida, pudiendo preceder a la maculopatía y que mejora con Vitamina A. Esta enfermedad se debe a mutaciones en el gen Tissue inhibitor of metalloproteinase 3 (TIMP3).

En pacientes con DD, con SFD o con ARMD tienen una acumulación significativa de TIMP3 y EFEMP1 entre el EPR y la membrana de Bruch. Esto sugiere que estas tres enfermedades pueden tener en común algunos mecanismos patogénicos. Las CNVs del Sorsby tienen mala respuesta al tratamiento.²¹⁷⁻²¹⁹

C.4.3.- North Carolina Macular Dystrophy (NCMD1)

NCMD1 es una distrofia macular autosómica dominante con expresividad variable pero con penetrancia completa que raramente progresa. Aunque esta enfermedad es rara y es difícil de evaluar su prevalencia, probablemente es más frecuente de lo que parece, ya que su gran variabilidad clínica y el desconocimiento que existe de la misma dificultan el diagnóstico. Estos pacientes presentan drusas con cambios pigmentarios en la mácula que aparecen en la 1ª década de la vida y alcanzan el estadio final caracterizado por atrofia coriorretiniana que permite ver la esclera en la pubertad. El ERG, el EOG, la adaptación a la oscuridad y la visión de colores son normales. A partir de la pubertad la enfermedad permanece estable y el paciente suele conservar buena AV el resto de su vida. Así, la AV es mejor de lo esperable a la vista de las lesiones fundoscópicas, y suele oscilar de 20/20 a 20/200, con una media de 20/50.²²⁰⁻²²²

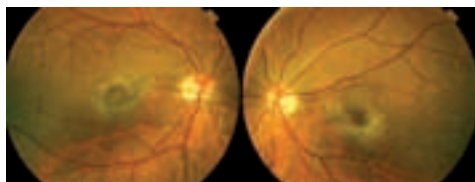


Figura 41. Paciente de 33 años con sospecha de NCMD1 grado II, con AV=1, asintomática y con exploración electrofisiológica completamente normal.

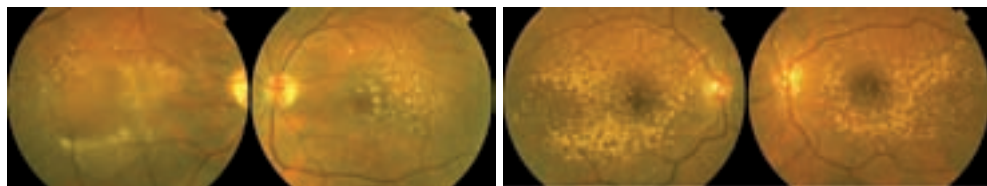


Figura 40. Mujer de 52 años con CNV en OD (izquierda) y su hermano de 47 años (derecha) con el diagnóstico de SFD e historia familiar positiva (madre ciega legal desde los 57 años y un hermano con CNV en la década de los 40).



C.5.- Distrofia Macular Anular Concéntrica Benigna (BCAMD)

La distrofia macular anular concéntrica benigna fue descrita por Deutman en 1974 y se caracteriza por presentar inicialmente una hipopigmentación parafoveal con una buena AV (Fig. 36). El seguimiento 10 años más tarde de la familia holandesa con la que se describió la enfermedad mostró que ésta no era tan

benigna como se pensaba y que progresaba conduciendo a un fenotipo similar a la RP. Actualmente, se piensa que BCAMD es en realidad una RP que comienza con afectación central y ya se conocen 12 loci genéticos asociados con RP autosómica dominante no sintomática y 18 loci asociados con distrofia de la retina autosómicas dominantes que cursan con esa afectación macular primaria.²²³⁻²²⁴

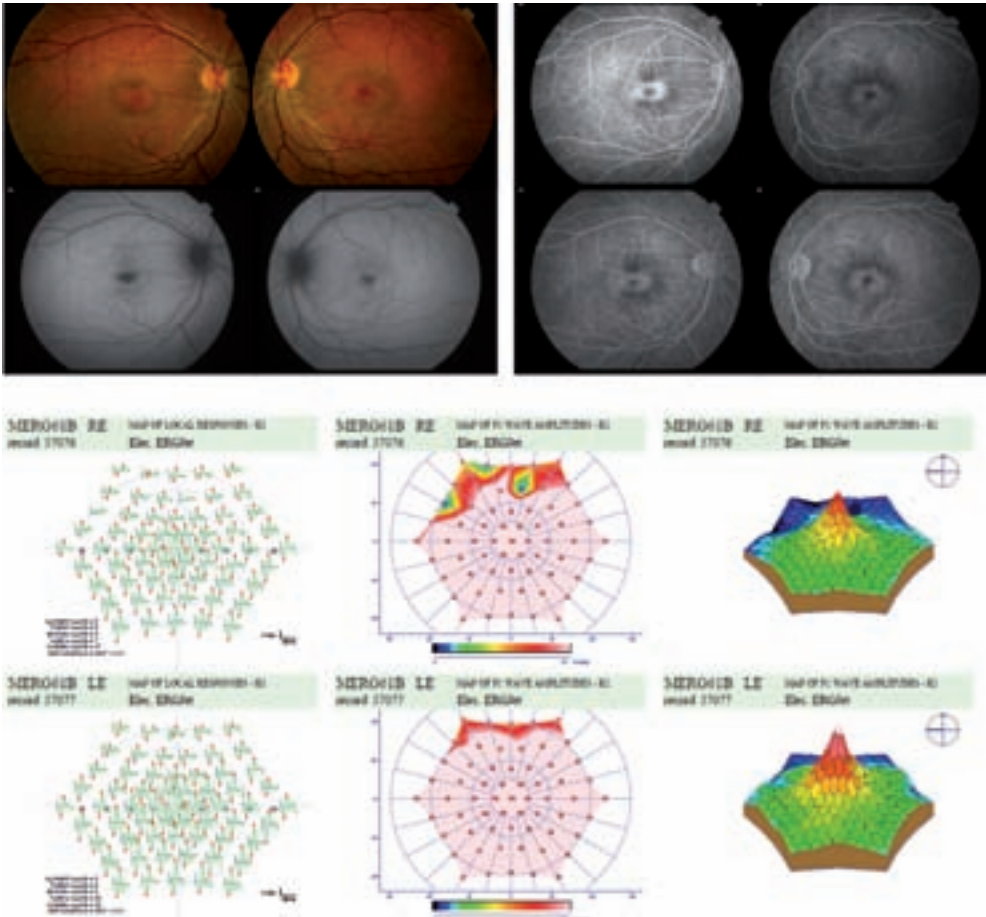


Figura 42. BCAMD: AV de 0,5 en OD y 1 en OI, con ERG de campo completo y EOG normales, encontrándose únicamente una alteración en semiluna superior en el MERG de AO.



C.6.- Distrofia Macular Oculta (OMD)

La distrofia macular oculta (OMD) también conocida como distrofia de conos central es una distrofia macular rara, que se caracteriza por una disminución progresiva de la AV sin cambios visibles en el FO y con AFG aparentemente normal. El análisis de varios pedigrees sugiere una herencia AD, pero también se han visto casos esporádicos. No se conoce, hasta el momento el defecto genético responsable de esta enfermedad. La edad de comienzo de los síntomas en la OMD es normalmente en la 3ª década de la vida. La mejor AV corregida varía de 0,03 a 1,2 con una media de 0,2 aunque los pacientes que tienen más de 45 años presentan normalmente una AV inferior a 0.1. No se encuentra un efecto refractivo característico y la enfermedad no tiene una predilección por ninguno de los dos sexos. Algunos pacientes que tienen aún AV normal se quejan de problemas inespecíficos, co-

mo fotofobia o visión anormal del color, o perdida de sensibilidad al contraste tras periodos prolongados de sobreesfuerzo visual. El CV puede revelar un escotoma central con campo periférico intacto.²²⁵

El ERG de campo completo fotópico y escotópico es normal incluso en estadios avanzados de OMD indicando que esta enfermedad no produce disfunción retiniana extensa. En la OMD, el PERG y el mfERGs están severamente afectados ya que la amplitud de la onda P1 del último está muy disminuida en los 7º centrales de la retina (Fig. 37). Además, la OCT muestra adelgazamiento del área macular en muchos pacientes, fundamentalmente de la capa nuclear externa. Así, tanto el OCT como el mfERG son pruebas importantes para el diagnóstico de la OMD. Estas pruebas también ayudan a realizar el diagnóstico diferencial con la ambliopía, las enfermedades del nervio óptico y las disfunciones visuales funcionales no orgánicas.

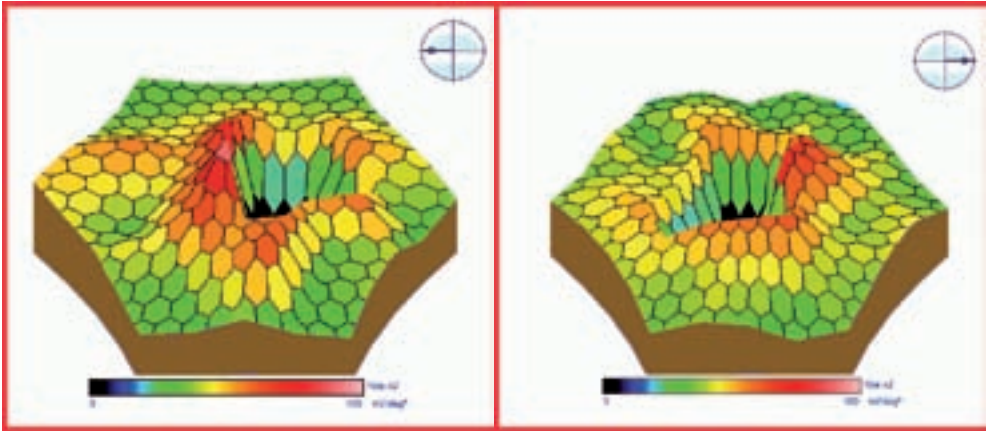


Figura 43. OMD: MERG que muestra que la pérdida de visión es retiniana y central en paciente con FO y ERG de campo completo normal sugestivos de OMD.



C.7.- Distrofia Viteliforme Macular de Best (DVMB o BEST1) y Bestrophinopatías

La enfermedad de Best, descrita en 1905 por Friedrich Best, presenta característicamente, en estadios iniciales, el depósito de un material amarillento en el área macular en forma de yema de huevo.²²⁶ Esta lesión puede ser única o múltiple. En la evolución, este depósito se descompone y evoluciona hacia una atrofia o fibrosis. Generalmente, el pronóstico visual es bueno, manteniéndose la capacidad de lectura hasta la 5 década o incluso de por vida. En ocasiones, puede aparecer una neovascularización coroidea en el área macular, que suele notar el paciente como pérdida de agudeza visual o incremento en la metamorfopsia.

La enfermedad de Best sigue un patrón de herencia autosómica dominante. El gen responsable de la enfermedad ha

sido localizado en cromosoma 11q, y denominado VMD2, el cual codifica una proteína denominada Bestrofina, la cual ha sido localizada en la membrana plasmática basolateral del epitelio pigmentario de la retina.^{227, 230} A pesar de tratarse de una enfermedad de herencia dominante, la expresividad de este gen es variable (baja penetrancia), y las alteraciones maculares a veces nunca se desarrollan en portadores obligados.

El EOG demuestra una marcada reducción del ratio luz-oscuridad con un índice de Arden patológico.²³¹ El ERG es normal. El EOG puede ser útil para detectar aquellos pacientes que presentan la mutación sin lesiones en el área macular, y que pueden transmitir la enfermedad a la siguiente generación.

La angiografía fluoresceínica no es útil en esta enfermedad (a menos que se sospeche neovascularización coroidea).



Figura 44. Enfermedad de Best y su AF en estadio Viteliforme en la primera década de la vida.

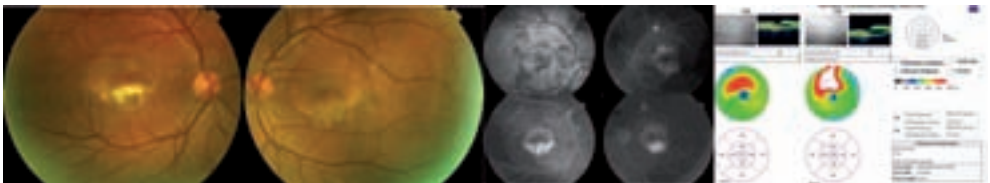


Figura 45. Best en estadio pseudohipopion, con su AFG y el OCT en la tercera década de la vida.

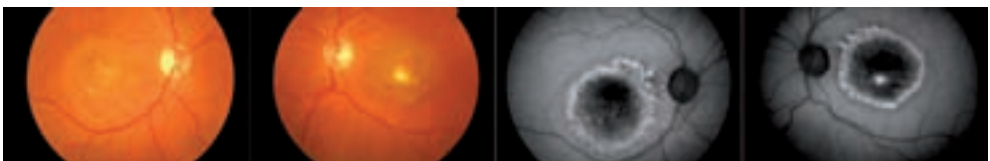


Figura 46. Best avanzado con su autofluorescencia. Atrofia en OD y cicatriz de CNV en OI.



La tomografía de coherencia óptica demuestra el depósito del material hiperreflectante en el espacio subretiniano. Las imágenes por autofluorescencia demuestran la marcada hiperautofluorescencia del material viteliforme, y en fases avanzadas, cuando predomina la atrofia o fibrosis, es característica la hiperautofluorescencia en los márgenes de la lesión con hipoautofluorescencia en el área de atrofia del EPR.

Recordemos que el estadio viteliforme (lesiones amarillas simétricas subfoveales) aparece en las primeras décadas de la vida. Una lesión de tipo viteliforme en un paciente adulto no debe ser diagnosticada de Best a menos que se confirme un EOG anómalo, pues puede deberse a otras causas.²³²

El diagnóstico diferencial de las lesiones viteliformes maculares incluye: distrofia foveomacular del adulto, distrofia en patrón del epitelio pigmentario de la retina, y desprendimiento pseudoviteliforme asociado a drusas cuticulares, trata-

miento con desferoxiamina y coriorretinopatía serosa central crónica.

Se han descrito otros cuadros muy poco frecuentes asociados a mutaciones en el gen de la bestrofina: bestrofinopatía autosómica recesiva (ARB), vitreoretinocoriorretinopatía autosómica dominante (ADVIRC) y and MRCS autosómica dominante (microcornea, rod-cone dystrophy, early-onset cataract, and posterior staphyloma).²³³

La ARB se caracteriza por una alteración difusa del EPR en polo posterior y característicamente se observa unos pequeños depósitos subretinianos blanquecinos, redondeados en el área macular. En fases iniciales se puede observar la presencia de material viteliforme irregular y multifocal en polo posterior. Característicamente en esta enfermedad se observa en el OCT del área macular presencia de fluido subretiniano y espacios quísticos intraretinianos. Generalmente en esta enfermedad, tanto el EOG como el ERG suelen estar severamente alterado, siendo el pronóstico visual pobre.

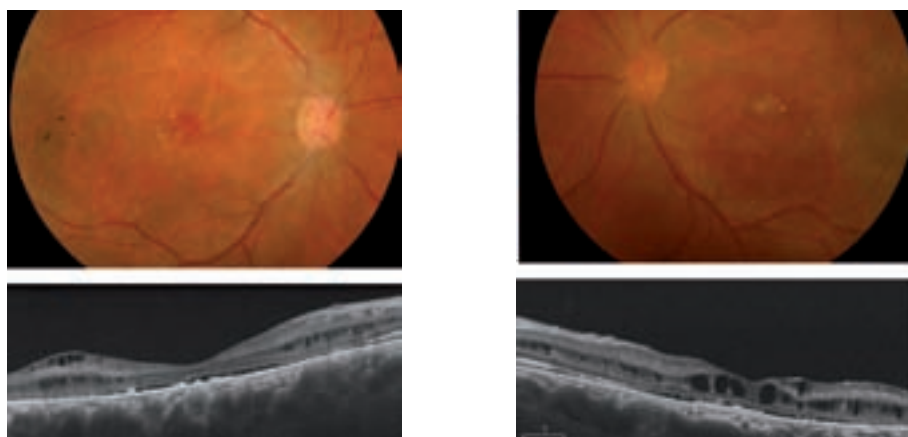


Figura 47. FO y OCT de una Bestrofinopatía autosómica recesiva (ARB) con mutación demostrada en bestrofina.



C.8.-Distrofias en patrón del Epitelio Pigmentario de la Retina: Distrofia en patrón en Alas de Mariposa; Distrofia Viteliforme del adulto o Distrofia foveomacular del adulto y otras.

La Distrofia en Patrón (PD) es una enfermedad macular hereditaria AD caracterizada por la acumulación de lipofucsina a nivel del EPR. La mayor parte de las familias muestran mutaciones en periferina/RDS.²³³⁻²³⁷

Existe variabilidad fenotípica que da lugar a las siguientes entidades clínicas:

- 1) Distrofia macular viteliforme del adul-

to; 2) Distrofia en patrón en alas de mariposa; 3) Distrofia reticular; 4) Distrofia en patrón multifocal simulando FF; 5) Fundus pulverulentus.

Aunque varios autores han sugerido que PD es relativamente benigna, algunas publicaciones describen familias en que sucede pérdida de visión tardía debido a atrofia del EPR o a CNV.

La PD también se ha relacionado con diabetes mellitus materna mitocondrial.

b.- Distrofia en patrón en alas de mariposa (Fig. 44): pigmentación central en forma de mariposa.

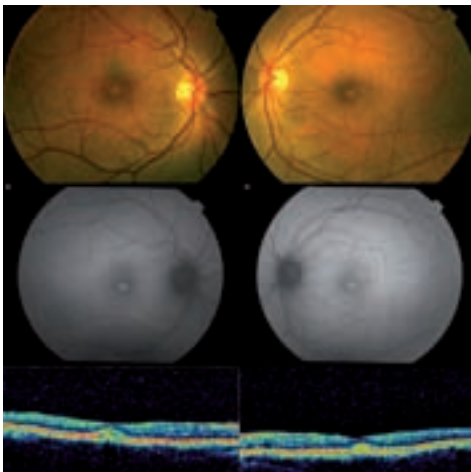


Figura 48. Viteliforme del adulto: FO arriba, AF en medio y OCT abajo.

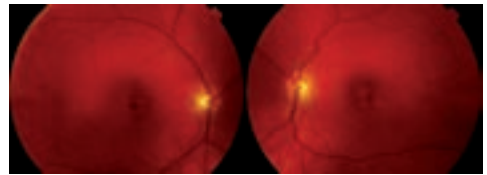


Figura 49. DP en Alas de Mariposa.





Distrofias vitreorretinianas

Las distrofias vitreorretinianas comprenden un grupo de enfermedades hereditarias con afectación ocular y ocasionalmente sistémica, manifestadas frecuentemente antes de los 15 años de edad. Su incidencia es baja y en la literatura se refieren casos aislados, esporádicos o en grupos familiares.

Dentro de las vitreorretinopatías hereditarias, se encuentra un grupo de enfermedades que cursan con retinosquiasis congénita y constituyen un grupo de patologías que se caracteriza por un cambio primario en la retina y de forma secundaria en el vítreo. Los cambios retinianos incluyen separación o squiasis de las capas de la retina, atrofia, formación de agujeros o migración de pigmento del epitelio pigmentario de la retina. Además, estas enfermedades se caracterizan por cursar con cataratas precoces, vítreo anormalmente vacío, fibrillas y membranas vítreas y asociación con desprendimiento de retina (DR).

Las variedades reconocidas son la Vitreorretinopatía exudativa familiar, Retinosquiasis juvenil o ligada al cromosoma X, Síndrome de Goldmann-Favré, Síndrome de Wagner-Sticker y Síndrome de Knies.



D.1.-Sd de Stickler (STL1, STL2 y SVD)

Desorden autosómico dominante del tejido conectivo con manifestaciones orofaciales, oftalmológicas, auditivas y articulares, causado por una mutación genética que provoca alteraciones en la estructura normal del colágeno.

Aquí se incluyen los síndromes de Stickler tipo I (STL1) y II (STL2) causados por mutaciones en los genes COL2A1 y COL11A1 respectivamente, así como el síndrome de Wagner (WGN1) asociado a mutaciones en el gen versican (CSPG2), y la degeneración vitreorretiniana *snowflake* (SVD) debida a mutaciones en el canal de potasio (KCNJ13). Además, parece que existen dos formas de colágeno tipo II que resultan de un *splicing* alternativo del exón 2 del gen COL2A1. Una de ellas, que se llama tipo IIB (forma corta), se expresa sobre todo en el cartílago adulto. La otra, tipo IIA (forma larga), se expresa en el humor vítreo. Debido a esta expresión selectiva de los tejidos, las mutaciones en el exón 2 del gen COL2A1 serán responsables de un síndrome de Stickler con hallazgos extraoculares mínimos o ausentes.

A nivel oftalmológico se halla miopía de instauración precoz (antes de los 6 años de edad), degeneración vítrea, desprendimiento de retina, degeneración coriorretiniana periférica, glaucoma de ángulo abierto y catarata presenil. Es la causa hereditaria más frecuente de desprendimiento de retina regmatógeno en la infancia, asociado generalmente a desgarros gigantes o grandes desgarros al lado de degeneraciones tipo lattice.

Criterios diagnósticos: deben encontrarse al menos 5 puntos.

- 1. Criterios mayores:** (2 puntos cada uno) Degeneración vítrea o desprendimiento de retina, paladar hendido y sordera neurosensorial.
- 2. Criterios menores:** (1 punto cada uno) Perfil facial plano, hipermovilidad timpánica, deslizamiento de epífisis femoral, osteoartritis temprana, escoliosis, espondilolistesis, xifosis, antecedente familiar de Síndrome de Stickler e identificación de una mutación causal.

El manejo debe estar a cargo de un equipo multidisciplinar. A nivel oftalmológico, se basa en una corrección temprana del defecto refractivo y, dependiendo de las alteraciones vitreorretinianas halladas, realizar retinopexia profiláctica con fotocoagulación láser o crioterapia de las lesiones retinianas predisponentes, o tratamiento quirúrgico del desprendimiento de retina, catarata, glaucoma o estrabismo.²³⁸⁻²³⁹

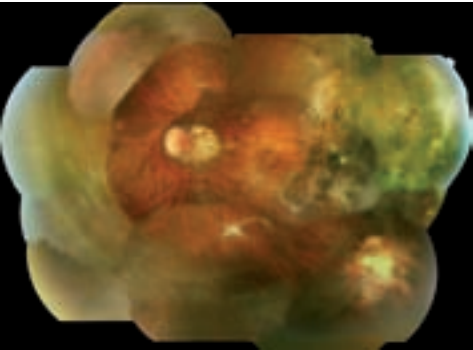


Figura 50. FO de un paciente afecto de síndrome de Stickler.

Tabla 4. Tipos de alteración genética en el Síndrome de Stickler.

	Alteración genética	Colágeno alterado	Alteraciones vítreas
Tipo 1	Gen COL2A1	Tipo II	Vítreo remanente retrolental membranoso y/o vítreo ópticamente vacío.
Tipo 2	Gen COL11A1	Tipo XI	Vítreo en “collar de perlas” (fibras vítreas irregularmente engrosadas).
Tipo 3	Gen COL11A2	Tipo XI	Sin afectación ocular.

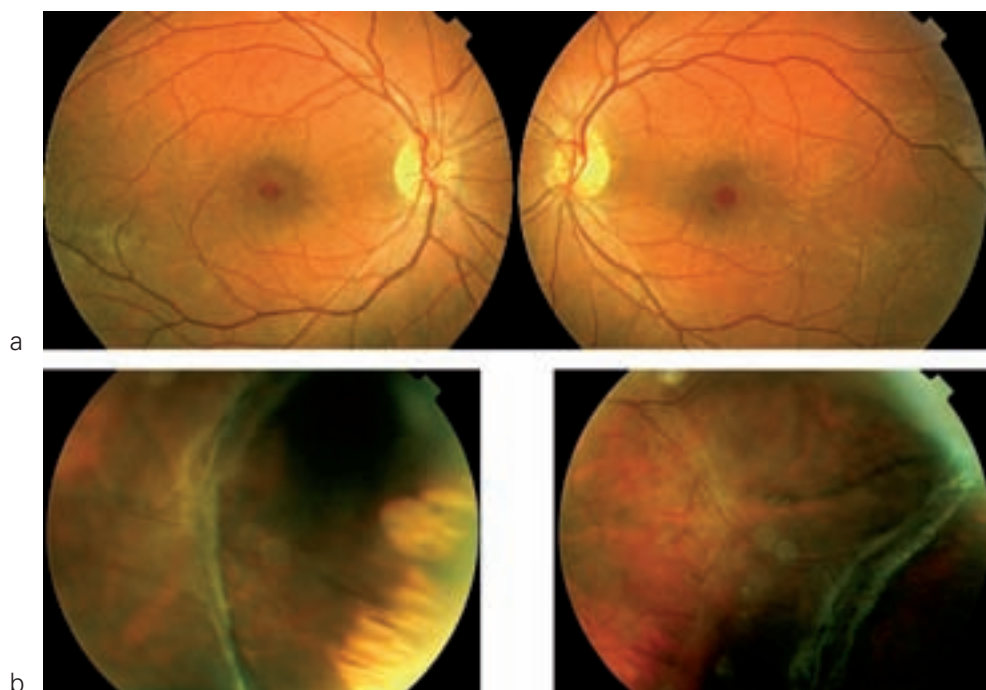
D.2.-Retinosquiasis Juvenil ligada a X (RJLX o RS1)

La RJLX es la forma mas frecuente de retinosquiasis congénita con una prevalencia de 1:5000 a 1:25000. Esta enfermedad afecta de forma predominante varones si bien se han descrito de forma excepcional casos en mujeres. Las mujeres portadoras son asintomáticas aunque a menudo presentan cambios fundoscópicos o electrofisiológicos que permiten su detección. Está producida por un defecto en el gen RS1 localizado en el brazo corto del cromosoma X. El gen RS1 se expresa exclusivamente en la retina y contiene 6 exones que codifican la proteína Retinosquiasina, responsable de la adhesión celular, desarrollo retiniano y mantenimiento de la citoarquitectura retiniana.²⁴⁰⁻²⁴¹

La enfermedad es siempre bilateral y suele manifestarse en el nacimiento o durante la infancia. El nistagmus o estrabismo también puede estar presente en el momento del diagnóstico. En ocasiones se diagnostica durante la edad escolar o en una revisión rutinaria presentando el paciente una agudeza visual disminuída que suele oscilar entre 20/30 y 20/200.

La *squiasis* macular es el hallazgo característico de esta enfermedad. Esta alteración está presente en todos los casos y en la mitad de los pacientes es el único hallazgo clínico. Esta maculopatía suele progresar hacia la atrofia en fases mas avanzadas.

Otro hallazgo típico es la *squiasis* periférica que suele afectar a la retina inferior



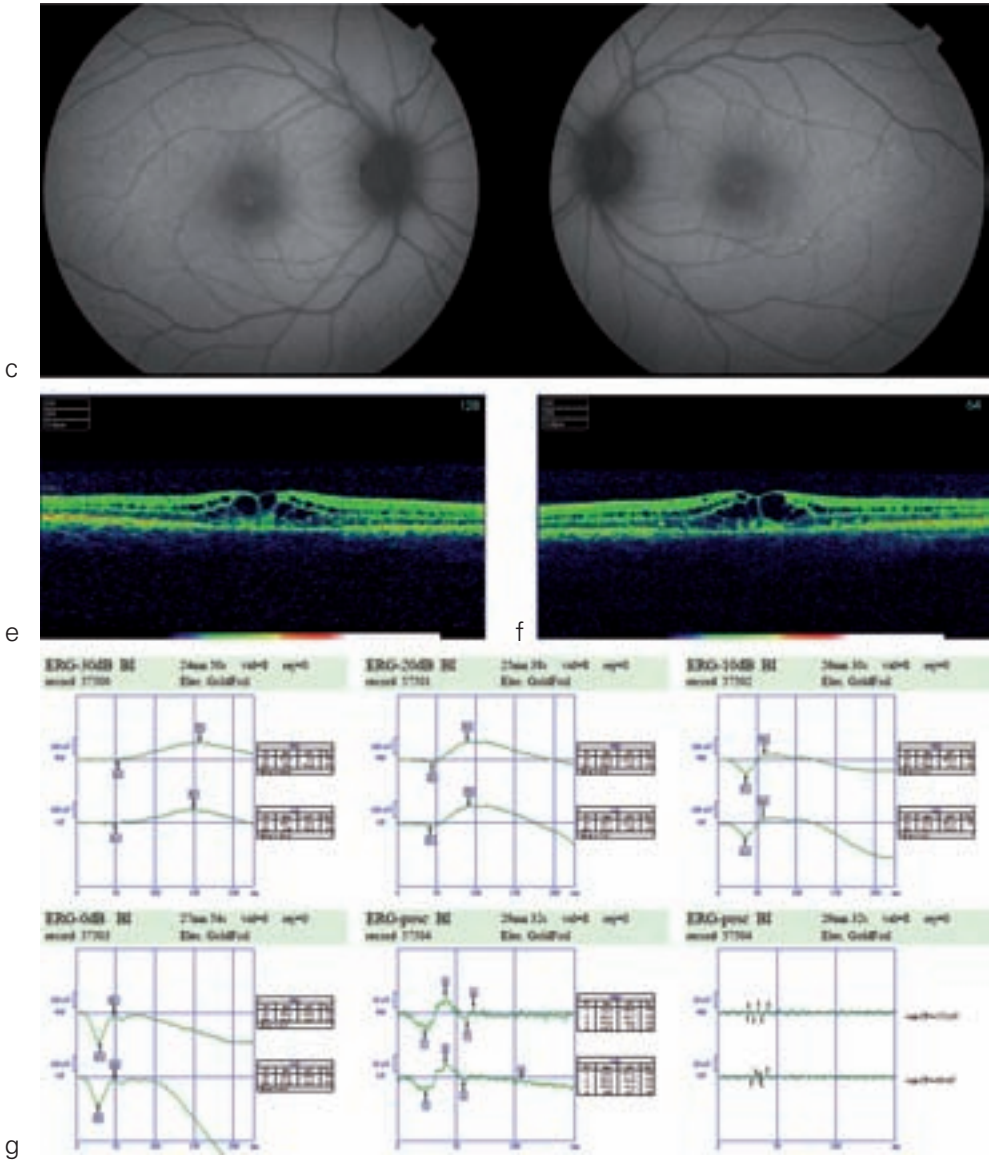


Figura 51. FO de RJLX con el en patrón de bicicleta típico en área macular (arriba) y con retinosquias periférica en AO (figuras a, b y c). La autofluorescencia muestra un punto de hiperautofluorescencia foveal (figura d). OCT con quistes a nivel de plexiforme interna (figuras e y f). ERG negativo típico en pruebas escotópicas (ERG 0dB) (figura g).

y temporal. Esto se detecta en aproximadamente el 50% de los pacientes y se caracteriza por una separación de la retina interna a nivel de la capa de fibras

nerviosas. La retina interna se vuelve tan fina que tiende a romperse y plegarse sobre ella misma, dando la imagen típica de velos vítreos.



Las complicaciones mas frecuente de la RJLX son la hemorragia vítrea y el desprendimiento de retina regmatógeno. La primera puede ocurrir por sangrado de los vasos retinianos desgarrados en la zona de la *squisis* periférica o por la aparición de neovasos. El desprendimiento de retina ocurre por el desarrollo de roturas de grosor completo en la retina periférica.

Los pacientes con RJLX no suelen tener defectos cromáticos y la angiografía no es útil en el diagnostico de la enfermedad. El electrooculograma es típicamente normal. En cambio el electroretinograma (ERG) suele mostrar una marcada reducción de la onda b (b/a ratio <1) dando lugar a un ERG electronegativo.

D.3.-Enfermedad de Goldman-Favre (GFD) o Enhanced S-cone Syndrome (ESCS)

La enfermedad de Goldmann-Favre (GFD) es una degeneración retiniana rara, de herencia autosómica recesiva. Los hallazgos clave de esta patología incluyen retinosquiasis macular, velos y licuefacción vítrea y RP atípica, tan sólo tipificada por un ERG plano. Generalmente comienza en la primera década de la vida y su pronóstico es muy pobre. Se observa una combinación similar en lo que se ha llamado Síndrome de conos S o azules superrespondedores (ESCS), y en realidad actualmente se considera que ambas son la misma enfermedad. La enfermedad está producida por mutaciones en el gen NR2E3 localizado en el cromosoma 15q23. El síndrome enhanced S-cone que presenta una alta sensibilidad de los conos azules o conos S, también ha sido asociada a mutaciones en este gen.²⁴²⁻²⁴⁵

La exploración fundoscópica muestra una retinopatía pigmentaria atípica, con lesiones pigmentarias de tipo numular en media periferia, atrofia corioretiniana difusa y squisis periférica y/o central. El vítreo suele ser anómalo, con desprendimiento posterior de vítreo, licuefacción y velos vítreos. La aparición de cataratas es frecuente en esta enfermedad. La enfermedad se presenta precozmente en la infancia. La nictalopía suele ser el primer síntoma y suele ir asociado a defectos campimétricos. El ERG suele estar abolido y el pronóstico visual es malo.

Como decíamos aparecen nictalopia y disminución de visión en la primera pérdida de la vida con retracción concéntrica del campo visual. Los cambios pigmentarios del FO son variables. A veces se observa pigmento en forma de espículas, y otras veces depósitos blanquecinos y su distribución es variable (Fig. 49). La AFG y el OCT pueden ayudar a distinguir la retinosquiasis macular del edema macular cistoide.

La diferencia entre el GFD y la Retinosquiasis juvenil ligada a X se hace con un ERG. Un ERG negativo (preservación de onda a con onda b inexistente) sugerirá XLRS, mientras que un ERG completamente extinguido, con afectación funda-

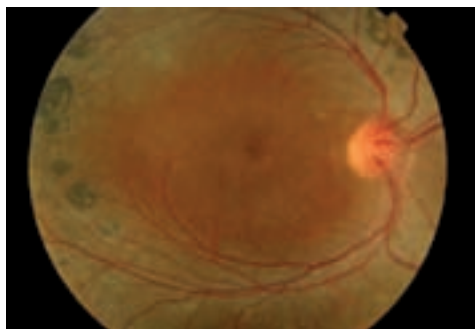


Figura 52. FO de un paciente afecto de síndrome de Goldman-Favre.

mentalmente de bastones será sugestivo de GFD. La histopatología del GFD muestra una degeneración inespecífica de la retina neurosensorial y el EPR así como gliosis prerretiniana.

D.4.-Vitreorretinopatía Exudativa Familiar (FEVR)

Enfermedad hereditaria autosómica dominante, recesiva o ligada al cromosoma X caracterizada por falta de vascularización retiniana periférica debido a una detención prematura de la angiogénesis y la diferenciación vascular retiniana. La alteración es bilateral aunque generalmente asimétrica y, los casos más leves, el único hallazgo puede ser una zona avascular en la extrema periferia. Existe una gran variabilidad en la expresión genética entre las familias y entre los mismos miembros de una familia afectada.

El hallazgo oftalmológico más común es la interrupción brusca de los vasos reti-

nianos a nivel de una cresta ecuatorial con retina avascular periférica extensa o sectorial, hallazgos similares a la retinopatía del prematuro pero en pacientes nacidos a término. En su evolución se puede desarrollar proliferación fibrovascular en la unión entre la retina vascular y avascular, cuya maduración y organización produce tracción retiniana con ectopia macular, tracción papilar y desprendimiento de retina.

Estadíos clínicos:

Estadio 1: Anormalidades de la interfase vitreorretiniana asociadas a bandas y membranas vítreas y alteraciones retinianas degenerativas periféricas (blanco con o sin presión, degeneración cistoide)

Estadio 2: Neovascularización (vasos retinianos anormalmente dilatados y tortuosos) que puede asociarse a extensa exudación vítrea, intrarretiniana y subretiniana, masas fibrovasculares sobreelevadas, desprendimiento de retina localizado, ectopia macular y tracción papilar.

Tabla 5. Genética de la FEVR.

Tipo	Alteración genética	Locus	Patrón de herencia
EVR1	Gen FZD4	11q13-q23	Autosómico dominante
EVR2	Gen NDP (gen de la enfermedad de Norrie)	Xp11.4-p11.3	Ligado al cromosoma X
EVR3	?	11p12-13	Autosómico recesivo
EVR4	Gen LRP5	11q13.4	Autosómico dominante o recesivo
EVR5	Gen TSPAN12	7q31	Autosómico dominante o recesivo

Estadio 3: Membranas vítreas y exudación subretiniana masiva asociadas a desprendimiento total de retina y alteraciones del segmento anterior como ca-

tarata, atrofia de iris, glaucoma neovascular, queratopatía en banda y, eventualmente, ceguera.

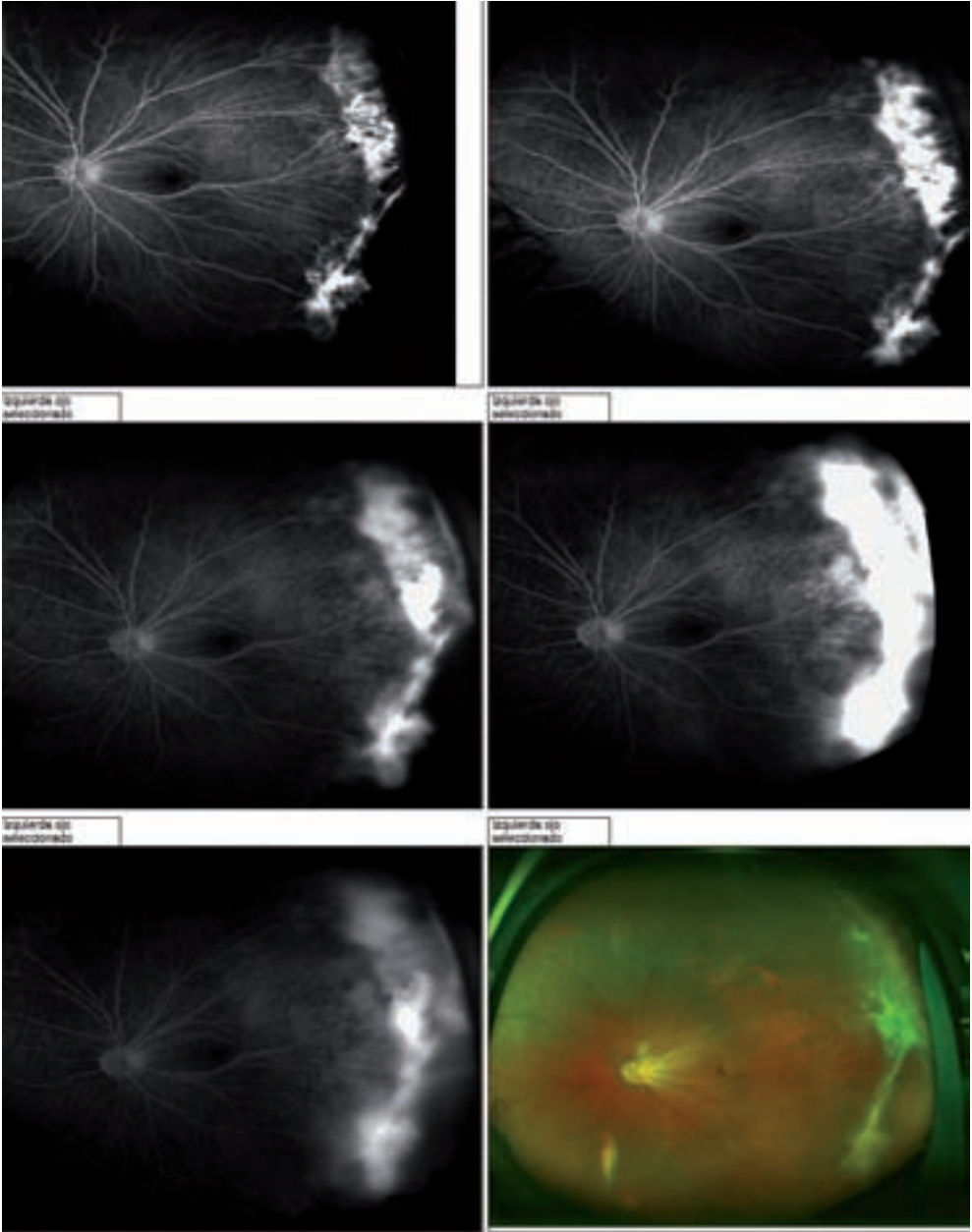


Figura 53. FP y AFG de paciente afecto de FEVR: FO y AFG.



El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos del paciente y de los familiares. La angiografía fluoresceínica confirma las áreas de isquemia retiniana periférica, la formación de neovasos y la exudación vascular.

El tratamiento depende del estadio de la enfermedad, siendo necesaria la aplicación temprana de terapia con fotocoagulación láser o crioterapia de las regiones isquémicas para evitar su progresión, o recurrir a cirugía vitreorretiniana para aliviar las tracciones mediante la extracción de las membranas, la vitrectomía vía pars plana o la colocación de un cerclaje escleral en los casos más avanzados.

²⁴⁶⁻²⁴⁸

D.5.-Otras displasias vitreorretinianas

El síndrome de Kniest cursa con degeneración vitreorretiniana, es de tipo autosómico dominante con displasia ósea, estatura corta, articulaciones anchas y prominentes, tórax amplio con protrusión del esternón, cara ancha y puente nasal deprimido. Con frecuencia desarrolla desprendimiento de la retina.

Otras enfermedades que cursan con displasias vitreorretinianas son: el síndrome de Wardburg, la trisomía 13 y la enfermedad de Norrie.





Ensayos clínicos y preclínicos en Retinosis Pigmentarias y enfermedades retinianas raras

En la actualidad hay muchos Ensayos Clínicos (EC) registrados para el tratamiento de la Retinosis Pigmentaria y otras enfermedades raras y estudios en fase preclínica. Vamos a comentar parte de ellos por la imposibilidad de ocuparnos de todos, pero teniendo en cuenta que los pacientes cada vez más nos requieren información sobre el estado de la investigación en este terreno. Para más información sobre ellos o alguno en concreto, puede revisarse la página web ClinicalTrials.gov.

E.1.- Ensayos con terapias génicas

Ensayos de terapia génica en la Amaurosis Congénita de Leber.

En los últimos años se han iniciado múltiples EC utilizando terapia génica en la Amaurosis Congénita de Leber (ACL); en ClinicalTrials.gov aparecen registrados 8 en desarrollo. Mayoritariamente son ensayos en Fase I o Fase I/II y entre ellos destacan los promovidos por Applied Genetic Technologies (identificador de ClinicalTrials.gov NCT00749957), Hadassah Medical (NTC00831340), Universidad de Pensilvania (NTC00481546), Universidad de Names (NTC01496040) entre otros. Todos los estudios se están

realizado vehiculizando el gen RPE65 con un adenovirus (AAV), pero existen diferencias según la localización de la administración y el volumen inyectado, el tratamiento postquirúrgico... Los EC más productivos han sido los del grupo de A. Cideciyan y de J. Bennett (Universidad de Pensilvania).²⁴⁹⁻²⁵¹ Por el número de sujetos y el inicio de reinyección en segundos ojos vamos a comentar el promovido por el Children's Hospital de la Universidad de Filadelfia, liderado por la Dra. Jean Bennett (NTC01208389).

Basados en la eficacia y la seguridad de la terapia génica en un modelos animales de ACL (roedores, caninos)^{252, 253} se ha empezado a reemplazar el gen RPE65 en los pacientes afectados de esta enfermedad utilizando un vector AAV con demostrada seguridad y eficacia en estos modelos.²⁴⁹

En el Children's Hospital de Filadelfia se realizó la primera inyección subretiniana en humanos del virus AAV2.hRPE65v2 en octubre del 2007. Los primeros enfermos fueron adultos jóvenes (19-26 años de edad) sin problemas con la inyección respecto seguridad y eficacia.²⁴⁹ Posteriormente, y dado el éxito terapéutico, se incluyeron niños y se eliminó la edad máxima establecida. Se han obtenidos buenos resultados tanto en niños



como en adultos y se está valorando incluir un centro en el norte de Europa para seguimiento.

En total, a finales del 2011 se habían inyectado 12 individuos, con edades comprendidas entre los 8 y 44 años, y en algunos de ellos el seguimiento era superior a 4 años.

La RMN funcional realizada tras la inyección presenta cambios notables. Las áreas de respuesta cerebrales corresponden a las áreas de inyección retiniana, con una evidencia clara del efecto del tratamiento. Después de la realización de experimentos en modelos animales grandes, se han realizado inyecciones en el ojo contralateral en un total de 3 pacientes, sin problemas de seguridad.²⁵¹ Es la primera vez que se realiza terapia génica en ambos ojos. Todos los pacientes inyectados han mejorado su sensibilidad retiniana, AV y CV. Se ha invitado a los otros 9 pacientes a inyectarse el ojo contralateral.

Tratamiento de la Amaurosis Congénita de Leber con el retinoide QLT-091001. Dr. Rob Koenekoop, Universidad de MacGill, Canada.

Esponsorizada por QLT Inc, y registrada con los número de identificación en ClinicalTrial.gov NCT01014052 y NCT01521793.

En este ensayo se pretende valorar la eficacia y seguridad del QLT091001, un 9-cis retinoide, para el tratamiento de la ACL en niños o adultos jóvenes originada por mutaciones del RPE65 o LRAT.²⁵⁴ Se está explorando la función visual tras el tratamiento en una cohorte de enfermos con muy baja AV.

En modelos animales, ratones knock-out para RPE65 y LRAT o en el modelo canino que no expresa RPE65, la administración del retinoide obtuvo grandes mejoras electrorretinográficas, en comportamiento visual y rescate de fotorreceptores.²⁵⁴ Su uso en voluntarios sanos ha demostrado que se trata de un tratamiento seguro.

La ceguera vinculada a la mutación de RPE65 presenta una activación espontánea de la apoproteína de la opsina deficitaria en 11 cis retinal²⁵⁵ y desencadena la apoptosis de las células retinianas.²⁵⁶ Las formas mutantes de las proteínas RPE65 y LRAT no pueden producir 11 cis retinal, y la ausencia de la proteína normal RPE65 conduce al acúmulo de ésteres retinil. La opsina de conos y bastones sin 11 cis retinal continúa estimulando anómalamente la cascada de la fototransducción y provoca depleción de cGMP, cierre de los canales iónicos, disminución del calcio intracelular y mantiene a la célula en un estado anómalo y continuado de adaptación a la luz. La parada de esta cascada anómala mediante la terapia génica conduce al rescate celular, aun con el acúmulo de los ésteres, lo que muestra que la muerte celular esta causada por el estímulo de la opsina anómala.²⁵⁵ El tratamiento génico también conduce a la normalización de los factores pro y antiapoptóticos Bax y Bcl2.²⁵⁶ El propósito y la razón del QLT en este es proporcionar un derivado del 9-cis EC retinoide que supere el bloqueo del RPE65 y LRAT. Se cree que la droga estimula la producción de isorodopsina, una alternativa en el ciclo del retinoide y que se ha visto que funciona bien en los ratones RPE65 KO.²⁵⁷

Se ha valorado la seguridad y parámetros visuales y retinianos antes y des-



pués del tratamiento. Para valorar seguridad se realizaron test sanguíneos, ECG y examen físico. La valoración oftalmológica incluyó valoración de AV con ETDRS, visión de colores, perimetría cinética con Goldman, ERG de bastones, mixto, de conos y flicker 30Hz, autofluorescencia (AF), OCT y RMN funcional del cortex visual.

El año pasado se completó el tratamiento en 14 pacientes con ACL en Montreal, 17 pacientes con RP en 3 centros de Europa, 3 de EEUU y 1 de Canadá. Se está iniciando también el estudio en una forma dominante de RP. Se trataron pacientes con ACL durante 7 días con 40 mg/m² (en 2 de ellos 10 mg/m²). El 79% de los pacientes presentaron respuesta a la droga con mejoría en la AV y/o Goldman. Los pacientes mejoraron su CV una media de 114%, preferentemente en isópteras pequeñas y se observó una mejoría notable de AV en 6/14 enfermos con una media de mejora de 11,6 letras. En la RMN funcional hubo cambios en 1 de 4 pacientes estudiados. El ERG y AF no mostraron modificaciones. Varios de los enfermos refirieron mejorías en su movilidad, lectura y deambulación en la oscuridad.²⁵⁸

La medicación fue bien tolerada con efectos secundarios como enrojecimiento, fotofobia, dolor de cabeza, elevación de TGC y disminución de HDL que se normalizó después de 2 semanas del tratamiento. Es necesario hacer estudios para decidir el régimen de administración y dosificación, al igual que conocer si la duración del tratamiento puede explicarse por un almacenaje o por estímulo de vías alternativas del ciclo del retinoide fuera del EPR, sobre todo en conos y células de Müller. En general los retinoides orales son drogas

muy lipofílicas con vida media larga y retención. Es importante también saber el espectro de fenotipos y otros genotipos (incluyendo aquellos sin mutaciones de los genes del ciclo del retinol) que pueden responder al QLT091001 y evaluar los efectos secundarios a largo plazo.

En resumen, se han conseguido cambios significativos y de importancia en la función visual medida tanto con métodos objetivos como subjetivos. Los resultados sugieren que los bastones y los conos que están inactivos pueden ser rescatados utilizando fármacos. Se están iniciando retratamientos y estudios en formas dominantes de RP.

Retinostat -Oxford Biomedica. Dr. Peter Campochiaro

Oxford biomédica (compañía farmacéutica de tratamientos génicos propietaria de la tecnología de liberación génica LentiVector®) en colaboración con Sanofi, está desarrollando los siguientes programas en el tratamiento de la enfermedad ocular:

- RetinoStat: DMAE húmeda
- StarGen: enfermedad de Starardt
- UshStat: Síndrome de Usher tipo 1B
- EncorStat: rechazo del injerto corneal

Su lentivirus (LV) tiene una gran capacidad para la inserción de genes así como un tiempo de expresión relativamente largo. Comentaremos el StarGen y el UshStat. Del RetinoStat sólo decir que se ha utilizado el LV para vehicular en-



dostatina y angiostatina, productos de clivaje del colágeno XVIII y del fibrinógeno respectivamente, que son capaces en modelos animales suprimir el crecimiento y el edema secundario a neovascularización coroidea.²⁵⁹⁻²⁶¹

Terapia génica en el síndrome de Usher Tipo 1B, UshStat. Dr. Jose Sahel. (NCT01505062).

El síndrome de Usher es una enfermedad genética rara, causa de la mayoría de cegueras con sordera, y origen de 8-33% de las RP. El Usher tipo 1B está causado por una mutación en un gen no convencional de la miosina VIIa (MYO7A), necesaria para la normal función de transporte celular a nivel del fotorreceptor.²⁶² No existe tratamiento para estos enfermos.

UshStat es un EC fase I/IIa patrocinado por Oxford Biomedica, diseñado para el tratamiento de Usher tipo 1B, causado por el gen MYO7A.²⁶³ Utiliza un LV con un cDNA MYO7A normal que codifica la parte funcional de la proteína miosina VIIa en EPR y fotorreceptores, restableciendo la función celular normal de ambos tipos celulares y atenuando la pérdida visual asociada a este síndrome.

Se han obtenido datos preclínicos de eficacia y seguridad a largo plazo y se cree que un tratamiento único podría durar varios años, incluso de por vida. Su utilización a dosis bajas no tiene efectos secundarios y se está comprobando el efecto del aumento de la dosis.

El estudio se inició en Enero del 2012 (se está reclutando la primera cohorte) y el tiempo estimado de finalización es diciembre del 2014. Se tratarán hasta 18 enfermos con diagnóstico clínico y mo-

lecular de RP originada por mutaciones en MYO7A, valorando 3 dosis UshStat® en cohortes de 5 pacientes estratificados según severidad de la enfermedad y edad. Todos los enfermos serán controlados durante 48 semanas.

El objetivo del ensayo es valorar la seguridad y tolerancia de dosis ascendentes del agente génico transferido en un periodo de seguimiento de 12 meses de una inyección única intraocular de UshStat®. Se valorarán los cambios clínicos de seguridad desde la visita basal recogiendo AV con su mejor corrección; biomicroscopia con lámpara de hendidura; oftalmoscopia indirecta; retinografía; PIO; OCT; determinaciones de laboratorio, examen físico y constantes vitales. El objetivo secundario es valorar actividad biológica del UshStat® determinando si la degeneración retiniana se enlentece después de su inyección subretiniana, a través de cambios funcionales comparados con el ojo contralateral no tratado, mediante valoración de la anatomía y función retiniana y calidad de vida del paciente mediante el cuestionario VFQ-25. Se prestará especial atención a la aparición de efectos adversos relacionados con la administración de UshStat®, a la presunta inmunológica y a la biodistribución del LV.

Terapia Génica en la enfermedad de Stargardt, StarGen. Dr. Jose Sahel. Identificador de ClinicalTrial.gov NCT1367444.

La enfermedad de Stargardt es la forma más frecuente de degeneración macular hereditaria en la juventud. Su prevalencia es de 1/10.000; la edad típica de inicio es 7-12 años. Hay unos 50.000 casos en EEUU y UE y se diagnostican unos 1.000 casos nuevos por año. La



enfermedad está originada por una mutación que provoca degeneración de los fotorreceptores y pérdida visual. No hay en la actualidad opciones terapéuticas probadas. La reparación génica, StarGen™, utiliza tecnología con LentiVector® para llevar una copia correcta del gen ABCA4. Una única administración retiniana puede proporcionar una corrección a largo plazo e incluso permanente.^{264, 265} Se trata de un EC fase I/IIa, para el estudio de su seguridad, iniciado en Oregon Health Science University y el Centre Hospitalier Nationale d'ophtalmologie de Paris.

El ensayo incluirá un total de 28 pacientes con 3 dosis diferentes de tratamiento: 8 pacientes en la primera dosis y 4 en cada una de las dosis superiores. La dosis más alta que sea segura se empleará en 12 pacientes más. Se valorarán efectos adversos y cambios respecto a la función basal comparada con el ojo contralateral.

El objetivo primario es valorar la seguridad y tolerancia de dosis ascendentes de StarGen™ en pacientes adultos afectados de enfermedad de Stargardt y el objetivo secundario evaluar los posibles efectos biológicos del StarGen™. El estudio se inició en Junio 2011 y se estima la finalización de recogida de datos en Octubre del 2013. Se ha incluido la primera cohorte y se está acabando la segunda.

Se valorará la incidencia y severidad de los efectos adversos por el tratamiento y los cambios clínicos de seguridad desde la visita basal valorando la mejor AV corregida; biomicroscopia con lámpara de hendidura; FO; retinografía; PIO; CV; OCT; parámetros de laboratorio, examen físico y constantes vitales. La valo-

ración secundaria será la actividad biológica determinando si la degeneración retiniana se enlentece después de la inyección subretiniana de StarGen®, a través de cambios funcionales comparados con el ojo contralateral, valorando la anatomía y función retiniana y la calidad de vida del paciente (con el cuestionario VFQ-25). También se determinará la distribución sanguínea y en orina de StarGen™ utilizando PCR, la respuesta humoral y datos de laboratorio.

Terapia génica de la Coroidoremia. Dr. R. McLaren.
[ClinicalTrial.gov NCT01461213.](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01461213)

La coroidoremia es una degeneración coriorretiniana en la que la degeneración de la coroides, el EPR y la retina provocan la pérdida visual. Se transmite mediante herencia recesiva ligada a X. Bioquímicamente la mutación origina una pérdida en proteínas específicas, como el REP-1 (RAB escort protein-1), necesarias para el funcionamiento normal de la célula. El gen ha sido identificado y clonado, realizándose estudios preclínicos de terapia génica en modelos animales.^{266, 267}

Recientemente se ha iniciado un ensayo clínico en Inglaterra tratándose al primer paciente con disminución de AV secundaria a coroidoremia y se está desarrollando otro ensayo paralelo en EEUU. Es un ensayo en fase I, en el que se incluirán 12 enfermos con la intención de valorar la seguridad y eficacia en estadios precoces de la enfermedad. Utiliza un vector AAV para liberar el gen de reemplazo. El vector ha sido efectivo y duradero en numerosos estudios animales y se ha utilizado previamente para reemplazar el RPE65 en humanos afectados de ACL.



Terapia génica del gen MERTK.
Dr. Emad Abboud/Dr. Kang
Zhang. Esponsorizado por
Fowzan Alkuraya. Identificador de
ClinicalTrial.gov NCT01482195.

MERTK es la proteína receptora de la tirosin quinasa expresada por el EPR. Sin MERTK el EPR es incapaz de fagocitar los segmentos externos de los fotorreceptores que se acumulan entre estos y el EPR como una capa de detritus. Esta alteración conduce a una muerte rápida de fotorreceptores. La mutación genética provoca una forma de RP de inicio precoz y rápida pérdida visual.

Los estudios que demuestran la utilidad de la terapia génica en esta enfermedad se han realizado en un modelo roedor con déficit de MERTK, y el fenotipo mutante puede ser corregido con la liberación del gen por el vector viral.²⁶⁸⁻²⁷⁰

El ensayo está diseñado para valorar la seguridad y eficacia del rAAV2-VMD2-hMERTK inyectado subretiniano. Ya se ha iniciado la fase clínica con 3 pacientes inyectados, el primero en septiembre del 2011. Los 2 primeros enfermos fueron tratados con 150 microlitros y el tercero 450 microlitros. El procedimiento quirúrgico no presentó incidencias; se indujo con facilidad un desprendimiento de vítreo posterior y se inyectó con éxito la burbuja subretiniana. No requirió tratamiento láser. No se ha detectado evidencia de toxicidad ocular o sistémica en ninguno de los test realizados durante los 90 días de seguimiento en los primeros 2 enfermos. Los dos comunicaron una mejora funcional subjetiva que fue confirmada con el ETDRS.

Terapia génica en la
Acromatopsia. Dr. M. Seeliger.

Durante los 3-4 últimos años se ha iniciado el tratamiento genético de la ACHM2 debida a mutaciones del gen CNGA3.

El fundamento del ensayo son los experimentos realizados en el ratón KO para CNGA3 tratado con inyecciones subretinianas de partículas infectadas por rAAV.^{271, 272} El tratamiento habitual se realiza a las 2 semanas posnatales y el éxito de la técnica se monitoriza con OCT y el éxito terapéutico posterior con ERG, SLO y OCT. Se ha encontrado una mejoría prolongada en el ERG de conos, los registros de células ganglionares, test de comportamiento en el agua y análisis histológico,²⁷¹ y se ha visto que una dosis inferior de unidades infecciosas tiene efecto terapéutico incluso en edades tardías.²⁷²

La ACHM es una enfermedad degenerativa severa que debe ser tratada. Puede realizarse una identificación precoz por el nistagmus además de por las alteraciones en el ERG de la función de conos. Se ha construido una versión humanizada del vector para realizar ensayos clínicos en un futuro inmediato.

Terapia génica en la
Retinosquiasis. Dr. Jeff Chulay

Estudios en modelos animales de retinosquiasis ligada a X indican que la terapia con adenovirus recombinante (rAAV) como vector del gen XLRS1 que expresa retinosquiasina puede corregir los defectos en el ratón deficiente de RS1, utilizando distintos AAV, promotores e inyecciones intravítreas o subretinianas.²⁷³ Applied Genetic Technologies Corporation (AGTC) está realizando estudios



preclínicos en ratones deficientes de RS1 y primates no humanos sanos para seleccionar y caracterizar el vector AAV-RS1 e iniciar estudios clínicos traslacionales. Los estudios se desarrollan en colaboración con la Universidad de Florida y la de Oregon. La membrana limitante interna de los primates actúa como barrera a la incorporación retiniana del vector adenovírico después de la inyección intravítrea. Se están evaluando nuevos modelos de AAV con mutaciones en su superficie, expuesta a residuos de tirosina, para aumentar su habilidad de incorporarse a las células retinianas después de la inyección intravítrea en el macacus rhesus y ver si son capaces de preservar la estructura y función de los fotorreceptores en el ratón deficiente en RS1. El mejor serotipo con mutación en la tirosina será el utilizado para producir el vector que exprese RS1 humano. Se hará una evaluación preliminar preclínica de seguridad según el rango de dosis y estudios de eficacia y se usarán para estudios de toxicología y biodistribución tanto en roedores como en monos. Los resultados apoyarán la presentación del EC utilizando este vector.

Terapia génica en las formas autosómicas dominantes de RP. Sponsorizada por Genable Co. Dr. Arpad Palfi.

En las formas de RP autosómicas dominantes secundarias a mutaciones de la rodopsina, es necesario inhibir la síntesis anómala de la rodopsina para eliminar el daño que provoca a los fotorreceptores (supresión) y sintetizar nuevas copias de la proteína normal (reemplazo).

Genable ha iniciado estudios para valorar la eficacia de la terapia de reemplazo

y sustitución en un modelo animal de RP autosómica dominante secundaria a mutación de rodopsina. Se han realizado inyecciones subretinianas en ratones de dos vectores AAV2/5 diferentes que vehiculizan bien el componente supresor o el reemplazo de la rodopsina, presentando efectos beneficiosos tanto anatómicos como fisiológicos.^{274, 275}

E.2. Terapia con factores de crecimiento neurotróficos.

Ensayo clínico en Fase III de terapia con células encapsuladas liberadoras de CNTF con el objetivo primario de preservación de los conos. Dr. Weng Tao (NCT01530659).

La terapia de células encapsuladas consiste en el uso de una cápsula intraocular para liberar un agente terapéutico (por ejemplo CNTF) a tejidos intraoculares, como la retina.

Neurotech ha finalizado 2 estudios en fase II para el tratamiento de la RP con NT-501 (CNTF). En 2011 se presentaron los resultados con una mejor preservación de los conos en los ojos tratados con CNTF a diferencia de los ojos contralaterales sin medicación.^{276, 277} Basados en este hallazgo se ha propuesto un estudio en fase III para valorar primariamente el mantenimiento de los conos en la RP por medio de AO-SLO (adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy).

En la actualidad Neurotech está también desarrollando un nuevo producto, NT-503, para el tratamiento de la DMAE húmeda. NT-503 es un sistema de liberación de moléculas antiangiogénicas mediante células encapsuladas de modo di-



recto y continuo en el interior del ojo durante varios años. Esto eliminaría la necesidad de inyecciones mensuales o bimensuales. NT-503 está en una etapa precoz de valoración clínica para evaluar su seguridad y optimizar la dosis.

Colirio de UF-021 como tratamiento de la Retinosis Pigmentaria. Dr. Shuichi Yamamoto, Universidad de Chiba, Japón.

El UF-021 o isopropil unoprotone, es una medicación utilizada en el tratamiento de la hipertensión ocular y glaucoma en Japón y EEUU. Estudios previos en modelos animales de fototoxicidad retiniana han mostrado que mejora el flujo corioido y protección de fotorreceptores después de su inyección intravítrea.²⁷⁹

Se está realizando en Japón un EC fase II, con 103 enfermos randomizados en tres grupos: placebo, dosis baja y dosis alta de la droga. La valoración primaria es la sensibilidad retiniana medida por microperimetría. Se valora también la AV, sensibilidad al contraste y calidad de vida del enfermo. Se ha visto que los enfermos que reciben las dosis más altas del colirio tienen mejores resultados perimétricos que el grupo control y refieren mejoría en los test de calidad de vida.

E.3.- Terapia celular

Tratamiento con células madre de la DMAE y de la enfermedad de Stargardt. Dr. Steven D. Schwarz.

Desde el descubrimiento de las células madre humanas embrionarias (hESC) en 1998, han disminuido las expectativas de una rápida aplicación clínica por la

complejidad de su comportamiento biológico y la legislación vigente. Se pueden diferenciar hacia distintos tipos celulares incluyendo fotorreceptores y EPR y se han utilizado en modelos animales de patología retiniana degenerativa tanto hESC como células madre pluripotentes inducidas (iPS) diferenciadas hacia EPR, integrándose como una monocapa madura y quiescente.²⁷⁹⁻²⁸¹ La legislación existente en California ha permitido al Instituto de Medicina Regenerativa iniciar un EC fase 1 en humanos, para la valoración de seguridad y tolerancia del trasplante retiniano de hESC derivadas a EPR en el tratamiento de DMAE atrófica y de enfermedad de Stargardt, inyectándose en dos enfermos en el espacio subretiniano vía vitrectomía, 50.000 células de EPR viables (derivadas de la línea MA09) intentando optimizar las células para garantizar la máxima supervivencia y funcionalidad. El asentamiento sobre la membrana de Bruch y la integración con el EPR receptor es esencial para el éxito. Los enfermos se inmunodeprimieron con Tacrolimus y Mycofenolato mofetil durante 6 semanas y 6 semanas más suspendiendo el tacrolimus. El seguimiento ha sido de 4 meses sin hiperproliferación, teratomas, signos inflamatorios ni DR.²⁸²

En el enfermo con enfermedad de Stargardt las células se localizaron en las zonas limítrofes a la atrofia del EPR, con aumento de la pigmentación del EPR. Funcionalmente, el paciente con DMAE presentó mejoría de letras del ETDRS (de 21 a 33 letras). El enfermo afecto de enfermedad de Stargardt logró una mejoría en la visión de los colores, sensibilidad al contraste y AF. La AV inicial era muy baja (movimientos de mano) con lo que es muy difícil valorar la recuperación en AV, sin poder excluirse que se tratara de efecto placebo.



En resumen los pacientes trasplantados no tuvieron problemas de seguridad durante los 4 meses del estudio. Se observaron algunas mejorías en ellos. Es necesario plantear el tratamiento en estadios más precoces para que pueda mejorar su eficacia.

Identificadores de ClinicalTrials.gov NCT01345006 y NCT01344993.

E.4.- Visión artificial

Prótesis subretinianas y epirretiniana. Dr. Eberhart Zrenner

En la actualidad hay dos tipos de implantes retinianos para pacientes y se están llevando a cabo ensayos clínicos con ambos:

1. ARGUS II implant de Second Sight Medical Products (SSMP) Inc, Sylmar, California, EEUU: En 2011 se completó un EC incluyendo 30 personas con Argus II, que tiene una cámara en gafas, procesador y un array epirretiniano de 60 electrodos. Se está implantando en varios centros europeos. El coste por implante es de unos 100.000 Euros. Algunos pacientes han alcanzado percepción de color, sin que sean los colores naturales de los objetos. Las características del implante quedan resumidas en el trabajo de Weiland y cols.²⁸³

2. Alpha IMS de Retina Implant AG, Reutlingen, Alemania: Se trata de un implante subretiniano con 1.500 fotodiodos sensibles a la luz, que queda localizado bajo la retina en forma de chip de 3x3 mm, permitiendo un campo visual de 12-15°. El amplificador se coloca subcutáneo. Se ha publicado los resultados en 11 pacientes.²⁸⁴ Los chips electróni-

cos subretinianos han permitido que enfermos ciegos lean letras e incluso las combinen para formar palabras.²⁸⁵ En la actualidad, se está mejorando el dispositivo para que realice la transmisión al amplificador de manera inalámbrica, alcanzando visiones de 20/550 con reconocimiento de objetos.

Otros dispositivos que se están probando en la clínica son:²⁸⁶

- El implante subretiniano Boston (Drs. Rizzo y Wyatt): concepto híbrido que utiliza una cámara en unas gafas para capturar la imagen y un implante subretiniano.

-El grupo de Palanker de la Universidad de Stanford University ha desarrollado un implante pasivo subretiniano con el triple de fotodiodos, inalámbrico, realizando la transmisión con luz laser infrarroja emitida a través de la cámara montada en las gafas. Es un implante en fase preclínica.

- Los implantes supracoroideos: quedan separados de la retina por la úvea. Se han utilizado en Japón pero la resolución espacial es todavía baja. Hay otros grupos haciendo estudios preclínicos, con esta aproximación supracoroidea.

E.5.- Otros

Estimulación transcorneal en pacientes con Retinosis Pigmentaria. Dr. Florian Gekeler, Universidad de Tuebingen, Alemania. Sponsorizada por Okuvision GmbH. Identificador de ClinicalTrials.gov NCT00804102.

EC planteado para valorar la seguridad de la estimulación eléctrica transcorneal



así como su eficacia sobre distintos parámetros de función visual, en pacientes afectados de RP. Para ello se incluyeron 24 enfermos con baja visión en un ensayo prospectivo, randomizado, controlado con placebo, en el que los pacientes recibían estimulación transcorneal en umbrales de fosfenos del 66% ó 150%. La estimulación fue bien tolerada, refiriendo únicamente sensación de cuerpo extraño, con mejorías en la mitad de los enfermos que recibió la dosis más alta de estimulación, alcanzando significación estadística en CV y amplitud de la onda b escotópica. Son resultados alentadores pero con un número muy bajo de pacientes lo que hace necesario estudios con más enfermos y de más larga duración.²⁸⁷

Nuevas técnicas de secuenciación. Dr. H. Bolz

Los cambios en las técnicas de secuenciación, como las novedades proporcio-

nadas por NGS (Next Generation Sequencing) están revolucionando la investigación génica. Muchas enfermedades, incluyendo un grupo genéticamente heterogéneo de distrofias retinianas, se han convertido en accesibles al diagnóstico, con un gran beneficio para los pacientes.

En resumen, y después de todo lo comentado y valorando que hay muchas más líneas de investigación abiertas, y habiéndonos referido sólo alguno de los ensayos clínicos o preclínicos que se están realizando, podemos decir que el campo de investigación abierto en el tratamiento de las enfermedades degenerativas de la retina es inmenso, sobre todo en la terapia génica en enfermedades monogénicas, neuroprotección y reemplazo celular mediante células madre. Esperemos que el desarrollo sea rápido y pronto podamos ver resultados alentadores.





Referencias



1. Fishman GA, Birch DG, Holder GA, et al. Electrophysiologic Testing in Disorders of the Retina, Optic nerve, and Visual Pathway. In: Ophthalmology Monographs 2 of the American Academy of Ophthalmology. 2nd Edition. Singapore. LEO. 2001.
2. Heckenlively JR, Arden GB, eds. Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision. St. Louis. Mosby Year Book, Inc. 1991.
3. Brown M, Marmor MF, Vaegan, et al. ISCEV Standard for Clinical Electro-oculography (EOG) 2006, 205-212.
4. Marmor MF, Zrenner E. Standard for clinical electro-oculography. Doc Ophthalmol 1993; 85:115-124.
5. Marmor MF, Holder GE, Seeliger NW, et al. Standard for clinical electroretinography (2003 update). Doc Ophthalmol 2004; 108:107-114.
6. Marmor MF, Fulton A, Holder GE, et al. ISCEV Standard for clinical electroretinography (2008 update).
7. Brown M, Marmor MF, Vaegan, et al. Standard for clinical electroretinography. Doc Ophthalmol 1998; 97:143-156.
8. Brigell M, Bach M, Barber C, et al. Guidelines for calibration of stimulus and recording parameters used in clinical electrophysiology of vision (Revised 2002). Doc Ophthalmol 2003; 107:185-193.
9. Bach M, Hawlina M, Holder GE, et al. Standard for Pattern Electroretinography. Doc Ophthalmol 2000; 101:11-18.
10. Holder GE, Brigell MG, Hawlina M, et al. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography - 2007 update. Doc Ophthalmol 2007; 114:111-116.
11. Hood DC, Bach M, Brigell M, et al. ISCEV guidelines for clinical multifocal electroretinography (2007 edition). Doc Ophthalmol 2008; 116:1-11.
12. Odom JV, Bach M, Barber C, et al. Visual evoked potentials standard. Doc Ophthalmol 2004; 108:115-123.
13. Marmor MF. The dilemma of the late-onset "dystrophy". Doc Ophthalmol 2007; 114:107-109.
14. Seles S, Lang GE. CAR syndrome (carcinoma-associated retinopathy syndrome) associated with an adenocarcinoma of the cervix. Klin Monatsbl Augenheilkd 2005; 222:736-739.
15. Goodwin P. Hereditary retinal disease. Curr Opin Ophthalmol 2008; 19:255-262.
16. Koh AH, Hogg CR, Holder GE. The incidence of negative ERG in clinical practice. Doc Ophthalmol 2001; 102:19-30.
17. Renner AB, Kellner U, Cropp E, et al. Dysfunction of transmission in the inner retina: incidence and clinical causes of negative electroretinogram. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2006; 244:1467-73.
18. Bird AC. Retinal photoreceptor dystrophies; Edward Jackson Memorial Lecture. Am J Ophthalmol 1995; 119:543-562.
19. Hamel C. Retinitis pigmentosa. Orphanet J Rare Dis. 2006; 11:1:40.
20. Fain GL. Why photoreceptors die (and why they don't). Bioessays 2006; 28:344-354.



21. Ben-Arie-Weintrob Y, Berson EL, Dryja TP. Histopathologic-genotypic correlations in retinitis pigmentosa and allied diseases. *Ophthalmic Genet* 2005; 26:91-100.
22. Somani S, Brent MH, Markowitz SN. Visual field expansion in patients with retinitis pigmentosa. *Can J Ophthalmol* 2006; 41:27-33.
23. Tsujikawa M, Wada Y, Sukegawa M, et al. Age at onset curves of retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 2008; 126:337-340.
24. van Soest S, Westerveld A, de Jong PT, et al. Retinitis pigmentosa: defined from a molecular point of view. *Surv Ophthalmol* 1999; 43:321-334.
25. Daiger SP, Bowne SJ, Sullivan LS. Perspective on genes and mutations causing retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 2007; 125:151-158.
26. Skeik N, Jabr FI. Usher's syndrome. *Intern Med.* 2008; 47:807-808.
27. Kimberling WJ, Moller C. Clinical and molecular genetics of Usher syndrome. *J Am Acad Audiol* 1995; 6:63-72.
28. Smith RJH, Berlin CI, Hejtmancik JF, et al. Clinical diagnosis of the Usher syndromes. *Am J Med Genet.* 1994; 50:32-38.
29. Usher CH. Clinical and genetic heterogeneity of Usher syndrome. *R. Lond Ophthalmol Hosp Rep* 1914; 19:130-236.
30. Jacobson SG, Cideciyan AV, Aleman TS, et al. Usher syndromes due to MYO7A, PCDH15, USH2A or GPR98 mutations share retinal disease mechanism. *Hum Mol Genet.* 2008; 17:2405-2415.
31. Bruford A, Riise R, Teague PW, et al. Linkage mapping in 29 Bardet-Biedl syndrome families confirms loci in chromosomal regions 11q13, 15q22.3-q23, and 16q21. *Genomics* 1997; 41:93-99.
32. Campo RV, Aaberg TM. Ocular and systemic manifestations of the Bardet-Biedl syndrome. *Am J Ophthalmol* 1982; 94:750-756.
33. Green JS, Parey PS, Hamett JD, et al. The cardinal manifestations of Bardet-Biedl syndrome a form of Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome. *N Engl J Med* 1989; 321:1002-1009.
34. Keith CG. Bardet-Biedl syndrome. *Aust J Ophthalmol* 1984; 12:143-148.
35. Rizzo JF, Berson EL, Lessell S. Retinal and neurological findings in the Laurence-Moon-Bardet-Biedl phenotype. *Ophthalmology* 1986; 93:1452-1456.
36. Hansen RM, Eklund SE, Benador IY, et al. Retinal degeneration in children: dark adapted visual threshold and arteriolar diameter. *Vision Res* 2008; 48:325-31. .
37. Berson EL. Electroretinographic findings in retinitis pigmentosa. *Jpn J Ophthalmol* 1987; 31:327-348.
38. Berson EL. Retinitis Pigmentosa. The Friedenwald Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34:1659-1675.
39. Stavrou P, Good PA, Broadhurst EJ, et al. ERG and EOG abnormalities in carriers of X-linked retinitis pigmentosa. *Eye* 1996; 10:581-589.
40. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet* 2006; 368:1795-1809.
41. Gerth C, Wright T, Héon E, et al. Assessment of central retinal function in patients with advanced retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48:1312-1318.
42. Sandberg MA, Gaudio AR. Reading speed of patients with advanced retinitis pigmentosa or choroideremia. *Retina* 2006; 26:80-88.
43. Kiser AK, Mladenovich D, Eshraghi F, et al. Reliability and consistency of visual acuity and contrast sensitivity measures in advanced eye disease. *Optom Vis Sci.* 2005; 82:946-954.
44. Hajali M, Fishman GA, Anderson RJ. The prevalence of cystoid macular oedema in retinitis pigmentosa patients determined by optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2008; 92:1065-1068.
45. Witkin AJ, Ko TH, Fujimoto JG, et al. Ultra-high resolution optical coherence tomography assessment of photoreceptors in retinitis pigmentosa and related diseases. *Am J Ophthalmol* 2006; 142:945-952. .
46. Robson AG, Michaelides M, Saihan Z, et al. Functional characteristics of patients with retinal dystrophy that manifest abnormal parafoveal annuli of high density fundus autofluorescence; a review and update. *Doc Ophthalmol* 2008; 116:79-89.



47. von Rückmann A, Fitzke FW, Bird AC. In vivo fundus autofluorescence in macular dystrophies. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 609-15.
48. Meyerle CB, Fisher YL, Spaide RF. Autofluorescence and visual field loss in sector retinitis pigmentosa. *Retina* 2006; 26:248-250.
49. Kellner U, Kellner S, Weber BH, et al. Lipofuscin- and melanin-related fundus autofluorescence visualize different retinal pigment epithelial alterations in patients with retinitis pigmentosa. *Eye (Lond)* 2009; 23(6):1349-59. Ikenoya K, Kondo M, Piao CH, Kachi S, Miyake Y, Terasaki H. Preservation of macular oscillatory potentials in eyes of patients with retinitis pigmentosa and normal visual acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48:3312-3317.
50. Wolsley CJ, Silvestri G, O'Neill J, et al. The association between multifocal electroretinograms and OCT retinal thickness in retinitis pigmentosa patients with good visual acuity. *Eye* 2009; 23(7):1524-31.
51. Nagy D, Schönfisch B, Zrenner E, et al. Long-term follow-up of retinitis pigmentosa patients with multifocal electroretinography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49:4664-4671.
52. Seeliger M, Pfister M, Gendo K, et al. Comparative study of visual, auditory, and olfactory function in Usher syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999; 237:301-307.
53. Daiger SP, Sullivan LS, Gire AI, et al. Mutations in known genes account for 58% of autosomal dominant retinitis pigmentosa (adRP). *Adv Exp Med Biol* 2008; 613:203-209.
54. Koenekoop RK, Lopez I, den Hollander AI, et al. Genetic testing for retinal dystrophies and dysfunctions: benefits, dilemmas and solutions. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007; 35:473-485.
55. Chong NHV, Bird AC. Management of inherited outer retinal dystrophies: present and future. *Br J Ophthalmol* 1999; 83:120-122.
56. Hamosh A, Scott AF, Amberger J, et al. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders. *Nucl. Acids Res* 2002; 30:52-55.
57. Dryja TP, Hahn LB, Cowley GS, et al. Mutation spectrum of the rhodopsin gene among patients with autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991; 88:9370-9374.
58. Heckenlively JR. Autosomal dominant retinitis pigmentosa. In Heckenlively JR. (ed.) *Retinitis Pigmentosa*. Philadelphia. Lippincott. 1988: pp125-149.
59. Inglehearn CF. Molecular genetics of human retinal dystrophies. *Eye* 1998; 12:571-579.
60. Kajiwarra K, Hahn LG, Mukai S, et al. Mutations in the human degeneration slow gene in autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Nature* 1991; 354:480-483.
61. [No authors listed]. NEI statement: Update on vitamin A as a treatment for retinitis pigmentosa. *Optom Vis Sci* 2008; 85:E790-E791.
62. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1993; 111:761-772.
63. Marmor MF. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 1460-1461
64. Massof RW, Finkelsein D. Supplemental vitamin A retards loss of ERG amplitude in retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 751-754.
65. Norton EWD. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1993; 111:1460.
66. Hodge WG, Barnes D, Schachter HM, et al. The evidence for efficacy of omega-3 fatty acids in preventing or slowing the progression of retinitis pigmentosa: a systematic review. *Can J Ophthalmol* 2006; 41:481-490.
67. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al. Clinical trial of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment. *Arch Ophthalmol* 2004; 122:1297-1305.



68. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al. Further evaluation of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment: subgroup analyses. *Arch Ophthalmol* 2004; 122:1306-1314.
69. Bazan NG. Cell survival matters: docosahexaenoic acid signaling, neuroprotection and photoreceptors. *Trends Neurosci* 2006; 29:263-271.
70. Bahrami H, Melia M, Dagnelie G. Lutein supplementation in retinitis pigmentosa: PC-based vision assessment in a randomized double-masked placebo-controlled clinical trial [NCT00029289]. *BMC Ophthalmol* 2006; 6:23.
71. Radu RA, Han Y, Bui TV, et al. Reductions in serum vitamin A arrest accumulation of toxic retinal fluorophores: a potential therapy for treatment of lipofuscin-based retinal diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 4393-401.
72. Sanz MM, Johnson LE, Ahuja S, et al. Significant photoreceptor rescue by treatment with a combination of antioxidants in an animal model for retinal degeneration. *Neuroscience* 2007; 145:1120-1129. Berson EL. Nutrition and retinal degenerations. *Int Ophthalmol Clin* 2000; 40:93-111.
73. Zhang K, Kniazeva M, Hutchinson A, et al. The ABCR gene in recessive and dominant Stargardt diseases: a genetic pathway in macular degeneration. *Genomics* 1999; 60: 234-7.
74. Komeima K, Rogers BS, Lu L, et al. Antioxidants reduce cone cell death in a model of retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103:11300-11305. Jackson H, Garway-Heath D, Rosen P, Bird AC, Tuft SJ. Outcome of cataract surgery in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(8):936-8.
75. Wolfensberger TJ. The role of carbonic anhydrase inhibitors in the management of macular edema. *Doc Ophthalmol* 1999; 97:387-397.
76. Fishman GA, Apushkin MA. Continued use of dorzolamide for the treatment of cystoid macular oedema in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 2007; 91:743-745.
77. Grover S, Apushkin MA, Fishman GA. Topical dorzolamide for the treatment of cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 2006; 141:850-858. Comment in: *Am J Ophthalmol* 2006; 142:707; author reply 707-708.
78. García-Arumí J, Martínez V, Sararols L, et al. Vitreoretinal surgery for cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 2003; 110:1164-1169.
79. Melo GB, Farah ME, Aggio FB. Intravitreal injection of bevacizumab for cystoid macular edema in retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85:461-463.
80. Scorolli L, Morara M, Meduri A, et al. Treatment of cystoid macular edema in retinitis pigmentosa with intravitreal triamcinolone. *Arch Ophthalmol* 2007; 125:759-764.
81. Gass JDM. Stereoscopic atlas of macular diseases: diagnosis and treatment, 4th ed. St Louis, MO: CV Mosby; 1997: pp 357.
82. Adrian W, Everson RW, Schmidt I. Protection against photic damage in retinitis pigmentosa. *Adv Exp Med Biol* 1977; 77:233-247.
83. Paskowitz DM, LaVail MM, Duncan JL. Light and inherited retinal degeneration. *Br J Ophthalmol* 2006; 90:1060-1066.
84. Weiss NJ. Low vision management of retinitis pigmentosa. *J Am Optom Assoc* 1991; 62:42-52.
85. Croughs P. Filtering lenses in retinopathy. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 1997; 264:119-124.
86. Somani S, Brent MH, Markowitz SN. Visual field expansion in patients with retinitis pigmentosa. *Can J Ophthalmol* 2006; 41:27-33.
87. Hartong DT, Kooijman AC. Night-vision goggles for night-blind subjects: subjective evaluation after 2 years of use. *Ophthalmic Physiol Opt* 2006; 26:490-496.
88. Mancil RM, Mancil GL, King E, et al. Improving nighttime mobility in persons with night blindness caused by retinitis pigmentosa: A comparison of two low-vision mobility devices. *J Rehabil Res Dev* 2005; 42:471-486.



89. Grant CA, Berson EL. Treatable forms of retinitis pigmentosa associated with systemic neurological disorders. *Int Ophthalmol Clin* 2001; 41:103-110.
90. Blanchet C, Roux AF, Hamel C, et al. Usher type I syndrome in children: genotype/phenotype correlation and cochlear implant benefits. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2007; 128:137-143.
91. Jangra D, Ganesh A, Thackray R, et al. Psychosocial adjustment to visual loss in patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmic Genet* 2007; 28:25-30.
92. Mezer E, Babul-Hirji R, Wise R, et al. Attitudes regarding predictive testing for retinitis pigmentosa. *Ophthalmic Genet* 2007; 28:9-15.
93. Ohguro H. New drug therapy for retinal degeneration. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2008; 112:7-21.
94. Marigo V. Programmed cell death in retinal degeneration: targeting apoptosis in photoreceptors as potential therapy for retinal degeneration. *Cell Cycle* 2007; 6:652-655.
95. Buch PK, MacLaren RE, Ali RR. Neuroprotective gene therapy for the treatment of inherited retinal degeneration. *Curr Gene Ther* 2007; 7:434-445.
96. Gorbatyuk MS, Hauswirth WW, Lewin AS. Gene therapy for mouse models of ADRP. *Adv Exp Med Biol* 2008; 613:107-112.
97. Stieger K, Mendes-Madeira A, Meur GL, et al. Oral administration of doxycycline allows tight control of transgene expression: a key step towards gene therapy of retinal diseases. *Gene Ther* 2007; 14:1668-1673.
98. Tomita H, Sugano E, Yawo H, et al. Restoration of visual response in aged dystrophic RCS rats using AAV-mediated channelopsin-2 gene transfer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48:3821-3826.
99. Shinohara T, Mulhern ML, Madson CJ. Silencing gene therapy for mutant membrane, secretory, and lipid proteins in retinitis pigmentosa (RP). *Med Hypotheses* 2008; 70:378-380.
100. O'Reilly M, Palfi A, Chadderton N, et al. RNA interference-mediated suppression and replacement of human rhodopsin in vivo. *Am J Hum Genet* 2007; 81:127-135.
101. Lund R. Cell-based therapies to limit photoreceptor degeneration. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2008; 83:457-464.
102. Pinilla I, Cuenca N, Sauvé Y, et al. Preservation of outer retina and its synaptic connectivity following subretinal injections of human RPE cells in the Royal College of Surgeons rat. *Exp Eye Res* 2007; 85:381-392.
103. Vecino E. Gene therapy against retinosis pigmentary. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2008; 83:213-214.
104. Mooney I, LaMotte J. A review of the potential to restore vision with stem cells. *Clin Exp Optom* 2008; 91:78-84.
105. Arnhold S, Absenger Y, Klein H, et al. Transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells rescue photoreceptor cells in the dystrophic retina of the rhodopsin knockout mouse. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245:414-422.
106. Haruta M. Embryonic stem cells: potential source for ocular repair. *Semin Ophthalmol* 2005; 20:17-23.
107. Sieving PA, Caruso RC, Tao W, et al. Ciliary neurotrophic factor (CNTF) for human retinal degeneration: phase I trial of CNTF delivered by encapsulated cell intraocular implants. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103:3896-3901.
108. Besch D, Sachs H, Szurman P, et al. Extraocular surgery for implantation of an active subretinal visual prosthesis with external connections: feasibility and outcome in seven patients. *Br J Ophthalmol* 2008; 92:1361-1368.
109. Thanos S, Heiduschka P, Stupp T. Implantable visual prostheses. *Acta Neurochir Suppl* 2007; 97:465-472.
110. Gekeler F, Szurman P, Grisanti S, et al. Compound subretinal prostheses with extraocular parts designed for human trials: successful long-term implantation in pigs. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245:230-241.
111. Avila-Fernandez A, Riveiro-Alvarez R, Vallespin E, et al. CERKL mutations and associated phenotypes in seven Spanish families with autosomal recessive retinitis



- pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49:2709-2713.
112. Michaelides M, Hardcastle AJ, Hunt DM, et al. Progressive cone and cone-rod dystrophies: phenotypes and underlying molecular genetic basis. *Surv Ophthalmol* 2006; 51:232-258.
113. Simunovic MP, Moore AT. The cone dystrophies. *Eye* 1998; 12:553-565.
114. Hamel CP. Cone rod dystrophies. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:7.
115. Weleber RG, Eisner A. Cone Degeneration (Bull's eye dystrophies) and colour vision defects in retinal dystrophies and degenerations. *DA Newsome*. New York. Raven Press. 1988; pp233-56.
116. Kelsell RE, Evans K, Gregory C, et al. Localisation of a gene for autosomal dominant cone-rod dystrophy CORD 6 to chromosome 17p. *Hum Mol Genet* 1997; 6:587-600.
117. Nakazawa M, Kikawa E, Chida Y, et al. Autosomal dominant cone-rod dystrophy associated with mutations in codon 244 (Asn211His) and codon 184 (Tyr184Ser) of the peripherin/RDS gene. *Arch Ophthalmol* 1996; 114:72-78.
118. Payne AM, Downes SM, Bessant DAR, et al. A mutation in guanylate cyclase activator 1A (GUCA1A) in an autosomal dominant cone dystrophy pedigree mapping to a new locus on chromosome 6p21.1. *Hum Mol Genet* 1998; 2:273-277.
119. Small KW, Syrquin M, Mullen L, et al. Mapping of autosomal dominant cone degeneration to chromosome 17p. *Am. J. Ophthalmol* 1996; 121:13-18.
120. Jacobsen DM, Thompson HS, Bartley JA. X-linked progressive cone dystrophy. Clinical characteristics in affected males and female carriers. *Ophthalmology* 1989; 96:885.
121. Young RS, Krefman RA, Fishman GA. Visual improvements with red-tinted glasses in a patient with cone dystrophy. *Arch Ophthalmol* 1982; 100:268-271.
122. Jonsson AC, Burstedt MS, Golovleva I, et al. Tinted contact lenses in Bothnia dystrophy. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85:534-539.
123. Yzer S, Leroy BP, De Baere E, et al. Microarray-based mutation detection and phenotypic characterization of patients with Leber congenital amaurosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47:1167-1176.
124. Alström CH, Olson OA. Heredo-retinopathia congenitalis monohybrida recessiva autosomalis. *Hereditas* 1957; 43:1-178.
125. Edwards WC, Price WD, Macdonald R Jr. Congenital amaurosis of retinal origin (Leber). *Am J Ophthalmol* 1971; 72:724-728.
126. den Hollander AI, Roepman R, Koenekoop RK, et al. Leber congenital amaurosis: genes, proteins and disease mechanisms. *Prog Retin Eye Res* 2008; 27:391-419.
127. Dagi LR, Leys MJ, Hansen RM, et al. Hyperopia in complicated Leber's congenial amaurosis. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:709-712.
128. Wagner Rs, Caputo AR, Nelson LB, et al. High hyperopia in Leber's congenital amaurosis. *Arch Ophthalmol* 1985; 103:1507-1509.
129. Chew E, Deutman A, Pinckers A, et al. Yellowish flecks in Leber's congenital Amaurosis. *Br J Ophthalmol* 1984; 68:727-731.
130. Heher KI, Traboulsi EI, Maumenee IH. The natural history of Leber's congenital amaurosis: age related findings in 35 patients. *Ophthalmology* 1992; 99:241-245.
131. Lambert SR, Kriss A, Taylor d, et al. Follow-up and diagnostic reappraisal of 75 patients with Leber's congenital amaurosis. *Am J Ophthalmol* 1989; 107:624-631.
132. Smith D, Oestreicher J, Musarella MA. Clinical spectrum of Leber's congenital amaurosis in the second to fourth decades of life. *Ophthalmology* 1990; 97:1156-1161.
133. Franceschetti A, Dieterle P. Importance diagnostique et pronostique de l'électroretinogramme (ERG) dans les dégénérescences tapéto-rétiniennes avec rétrécissement du champ visuel et héméralopie. *Confin Neurol* 1954; 14:184-186.
134. Chaker N, Mghaieth F, Baccouri R, et al. Clinical and angiographic characteristics of Bietti's corneoretinal dystrophy: a case study of an 8-year-old girl. *J Fr Ophtalmol* 2007; 30:39-43.



4 | Guía clínica para el diagnóstico diferencial y el manejo de las enfermedades...

135. Giuffrè G. Progression of Bietti's crystalline dystrophy. *J Fr Ophthalmol* 1991; 14:249-254.
136. Humbert G, Delettre C, Sènéchal A, et al. Homozygous deletion related to Alu repeats in RLBP1 causes retinitis punctata albescens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47:4719-4724.
137. Ellis DS, Heckenlively JR. Retinitis punctata albescens; fundus appearance and functional abnormalities. *Retina* 1983; 3: 27-31.
138. Marmor MF. Defining fundus albipunctatus. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1977; 13: 227-234.
139. Pearlman JT, Flood TP, Siff SR. Retinitis pigmentosa sine pigmento. *Am J Ophthalmol* 1976; 81: 417-419.
140. Van Woerkom C, Ferrucci S. Sector retinitis pigmentosa. *Optometry* 2005; 76:309-317.
141. de Crecchio G, Alfieri MC, Cennamo G, et al. Pericentral pigmentary retinopathy: long-term follow-up. *Eye* 2006; 20:1408-1410.
142. Choi JY, Sandberg MA, Berson EL. Natural course of ocular function in pigmented paravenous retinochoroidal atrophy. *Am J Ophthalmol* 2006; 141:763-765.
143. Porta A, Pierrotet C, Aschero M, et al. Preserved para-arteriolar retinal pigment epithelium retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 1992; 113: 161-164.
144. Henkes HE. Does Unilateral retinitis pigmentosa really exist? An ERG and EOG study of the fellow eye. In Burian HM, Jacobson JH, editors: *Clinical electroretinography: proceedings of the Third International Symposium held in October, 1964*. Oxford, New York. Pergamon Press. 1966, pp.327-350.
145. Carr RE, Siegel IM. Unilateral retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1973; 90: 21-26.
146. Foxman SG, Heckenlively JR, Bateman JB, et al. Classification of congenital and early onset retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1985; 103:1502-1506.
147. Spekrijse H, Apkarian P. The use of a system analysis approach to electrodiagnostic (ERG and VEP) assessment. *Vision Res* 1986; 26:195-219.
148. Rubin ML, Fishman RS, McKay RA. Choroideremia; study of a family and literature review. *Arch Ophthalmol* 1966; 76: 563-574.
149. McCulloch C, McCulloch RJP. A hereditary and clinical study of choroideremia. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 52nd Annual Mtg. 1947, publ 1948, pp. 160-190.
150. Renner AB, Kellner U, Cropp E, et al. Choroideremia: variability of clinical and electrophysiological characteristics and first report of a negative electroretinogram. *Ophthalmology* 2006; 113:2066.e1-10.
151. Seabra MC, Brown MS, Goldstein JL. Retinal degeneration I choroideremia: deficiency of Rab geranylgeranyl transferase. *Science* 1993; 259:377.
152. Hayasaka S, Shoji K, Kanno C-I et al. Differential diagnosis of diffuse choroidal atrophies, diffuse choriocapillaris atrophy, choroideremia, and gyrate atrophy of the choroid and retina. *Retina* 1985; 5:30-37.
153. Kurstjens JH. Choroideremia and Gyrate atrophy of the choroid and retina. *Doc Ophthalmol* 1965; 19:1.
154. Van der Hurk JA, Van Zandvoort PM, Brunsmann F, et al. Prenatal exclusion of choroideremia. *Am J Med Genet* 1992; 44: 822-823.
155. Wilson DJ, Weleber RG, Green WR. Ocular clinicopathologic study of gyrate atrophy. *Am J Ophthalmol* 1991; 111: 24-33.
156. Kaiser-Kupfer MI, Kuwabara T, Askanas V, et al. Systemic manifestations of gyrate atrophy of the choroid and retina. *Ophthalmology* 1981; 88: 302.
157. Takki K. Gyrate atrophy of the choroid and retina with hyperornithinemia *Br J Ophthalmol* 1974; 58:53.
158. Kaiser-Kupfer MI, de Monasterio FM, Valle D, et al. Gyrate atrophy of the choroid and retina: improved visual function following reduction of plasma ornithine by diet. *Science* 1980; 210:1128.
159. Kaiser-Kupfer MI, Caruso RC, Valle D. Gyrate atrophy of the choroid and retina. Long-term reduction of ornithine slows retinal degeneration. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:1539-1548.



160. Carr RE. Congenital stationary night blindness. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1974; 72:448-487.
161. Watanabe I, Taniguchi Y, Morioka K, et al. Congenital stationary night blindness with myopia: a clinicopathologic study. *Doc Ophthalmol* 1986; 63:55-62.
162. Strom TM, Nyakatura G, Apfelstedt-Sylla E, et al. An L-type calcium-channel gene mutated in incomplete X-linked congenital stationary night blindness. *Nat Genet* 1998; 19:260-263.
163. Rao VR, Cohen GB, Oprian DD. Rhodopsin mutation G90D and a molecular mechanism for congenital night blindness. *Nature* 1994; 367:639-642.
164. Ripps H. Night blindness revisited from man to molecules. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982; 23:588-609.
165. Dryja TP, Hahn LB, Reboul T, et al. Missense mutation in the gene encoding the alpha subunit of rod transducin in the Nougaret form of congenital stationary night blindness. *Nat Genet* 1996; 13:358-360.
166. Miyake Y, Yagasaki K, Horiguchi M, et al. Congenital stationary night blindness with negative electroretinogram: a new classification. *Arch Ophthalmol* 1986; 104:1013-1020.
167. Michaelides M, Hardcastle AJ, Hunt DM, et al. Progressive cone and cone-rod dystrophies: phenotypes and underlying molecular genetic basis. *Surv Ophthalmol* 2006; 51:232-258.
168. Hamel CP. Cone rod dystrophies. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007; 2:7.
169. Young RS, Krefman RA, Anderson RJ, et al. Two additional benefits of dark glasses on rod vision in patients with congenital achromatopsia. *Am J Optom Physiol Opt* 1983; 60:56-60.
170. Rajak SN, Currie AD, Dubois VJ, et al. Tinted contact lenses as an alternative management for photophobia in stationary cone dystrophies in children. *J AAPOS* 2006; 10:336-339.
171. Nathans J, Thomas D, Hogness DS. Molecular genetics of human colour vision: the genes encoding blue green and red pigments. *Science* 1986; 232:193-202.
172. Reichel E, Bruce AM, Sandberg MA, et al. An electroretinographic and molecular genetic study of x-linked cone degeneration. *Am J Ophthalmol* 1989; 108:540-547.
173. Neitz J, Neitz M. Color vision defects. In *Molecular Genetics of Inherited Eye Disorders*. Jay B. and Wright AF eds. Harwood academic publishers. New York, New York. 1994: Vol 2: Chap 9; pp217-57.
174. Van Driel MA, Maugeri A, Klevering BJ, et al. ABCR unites what ophthalmologist divide. *Ophthalmic Genet* 1998; 19: 117-122.
175. Riveiro-Alvarez R, Aguirre-Lamban J, Lopez-Martinez MA, et al. Frequency of ABCA4 mutations in 278 Spanish controls: an insight into the prevalence of autosomal recessive Stargardt disease (arSTGD). *Br J Ophthalmol* 2009; 93(10):1359-64.
176. Allikmets R, Singh N, Shroyen SH, et al. A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular Dystrophy. *Nat Genet* 1997; 15:236-246.
177. Mandal NA, Ambasudhan R, Wong PW, et al. Characterization of mouse orthologue of ELOVL4: genomic organization and spatial and temporal expression. *Genomics* 2004; 83:626-635.
178. Cideciyan AV, Aleman TS, Swider M, et al. Mutations in ABCA4 results in accumulation of lipofuscin before slowing of the retinoid cycle: a reappraisal of the human disease séquence. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 525-534.
179. De Laey JJ, Veroughstraete C. Hyperlipofuscinosis and subretinal fibrosis in Stargardt's disease. *Retina* 1995; 15:399-406.
180. Shroyen NF, Lewis RA, Allikmets R, et al. The rod photoreceptor ATP-binding cassette transporter gene, ABCR and retinal disease: from monogenic to multifactorial. *Vis Res* 1999; 39:2537-2544.
181. Mata NL, Weng J, Travis GH. Biosynthesis of a major lipofuscin fluorophore in mice and human retinal and macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 13:7154-7159.
182. Pacione LR, Szego MJ, Ikeda S, et al. Progress toward understanding the genetic and biochemical mechanisms of inherited



- photoreceptor degenerations. *Annu Rev Neurosci* 2003; 26:657-700.
183. Paloma E, Coco R, Martínez-Mir A, et al. Analysis of ABCA4 in mixed Spanish Families segregating different retinal dystrophies. *Hum Mutat* 2002; 20:476-483.
184. Gass JDM, Stereoscopic atlas of macular diseases: diagnosis and treatment, 4th ed. St Louis, MO: CV Mosby; 1997: pp 326-333.
185. Cideciyan AV, Swider M, Aleman TS, et al. ABCA4-associated retinal degenerations spare structure and function of the human parapapillary retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 200; 46:4739-4746.
186. Fishman GA, Stone EM, Grover S, et al. Variation of clinical expression in patients with Stargardt dystrophy and sequence variations in the ABCR gene. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:504-510.
187. Kang DerwentJJ, Derlacki DJ, Hetling JR, et al. Dark Adaptation of rod photoreceptors in normal subjects, and in patients with Stargardt disease and an ABCA4 mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:2447-2456.
188. Lachapelle P, Little JM, Roy MS. The electroretinogram in Stargardt's disease and fundus flavimaculatus. *Doc Ophthalmol* 1989; 73:395-404.
189. Shastri BS. Evaluation of the common variants of the ABCA4 gene in families with Stargardt disease and autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Int J Mol Med* 2008; 21:715-720.
190. Lois N, Holder GE, Fitzke FW, et al. Intrafamilial variation of phenotype in Stargardt Macular Dystrophy-Fundus Flavimaculatus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40:2668-2675.
191. Ergun E, Hermann B, Wirtitsch M, et al. Assessment of central visual function in Stargardt's disease/fundus flavimaculatus with ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46:310-316.
192. Sunness JS, Ziegler MD, Applegate CA. Issues in quantifying atrophic macular disease using retinal autofluorescence. *Retina* 2006; 26:666-672.
193. Sunness JS, Steiner JN. Retinal function and loss of autofluorescence in stargardt disease. *Retina* 2008; 28:794-800.
194. Oh KT, Weleber RG, Oh DM, et al. Clinical phenotype as a prognostic factor in Stargardt disease. *Retina* 2004; 24:254-262.
195. Oh KT, Weleber RG, Stone EM, et al. Electroretinographic findings in patients with Stargardt disease and fundus flavimaculatus. *Retina* 2004; 24:920-928.
196. Schuchard RA. Adaptation to macular scotomas in persons with low vision. *Am J Occup Ther* 1995; 49:870-876.
197. Altpeter E, Mackeben M, Trauzettel-Klosinski S. The importance of sustained attention for patients with maculopathies. *Vision Res* 2000; 40:1539-1547.
198. Radu RA, Mata NL, Bagla A, et al. Light exposure stimulates formation of A2E oxiranes in a mouse model of Stargardt's macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101:5928-5923.
199. Radu RA, Yuan Q, Hu J, Peng et al. Accelerated accumulation of lipofuscin pigments in the RPE of a mouse model for ABCA4-mediated retinal dystrophies following Vitamin A supplementation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 3821-3829.
200. Radu RA, Mata NL, Nusinowitz S, et al. Treatment with isotretinoin inhibits lipofuscin accumulation in a mouse model of recessive Stargardt's macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100:4742-4747.
201. Kong J, Kim SR, Binley K, et al. Correction of the disease phenotype in the mouse model of Stargardt disease by lentiviral gene therapy. *Gene Ther* 2008; 15:1311-1320.
202. Zhang K, Kniazeva M, Hutchinson A, et al. The ABCR gene in recessive and dominant Stargardt diseases: a genetic pathway in macular degeneration. *Genomics* 1999; 60:234-237.
203. Donoso LA, Edwards AO, Frost A, et al. Autosomal Dominant Stargardt-like macular dystrophy. *Surv Ophthalmol* 2001, 46:149-163.
204. Sorsby A, Crick RP. Central areolar choroidal sclerosis. *Br J Ophthalmol* 1953; 37:129-139.



205. Carr RE. Central areolar choroidal dystrophy. *Arch Ophthalmol* 1965; 73:32-35.
206. Noble KG. Central areolar choroidal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1977; 84:310-318.
207. Gass JDM. Stereoscopic atlas of macular diseases: diagnosis and treatment, 4th ed. St Louis, MO: CV Mosby; 1997: pp 334-336.
208. Gamundi MJ, Hernan I, Muntanyola M, et al. High prevalence of mutations in peripherin/RDS in autosomal dominant macular dystrophies in a Spanish population. *Mol Vis* 2007; 13:1031-1037.
209. Sorsby A. Choroidal angiosclerosis with special reference to its hereditary character. *Br J Ophthalmol* 1939; 23:433-444.
210. Wells J, Wroblewski J, Keen J, et al. Mutations in the human retinal degeneration slow (rds) gene can cause either retinitis pigmentosa or macular dystrophy. *Nat Genet* 1992; 3:213-217.
211. Klevering BJ, van Driel M, van Hogerwou AJ, et al. Central areolar choroidal dystrophy associated with dominantly inherited drusen. *Br J Ophthalmol* 2002; 86:91-96.
212. Hoyng CB, Deutman AF. The development of central areolar choroidal dystrophy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996; 234:87-93.
213. Coco RM, Tellería JJ, Sanabria MR, et al. PRPH2 (Peripherin/RDS) mutations associated with different macular dystrophies in a Spanish population. A new mutation. *Eur J Ophthalmol* 2010; 20: 724-32.
214. Evans K, Gregory CY, Wijesuriya SD, et al. Assessment of the phenotypic range seen in Doyme Honeycomb retinal dystrophy. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 904-10.
215. Kasman B, Volcker HE. Familial drusen of the macula. *Fortschr Ophthalmol* 1990; 87: 567-70.
216. Stone EM, Lotery AJ, Munier FL, et al. A single EFEMP1 mutation associated with both Malattia levantine and Doyme honeycomb retinal dystrophy. *Nat Genet* 1999; 22: 199-202. Best F. Über eine hereditäre maculaaffektion: Bietrage zur vererbungslehre. *Z Augenheilkd* 1905;13:199-212.
217. Klenotic PA, Munier FL, Marmorstein LY, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP-3) is a binding partner of epithelial growth factor-containing fubulin-like extracellular matrix protein 1 (EFEMP1). Implications for macular degeneration. *J Biol Chem* 2004; 279: 30469-73.
218. Polkinghorne PJ, Capon MR, Berninger T, et al. Sorsby's fundus dystrophy. A clinical study. *Ophthalmology* 1989; 96: 1763-8.
219. Yeow KM, Kishnani NS, Hutton M, et al. Sorsby's fundus dystrophy tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP-3) mutants have unimpaired matrix metalloproteinase inhibitory activities, but affect cell adhesion to the extracellular matrix. *Matrix Biol* 2002; 21: 75-88.
220. Small KW. North Carolina macular dystrophy: clinical features, genealogy, and genetic linkage analysis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1998; 96: 925- 61.
221. Small KW, Hermesen V, Gurney N, et al. North Carolina macular dystrophy and central areolar pigment epithelial dystrophy: one family, one disease. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 515- 8.
222. Small KW, Killian J, McLean WC. North Carolina's dominant progressive foveal dystrophy: how progressive is it? *Br J Ophthalmol* 1991; 75: 401- 6.
223. van den Biesen PR, Deutman AF, Pinckers AJ. Evolution of benign concentric annular macular dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1985; 100: 73-8.
224. van Lith-Verhoeven JJ, Hoyng CB, van den Helm B, et al. The benign concentric annular macular dystrophy locus maps to 6p12.3-q16. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 30-5.
225. Miyake Y, Horiguchi M, Tomita N, et al. Occult macular dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1996; 122: 644-53.
226. Blodi C, Stone E. Best's vitelliform dystrophy. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1990; 11:49-59.
227. Stone E, Nichols B, Streb L, et al. Genetic linkage of vitelliform macular degeneration (Best disease) to chromosome 11q13. *Nat Genet* 1992; 1:246-250.



228. Forsman K, Graff C, Nordstrom S, et al. The gene for Best's macular dystrophy is located at 11q13 in a Swedish family. *Clin Genet* 1992; 42:156-159.
229. Marquardt A, Stohr H, Passmore L, et al. Mutations in a novel gene, VMD2, encoding a protein of unknown properties cause juvenile onset vitelliform macular dystrophy (Best's disease). *Hum Mol Genet* 1998;7: 1517-1525.
230. Petrukhin K, Koisti M, Bakall B, et al. Identification of the gene responsible for Best macular dystrophy. *Nat Genet* 1998; 19:241-247.
231. Francois J, De Rouck A, Fernandez-Sasso D. Electro-oculography in vitelliform degeneration of the macula. *Arch Ophthalmol* 1967; 77:726-733.
232. Deutman AF. Electro-oculography in families with vitelliform dystrophy of the fovea. *Arch Ophthalmol* 1969; 81:305-316.
233. Boon CJ, Klevering BJ, Leroy BP, et al. The spectrum of ocular phenotypes caused by mutations in the BEST1 gene. *Prog Retin Eye Res* 2009; 28:187-205.
234. Marmor MF. Vitelliform lesions in adults. *Ann Ophthalmol* 1979; 11: 1705-1712.
235. Gass JD, Jallow S, Davis B. Adult vitelliform macular detachment occurring in patients with basal laminar drusen. *Am J Ophthalmol* 1985; 99: 445-459.
236. Meunier I, Cohen SY, Debibie C, et al. Five-year evolution of basal laminar drusen combined with vitelliform macular detachment. *Arch Ophthalmol* 2004; 122:1566-1567.
237. Barbazetto IA, Yannuzzi NA, Klais CM, et al. Pseudo-vitelliform macular detachment and cuticular drusen: exclusion of 6 candidate genes. *Ophthalmic Genet* 2007; 28:192-197.
238. Rose PS, Levy HP, Liberfarb RM, et al. Stickler syndrome: clinical characteristics and diagnostic criteria. *Am J Med Genet A* 2005; 138: 199-207.
239. Francomano CA. Stickler syndrome. En: Cassidy SB, Allanson JE. *Management of genetic syndromes*. 3a Ed. John Wiley & Sons; 2010; 787-796.
240. Bowles K, Cukras C, Turrieff A, et al. X-linked retinoschisis: RS1 mutation severity and age affect the ERG phenotype in a cohort of 68 affected male subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(12):9250-6.
241. Arden GB, Gorin MB, Polkinghorne PJ, et al. Detection of the carrier state of X-linked retinoschisis. *Am J Ophthalmol* 1998; 105:590-595.
242. Fishman GA, Jampol LM, Goldberg MF. Diagnostic features of the Favre-Goldmann syndrome. *Br J Ophthalmol* 1976; 60:345-53.
243. Sustar M, Hawlina M, Brecelj J. Electroretinographic evaluation of the retinal S-cone system. *Doc Ophthalmol* 2011;123:199-210.
244. Audo I, Michaelides M, Robson AG, et al. Phenotypic variation in enhanced S-cone syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49:2082-93.
245. Edwards AO. Clinical features of the congenital vitreoretinopathies. *Eye (Lond)* 2008; 22:1233-42.
246. Merin S. *Inherited eye diseases. Diagnosis and management*. 2a Ed. Florida: Taylor & Francis Group; 2005; 405-409.
247. MA Bamashmus, LM Downey, CF Inglehearn, et al. Genetic heterogeneity in familial exudative vitreoretinopathy; exclusion of the EVR1 locus on chromosome 11q in a large autosomal dominant pedigree. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 358-363.
248. RR Ober, AC Bird, AM Hamilton, et al. Autosomal dominant exudative vitreoretinopathy. *Br J Ophthalmol* 1980; 64: 112-120.
249. Jacobson SG, Cideciyan AV, Ratnakaram R, et al. Gene therapy for leber congenital amaurosis caused by RPE65 mutations: safety and efficacy in 15 children and adults followed up to 3 years. *Arch Ophthalmol* 2012; 130(1): 9-24.
250. Cideciyan AV. Leber congenital amaurosis due to RPE65 mutations and its treatment with gene therapy. *Prog Retin Eye Res* 2010; 29(5): 398-427.
251. Bennett J, Ashtari M, Wellman J, et al. AAV2 gene therapy readministration in three adults with congenital blindness. *Sci Transl Med* 2012; 4(120): 120ra15.



252. Van Hooser JP, Aleman TS, He YG, et al. Rapid restoration of visual pigment and function with oral retinoid in a mouse model of childhood blindness. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(15): 8623-8.
253. Acland GM, Aguirre GD, Ray J, et al. Gene therapy restores vision in a canine model of childhood blindness. *Nat Genet* 2001; 28(1): 92-5.
254. Palczewski K. Blind dogs that can see: pharmacological treatment of Leber congenital amaurosis caused by a defective visual cycle. *Arch Ophthalmol* 2010; 128(11): 1483-5.
255. Woodruff ML, Wang Z, Chung HY, et al. Spontaneous activity of opsin apoprotein is a cause of Leber congenital amaurosis. *Nat Genet* 2003; 35(2): 158-64.
256. Hamann S, Schorderet DF, Cottet S. Bax-induced apoptosis in Leber's congenital amaurosis: a dual role in rod and cone degeneration. *PLoS One* 2009; 4(8): e6616.
257. Fan J, Rohrer B, Moiseyev G, et al. Isorhodopsin rather than rhodopsin mediates rod function in RPE65 knock-out mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(23): 13662-7.
258. Maeda T, Cideciyan AV, Maeda A, et al. Loss of cone photoreceptors caused by chromophore depletion is partially prevented by the artificial chromophore pro-drug, 9-cis-retinyl acetate. *Hum Mol Genet* 2009; 18(12): 2277-87.
259. Binley K, Widdowson PS, Kelleher M, de et al. Safety and Biodistribution of an ElAV-based Gene Therapy, RetinoStat®, for Age-related Macular Degeneration. *Hum Gene Ther* 2012; 23(9): 980-91.
260. Campochiaro PA. Gene transfer for ocular neovascularization and macular edema. *Gene Ther* 2012; 19(2): 121-6.
261. Campochiaro PA. Gene transfer for neovascular age-related macular degeneration. *Hum Gene Ther* 2011; 22(5): 523-9.
262. Jacobson SG, Cideciyan AV, Gibbs D, et al. Retinal disease course in Usher syndrome 1B due to MYO7A mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(11): 7924-36.
263. Williams DS, Lopes VS. Gene therapy strategies for Usher syndrome type 1B. *Adv Exp Med Biol* 2012; 723: 235-42.
264. Kong J, Kim SR, Binley K, et al. Correction of the disease phenotype in the mouse model of Stargardt disease by lentiviral gene therapy. *Gene Ther* 2008; 15(19): 1311-20.
265. Allocca M, Doria M, Petrillo M, et al. Serotype-dependent packaging of large genes in adeno-associated viral vectors results in effective gene delivery in mice. *J Clin Invest* 2008; 118(5): 1955-64.
266. Tolmachova T, Tolmachov OE, Wavre-Shapton ST, et al. CHM/REP1 cDNA delivery by lentiviral vectors provides functional expression of the transgene in the retinal pigment epithelium of choroideremia mice. *J Gene Med* 2012; 14(3): 158-68.
267. Anand V, Barral DC, Zeng Y, et al. Gene therapy for choroideremia: in vitro rescue mediated by recombinant adenovirus. *Vision Res* 2003; 43(8): 919-26.
268. Vollrath D, Feng W, Duncan JL, et al. Correction of the retinal dystrophy phenotype of the RCS rat by viral gene transfer of Mertk. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(22): 12584-9.
269. Smith AJ, Schlichtenbrede FC, Tschernutter M, et al. AAV-Mediated gene transfer slows photoreceptor loss in the RCS rat model of retinitis pigmentosa. *Mol Ther* 2003; 8(2): 188-95.
270. Tschernutter M, Schlichtenbrede FC, Howe S, et al. Long-term preservation of retinal function in the RCS rat model of retinitis pigmentosa following lentivirus-mediated gene therapy. *Gene Ther* 2005; 12(8): 694-701.
271. Michalakakis S, Mühlfriedel R, Tanimoto N, et al. Restoration of cone vision in the CNGA3-/- mouse model of congenital complete lack of cone photoreceptor function. *Mol Ther* 2010; 18(12): 2057-63.
272. Alexander JJ, Umino Y, Everhart D, et al. Restoration of cone vision in a mouse model of achromatopsia. *Nat Med* 2007; 13(6): 685-7.
273. Kjellstrom S, Bush RA, Zeng Y, et al. Retinoschisin gene therapy and natural history in the Rs1h-KO mouse: long-term



- rescue from retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(8): 3837-45.
274. Mao H, Gorbatyuk MS, Hauswirth WW, et al. Gene delivery of wild-type rhodopsin rescues retinal function in an autosomal dominant retinitis pigmentosa mouse model. *Adv Exp Med Biol* 2012; 723: 199-205.
 275. Millington-Ward S, Chadderton N, O'Reilly M, et al. Suppression and replacement gene therapy for autosomal dominant disease in a murine model of dominant retinitis pigmentosa. *Mol Ther* 2011; 19(4): 642-9.
 276. Talcott KE, Ratnam K, Sundquist SM, et al. Longitudinal study of cone photoreceptors during retinal degeneration and in response to ciliary neurotrophic factor treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(5): 2219-26.
 277. Tao W. Application of encapsulated cell technology for retinal degenerative diseases. *Expert Opin Biol Ther* 2006; 6(7):717-26.
 278. Tsuruma K, Tanaka Y, Shimazawa M, et al. Unoprostone reduces oxidative stress- and light-induced retinal cell death, and phagocytotic dysfunction, by activating BK channels. *Mol Vis* 2011; 17: 3556-65.
 279. Carr AJ, Vugler AA, Hikita ST, et al. Protective effects of human iPS-derived retinal pigment epithelium cell transplantation in the retinal dystrophic rat. *PLoS One* 2009; 4(12): e8152.
 280. Lu B, Malcuit C, Wang S, Girman S, et al. Long-term safety and function of RPE from human embryonic stem cells in preclinical models of macular degeneration. *Stem Cells* 2009; 27(9): 2126-35.
 281. Park UC, Cho MS, Park JH, et al. Subretinal transplantation of putative retinal pigment epithelial cells derived from human embryonic stem cells in rat retinal degeneration model. *Clin Exp Reprod Med* 2011; 38(4): 216-21.
 282. Schwartz SD, Hubschman JP, Heilwell G, et al. Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. *Lancet* 2012; 379(9817): 713-20.
 283. Weiland JD, Cho AK, Humayun MS. Retinal prostheses: current clinical results and future needs. *Ophthalmology* 2011; 118(11): 2227-37.
 284. Wilke R, Gabel VP, Sachs H, et al. Spatial resolution and perception of patterns mediated by a subretinal 16-electrode array in patients blinded by hereditary retinal dystrophies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(8): 5995-6003.
 285. Zrenner E, Bartz-Schmidt KU, Benav H, et al. Subretinal electronic chips allow blind patients to read letters and combine them to words. *Proc Biol Sci* 2011; 278(1711): 1489-97.
 286. Guenther T, Lovell NH, Suaning GJ. Bionic vision: system architectures: a review. *Expert Rev Med Devices* 2012; 9(1): 33-48.
 287. Schatz A, Röck T, Naycheva L, et al. Transcorneal electrical stimulation for patients with retinitis pigmentosa: a prospective, randomized, sham-controlled exploratory study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(7): 4485-96.

