

LIBRO PARA LA FORMACIÓN DE LOS RESIDENTES EN OFTALMOLOGÍA

OFTALMOPEDIATRÍA

6

**Distrofias tapetoretinianas congénitas
y precoces**

Marta Galdós

Hospital de Cruces. Bilbao



SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE OFTALMOLOGÍA

OBJETIVOS

Exponer las principales Distrofias Hereditarias de Retina (DHR) y Vítreo en la infancia con especial énfasis en los signos y síntomas que nos deben hacer sospechar el diagnóstico en los niños, las características clínicas que nos van a permitir una correcta clasificación fenotípica con el fin de orientar de manera adecuada la aproximación diagnóstica genética.

INTRODUCCIÓN A LAS DHR EN LA INFANCIA

Algunas distrofias hereditarias de retina son enfermedades congénitas que pueden pasar desapercibidas en la infancia y debutar en la edad adulta. Sin embargo, nos referiremos aquí a las distrofias que debutan precozmente, por un lado, las distrofias de retina estacionarias y por otro lado las progresivas en sus formas más severas que debutan también precozmente.

Dentro de las distrofias de retina que nos podemos encontrar en la infancia están por un lado las *sindrómicas*, es decir que aparecen dentro de las manifestaciones clínicas de un síndrome y por otro lado las distrofias de retina *no sindrómicas*, que aparecen en los niños como rasgo clínico aislado (figs. 1-5). En todo niño con una DHR se recomienda una evaluación sistémica al debut por su pediatra o genetista, a no ser que esté comprobado que presenta una mutación no sindrómica.

Respecto a las DHR sindrómicas hay que destacar por su frecuencia los dos síndromes asociados a Retinosis Pigmentaria: el Síndrome de Usher y Bardet-Biedl. El síndrome de Usher (1,2) debemos sospecharlo en todo niño con sordera que debute con una retinosis pigmentaria. El tipo I es el más severo con sordera congénita, patología vestibular (el niño no se sienta y no camina) y ceguera sobre los 2-3 años de edad, aunque el aspecto funduscópico puede parecer normal (3,4). En el tipo II la retinosis pigmentaria suele debutar en la pubertad. El síndrome de Bardet Biedl es una ciliopatía con herencia Autosómica Recesiva (AR) y que asocia degeneración retiniana precoz con afectación generalizada de conos y bastones, obesidad, polidactilia, fallo renal, hipogonadismo y discapacidad intelectual. El electroretinograma (ERG) es patológico ya sobre los 3 años mostrando la disfunción retiniana generalizada con afectación de conos y bastones (5). Otras ciliopatías menos frecuentes asocian también retinosis pigmentaria.

Por otra parte existen numerosas enfermedades neurometabólicas que afectan a la función retiniana, de las que debemos destacar dos por la posibilidad de que un diagnóstico y tratamiento precoz pueda mejorar el pronóstico de estos pacientes: la Enfermedad de Refsum (tesaurismosis del ácido fitánico del lactante) tratable con reducción del ácido fitánico y la Abetalipoproteinemia (Síndrome de Bassen-Kornzweig) causada por el déficit de una proteína, resultando en una malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles y que se trata con dieta pobre en grasas y suplementos de vitaminas A y E. Se recomienda en todo paciente con diagnóstico clínico de Amaurosis Congénita de Leber

un perfil lipídico completo, con extensión de sangre periférica en busca de acantocitos (Síndrome de Bassen-Kornzweig) y concentraciones séricas de Ácido Fitánico (Enfermedad de Refsum).

Dentro de las vítreo-retinopatías hereditarias (fig. 1) destacar a nivel sistémico el Síndrome de Stickler con herencia predominante Autosómica Dominante (AD) con mutaciones en el gen del procolágeno II, componente estructural del vítreo. A nivel oftalmológico asocia miopía alta, degeneraciones retinianas pigmentadas para vasculares, desprendimiento de retina y cataratas. A nivel sistémico pueden presentar cambios articulares, macizo medio facial plano, hipoacusia progresiva y defectos cardíacos, así como secuencia de Pierre Robin (micrognatia, glosoptosis y fisura palatina).

En las últimas décadas, se ha ampliado el conocimiento de los genes responsables de gran cantidad de distrofias de retina y se ha podido objetivar que existe una *heterogeneidad genética y clínica*. Esto implica que mutaciones en distintos genes pueden dar lugar a un fenotipo clínico común y también que una alteración en un mismo gen puede dar fenotipos clínicos distintos. Además, algunos genes presentan penetrancia incompleta (frecuencia con la que se manifiesta la enfermedad en individuos con la mutación) y expresividad clínica variable (refiriéndose al grado de afectación de la enfermedad en individuos de una misma familia). Hay que tener en cuenta que, aunque en la mayoría de los casos son enfermedades progresivas, existen también distrofias hereditarias estacionarias (Acromatopsia congénita y Ceguera Nocturna Estacionaria Congénita).

CLASIFICACIÓN DE LAS DHR NO SINDRÓMICAS EN LA INFANCIA

Las distrofias de retina pueden según su pronóstico evolutivo pueden ser estacionarias o progresivas (6). Desde el punto de vista clínico pueden clasificarse en disfunción macular o afectación generalizada de la retina o bien si tiene una afectación predominantemente de conos o de bastones o ambas. Cuando se afecta además el vítreo nos encontramos ante las vítreo-retinopatías hereditarias.

DHR precoces (debut con nistagmus en los primeros meses de vida) (tabla 1).

Tabla 1. Diagnóstico Diferencial del Lactante con Nistagmus y baja visión

DHR	Agudeza visual	Herencia	ERG anómalo
Amaurosis congénita de Leber	AV<0,1, no PL Reflejo oculodigital FO: evoluciona a espículas	AR	ERG ausente (fotópico y escotópico)
Ceguera nocturna estacionaria congénita	AV: N-0.1 Pg escotópico Miopía	AR X	ERG onda b negativa (escotópico)
Acromatopsia congénita	AV: 0,1-0,3 fotofobia	AR, AR X	Fotópico

PL: Percepción Luminosa; N: Normal; AR: Autosómico Recesivo; AR X: ligado al cromosoma X.

Amaurosis Congénita de Leber (fig. 1)

Es una distrofia generalizada de retina con afectación precoz de bastones y conos y carácter progresivo. ERG fotópico y escotópico abolido o severamente reducido, baja visión precoz y debut con nistagmus en los primeros meses de vida.

Genética: tiene un mecanismo genético heterogéneo, algunos de los genes responsables son: AIPL1, CEP290, CRX, CRB1, GUCY2D, IMPDH1, LCA5, LRAT, MERTK, RD3, RDH12, RPGRIP1, SPATA7, KCNJ13, ICQB1, NMNAT1, TULP1 y RPE65. Estos genes se heredan mayoritariamente de modo AR y se expresan en la retina o EPR (7).

Rasgos clínicos: déficit severo de AVL de percepción luminosa a 20/200, pupilas pequeñas hiporreactivas, reflejo óculo-digital y asociado a hipermetropía, aunque también puede asociarse a miopía. Fondo de ojo: en las fases iniciales puede ser normal, poste-

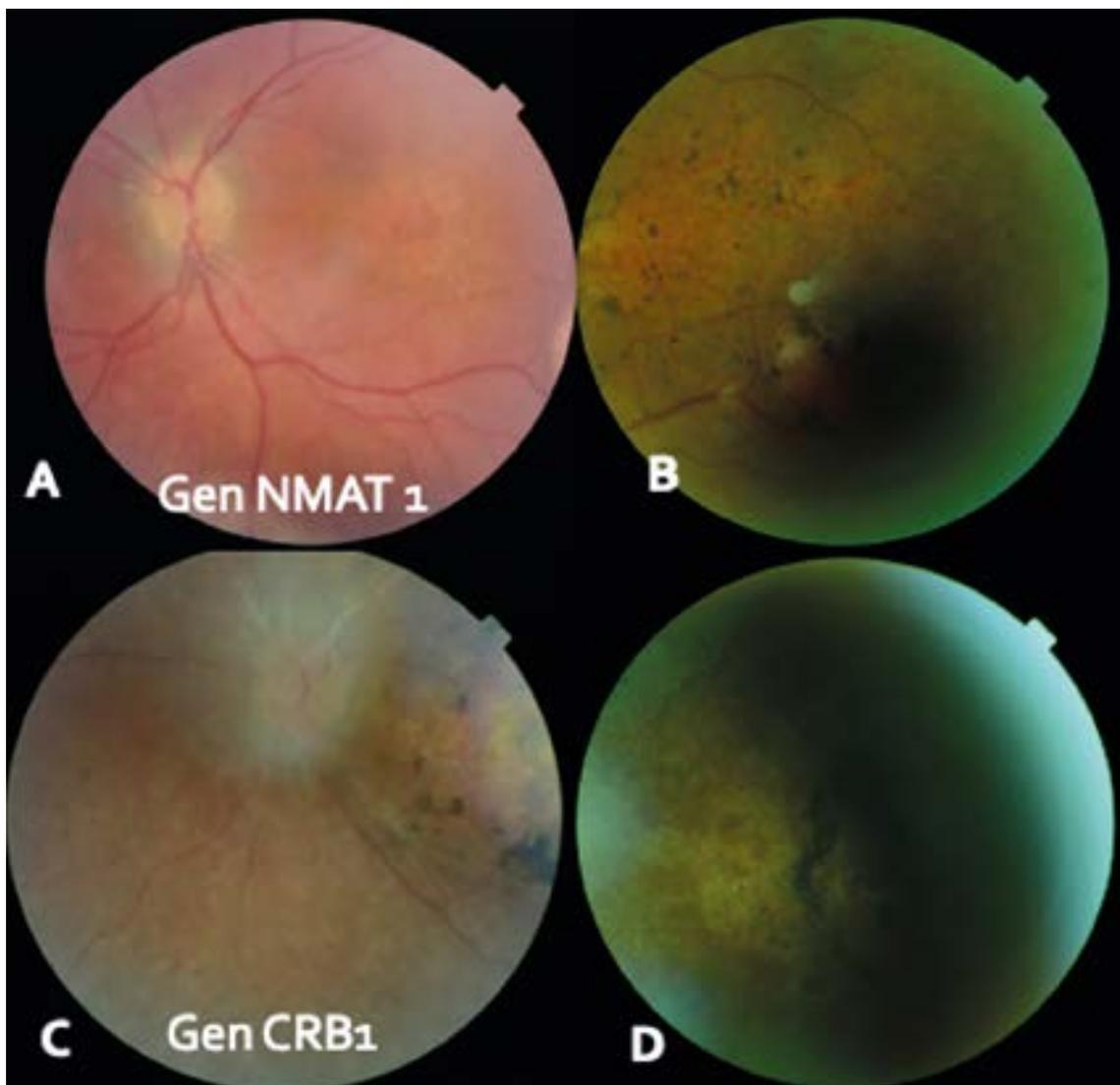


Figura 1: Amaurosis Congénita de Leber (ACL) en los primeros años de vida. Se objetiva degeneración retiniana en polo posterior y periferia. Ambos niños presentaban nistagmus y baja visión junto con hipermetropía de >8 dioptrías. (A, B. Agudeza visual movimiento de manos. (C, D.) Agudeza visual de percepción luminosa.

riormente se observará severa y difusa alteración del EPR y atrofia coriorretiniana con hallazgos similares a una retinosis pigmentaria severa, con espículas óseas o retinitis punctata albescens, atrofia coriorretiniana extensa central (coloboma macular) y periférica. La papila pálida o edematosa.

Importante el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Refsum y Abetalipoproteinemia y descartar que se trate de una distrofia retiniana sindrómica en todos los casos (6,8).

Terapia génica: el tratamiento con Luxturna mediante inyección subretiniana de un vector adenovirico recombinante transportando una copia del REP 65 para las mutaciones bialélicas del gen REP 65 con el objetivo de tratar de estabilizar la degeneración retiniana fue aprobado en 2018 en la Unión Europea. Los candidatos actuales a un tratamiento con Luxturna son aquellos que cumplan los requisitos de padecer mutación bialélica del REP 65 y con diagnóstico clínico confirmado. Demostrar retina viable susceptible de ser tratada con alguno de estos criterios: >100micras en polo post; islote residual central en CV; área retiniana sin atrofia de al menos 3 diámetros de disco; detectar capa nuclear externa por oct ONL; o bien en niños que las pruebas funcionales detecten cierta funcionalidad visual). (9).

Acromatopsia congénita y Monocromatismo de conos azules (fig. 2)

Fenotipo clínico con afectación precoz del sistema de conos, con ERG fotópico abolido, fotofobia, nistagmus y déficit visual.

Acromatopsia congénita (monocromatismo de bastones)

Distrofia generalizada con afectación precoz del sistema de conos y de carácter estacionario. Genética: Herencia AR, mutaciones en el gen CNGA3, CNGB3, GNAT2, PDE6C

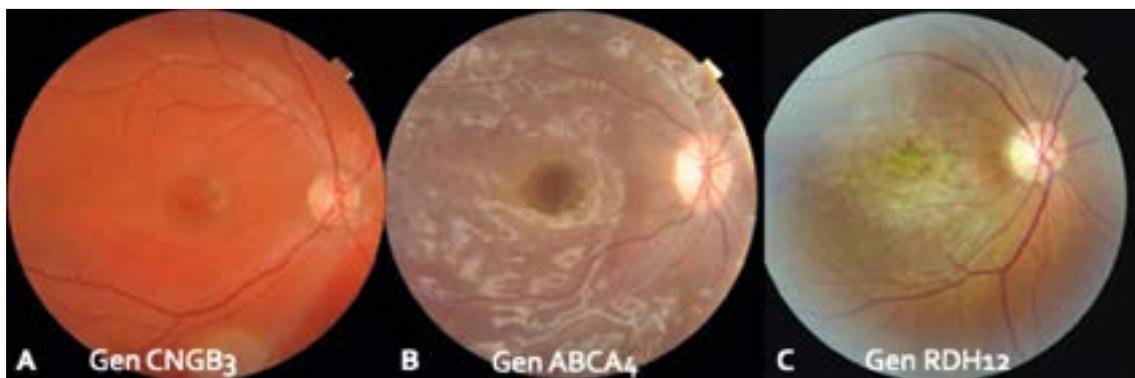


Figura 2: DHR con afectación de conos. A. Niña con acromatopsia congénita, nistagmus, fotofobia, ceguera de colores, AVL 0,1 ambos ojos y ERG fotópico abolido. B, C. Fenotipo distrofia de conos-bastones con maculopatía en ojo de buey, ERG con respuestas reducidas de conos y bastones. La agudeza visual es de 0,3 en ambos ojos en (B) y de 0,1 ambos ojos en (C).

y PDE6H. El 80% de los casos son debidos a mutaciones en los genes CNGA3, CNGB3. A los síntomas previos añadir ceguera de colores y el síntoma principal que es la fotofobia intensa. Pupilas perezosas o paradójicas (se contraen en la oscuridad). El fondo de ojo es normal o con reducción del reflejo foveolar. Son útiles las gafas oscuras o rojas que filtran la longitud de onda corta, reducen la fotofobia y mejoran la calidad de vida. Existen ensayos clínicos en marcha de terapia génica en las mutaciones CNGA3, CNGB3 (*clinicaltrials.gov*) y aunque clásicamente se considera una distrofia estacionaria se sabe que existe progresión de la degeneración y que la terapia génica debería aplicarse precozmente (10).

Acromatopsia incompleta: Clínica similar, pero AVL ligeramente mejor (0,15-0,2) y algo de percepción residual de colores presente.

Monocromatismo de conos azules

Algo más leve que la acromatopsia congénita, presenta ERG fotópico prácticamente abolido, y agudeza visual de lejos (AVL) de 20-200 a 20/60, nistagmus y fotofobia. No funcionan los conos de pigmento rojo y verde, pero si los conos azules. Herencia ligada al cromosoma X.

Ceguera Nocturna Estacionaria Congénita

Afectación precoz del sistema de bastones, ERG escotópico abolido y muy reducida la onda B escotópica (ERG negativo). En las formas más severas (AR y ligada al cromosoma X) los pacientes debutarán con nistagmus (con avl <20/200), pupilas paradójicas, miopía moderada o alta, estrabismo y fondo de ojo normal o bien miópico con discos oblicuos o pálidos.

Genética: CNEC ligada al cromosoma X mutación en el gen NYX (forma completa) y gen CACNA1F (forma incompleta). Formas AR, genes GRM6, TRPM1, GPR179 (formas completas) y gen CABP4 (incompleta). Herencia AD: mutaciones en genes que codifican los 3 componentes de la fototransducción específica de bastones (RHO, GNAT1 y cGMP PDE6B).

En los casos leves o moderados (formas AD) no presentarán nistagmus y deberemos sospecharlo en niños con miopía y nictalopía (ceguera nocturna) o con los fondos de ojo característicos (6, 8):

— **Enfermedad de Oguchi:** brillo amarillento después de la exposición a la luz que desaparecerá tras adaptación a la oscuridad (fenómeno Mizuo). Herencia AR: mutación en gen SAG o GRK1. Estos pacientes tienen más susceptibilidad al daño retiniano por la luz por lo que deben llevar gafas con filtro solar.

— **Fundus albipunctatus:** fondo de ojo con manchas blanco- amarillentas y vasos normales. Herencia AR mutaciones en RDH5.

Hipoplasia foveal aislada o asociada a Albinismo ocular o oculocutáneo

Nos referimos en este apartado a las hipoplasias foveales no asociadas a aniridia. No es una distrofia tapetoretiniana y el ERG fotópico y escotópico es normal. Los PEV pueden mostrar un patrón característico asimétrico por un número anormalmente elevado de fibras decusadas en el quiasma en el albinismo. Lo incluimos en el diagnóstico diferencial del lactante con nistagmus y baja visión dado su carácter congénito y hereditario similar a las distrofias de retina. Es una patología estacionaria, no progresiva.

Hipoplasia foveal: puede aparecer aislada o deberse a una mutación en el gen PAX 6.

Albinismo. Es un conjunto de trastornos hereditarios que afectan a la melanina de la piel, del ojo o de ambos. A nivel oftalmológico suelen presentar hipoplasia o aplasia foveal y transiluminación iridiana variable especialmente acusada en las formas oculo-cutáneas con menor pigmentación. Las agudezas visuales se sitúan entre 20/200-20/40 y suelen presentar nistagmus sensorial de debut precoz.

- Albinismo oculo-cutáneo: Herencia predominante AR mutaciones en el gen de la Tirosinasa (tirosinasa negativa) o en el gen P (tirosinasa positiva). Las mutaciones en el gen P pueden tener mayor pigmentación cutánea y ocular y son más frecuentes en la raza negra.
- Albinismo ocular: más frecuente herencia ligada al cromosoma X, gen Xp22.3 y pigmentación cutánea normal.

Es importante el diagnóstico diferencial de los albinismos oculares y los oculo-cutáneos con mayor pigmentación vs nistagmus congénito motor. La Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) objetivará la hipoplasia foveal y la confirmación genética nos dará el diagnóstico.

En los albinismos el tratamiento es la correcta refracción, las gafas oscuras y ayudas para la baja visión. En los oculo-cutáneos muy importante la protección frente a la luz ultravioleta porque el cáncer cutáneo es común.

Existen 2 síndromes asociados a albinismo que si se sospechan se debe hacer una hoja de consulta a hematología: el síndrome de Chédiak Higashi (susceptibilidad a infecciones) y Hermansky Pudlak (diátesis hemorrágica, más común en personas de origen de Puerto Rico) (8).

Vitre-retinopatías de inicio precoz (fig. 3)

Enfermedad de Norrie: Enfermedad con herencia ligada al X. Se caracteriza por ceguera bilateral congénita o en las primeras semanas de vida debido a un desprendimiento de retina amarillento bilateral, que evoluciona a una masa retrolental, opacidad de cristalino y de córnea y ptisis bulbi. Asociada a grados variables de hipoacusia y retraso mental.

Vitreoretinopatía exudativa familiar: es una anomalía de vítreo-retina en la que se producen anomalías de los vasos retinianos periféricos con falta de perfusión periféri-

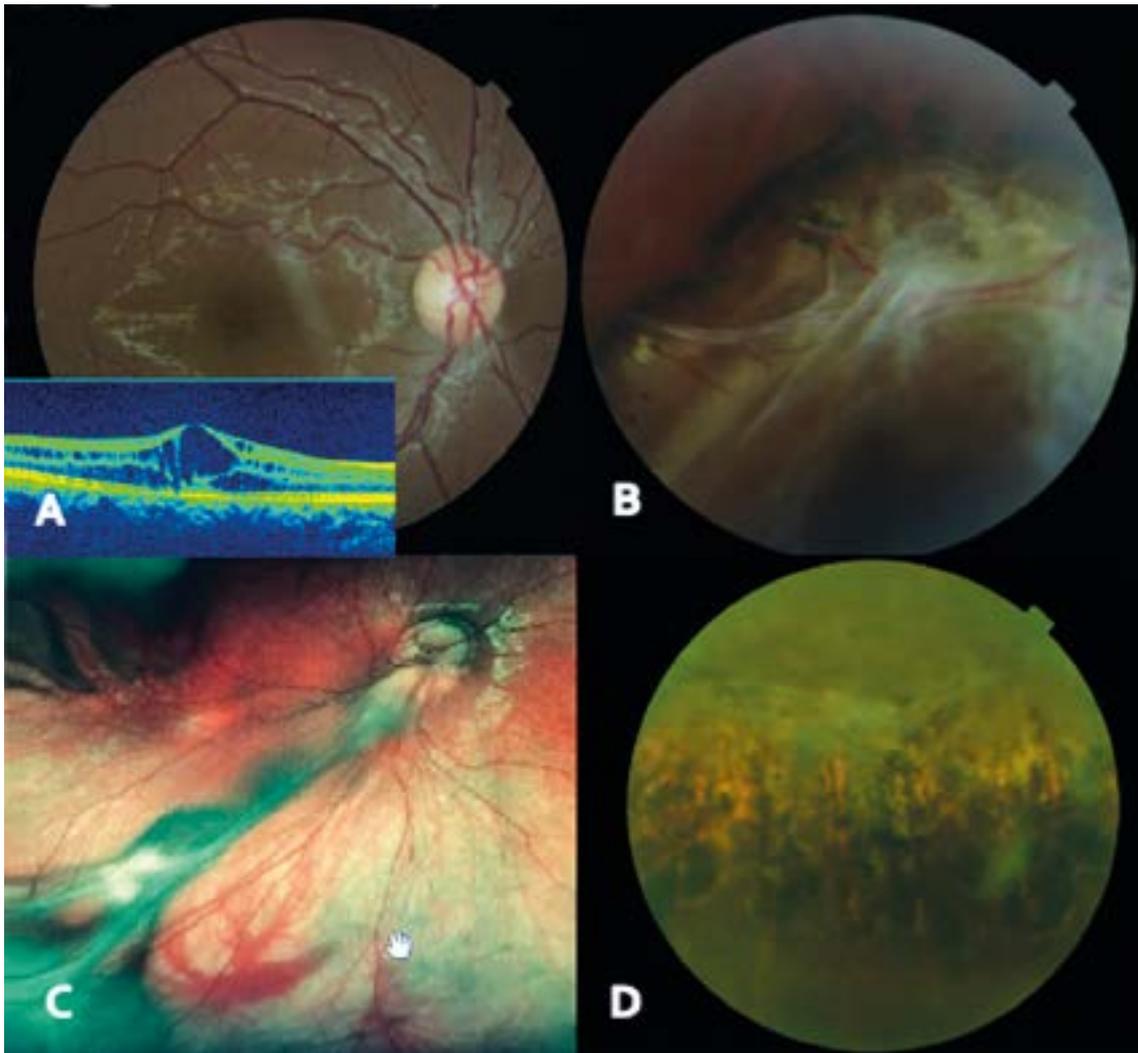


Figura 3: Vitreorretinopatías hereditarias algunos ejemplos. A. Retinosquisis ligada al X en un niño con debut por déficit visual y retinosquisis foveal. B. Retinosquisis periférica en un niño con retinosquisis ligada al cromosoma X. C. Vitreorretinopatía exudativa familiar (VERF) en niña de 6 años que debuta con ambliopía estrábica refractiva. D. Degeneración retiniana periférica tratada con fotocoagulación láser en niño con Síndrome de Stickler.

ca, zonas de blanco sin presión, exudados intraretinianos y subretinianos y tracciones vítreas, pudiendo formarse grandes pliegues retinianos y desprendimiento de retina. Herencia AD en el locus FEVR1 del cromosoma 11. El tratamiento con criopexia, fotocoagulación, cirugía del desprendimiento de retina, vitrectomía y cirugía de la catarata secundaria se han usado como tratamiento.

Infantiles (debut como déficit visual, como nictalopía o como hallazgo casual). Dado que estas no son precoces y comparten características con las distrofias de adultos se proceden a enumerar. En el siguiente apartado (signos y síntomas) se abordarán las peculiaridades de estas distrofias de inicio en la infancia:

1. **Afectación del sistema de conos:** déficit de agudeza visual, fotofobia variable:
 - Enfermedad de Stargardt con o sin fundus flavimaculatus (fig. 4).
 - Distrofia de Conos.
 - Distrofia de Conos y Bastones.

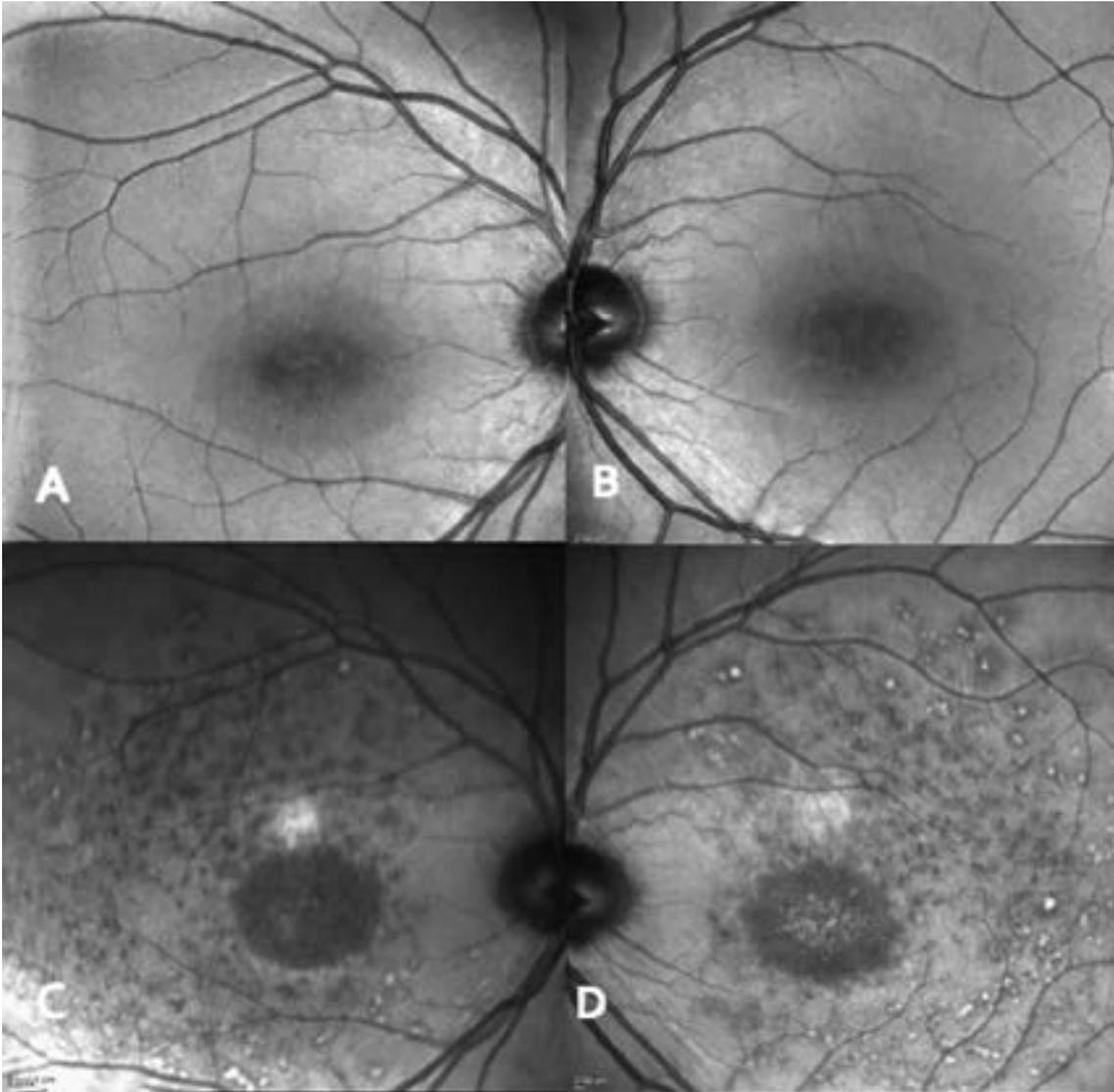


Figura 4: Enfermedad de Stargardt (Gen ABCA4). A, B.) Paciente de 11 años con agudeza visual de 0,15 OD y 0,2 OI, presenta maculopatía en ojo de buey en ambos ojos. C, D) El mismo paciente con 13 años instauración del fundus flavimaculatus.

2. Afectación del sistema de bastones (fig. 5):

- Retinosis Pigmentaria.
- Coroideremia.
- Ceguera Nocturna Estacionaria Congénita (AVL >20/200).

3. Afectación vítreo-retina:

- Retinosquisis ligada al cromosoma X.
- Enfermedad de Stickler.
- Distrofia de Goldmann-Favre

4. Principales signos y síntomas de DHR en la infancia:

Las distrofias hereditarias en los niños se van a diagnosticar en los siguientes escenarios: afectación precoz con nistagmus y déficit visual en la lactancia o como déficit visual en la infancia por afectación macular o bien nictalopía. También pueden diagnosticarse como hallazgo casual por los hallazgos en el fondo de ojo. Respecto a los antecedentes

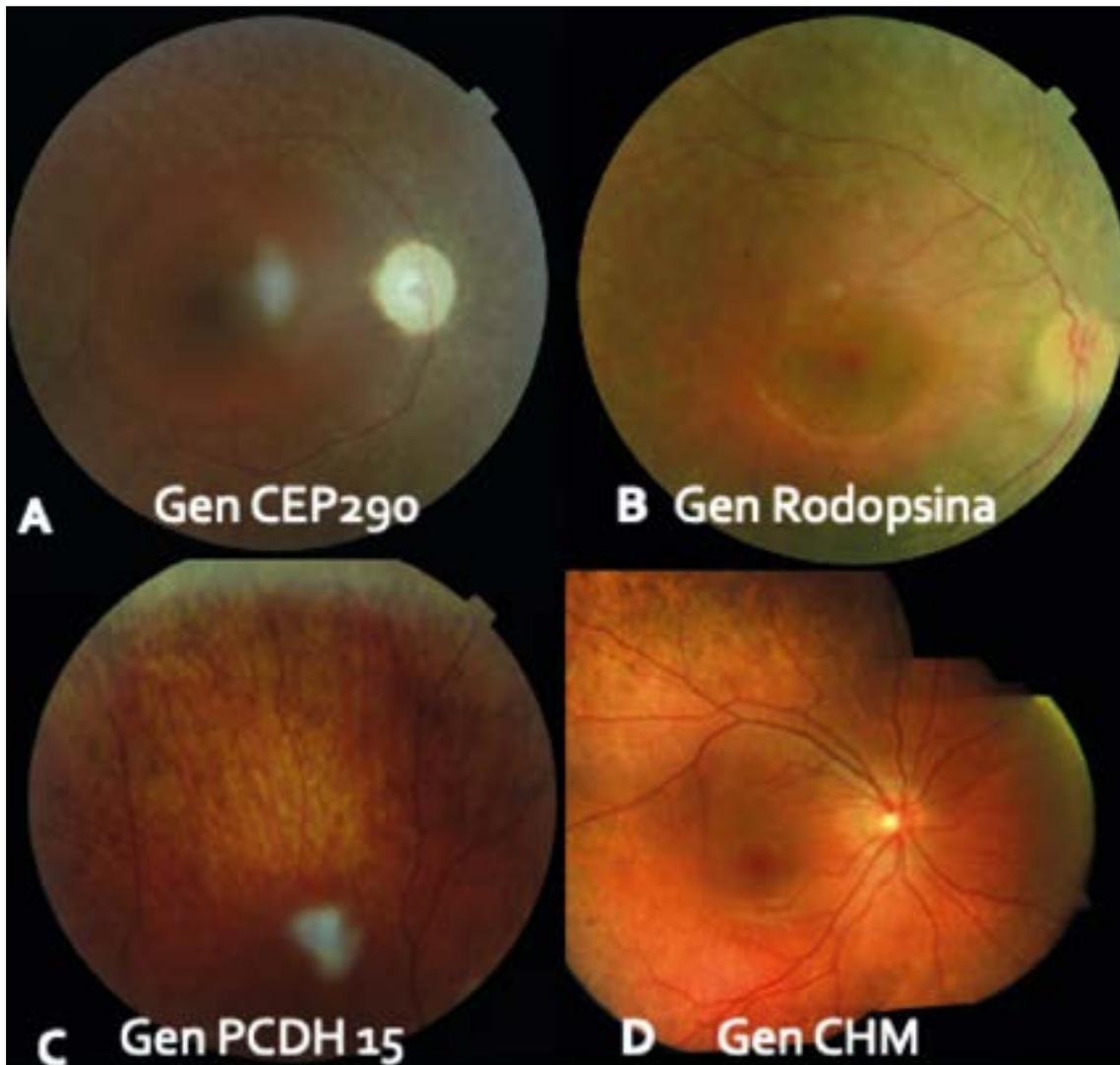


Figura 5: DHR con afectación predominante de bastones. A. Retinosis pigmentaria (RP) severa en niña de 14 años presenta tríada clásica (palidez papilar, atenuación vascular y alteraciones pigmentarias) además déficit visual central con quistes maculares. B. Niña de 11 años con RP y alteraciones pigmentarias con áreas de atrofia del EPR en periferia. C. Alteraciones pigmentarias en niña de 11 años asintomática con polo posterior normal y muy leve afectación CV periférico, se detecta como hallazgo casual. D. Niño de 8 años afecto de coroideremia, la agudeza visual está respetada, presenta un defecto periférico incipiente en CV.

familiares la presencia de al menos un familiar con baja visión filiado con diagnóstico de DHR o sin filiar es un signo de alarma ante un niño con sospecha clínica.

La exploración oftalmológica se realizará lo más completa posible con el fin de objetivar la función visual (agudeza visual, visión periférica, visión de los colores), evaluación oftalmológica para descartar otras causas responsables del déficit visual encontrado (refracción, exploración de segmento anterior y fondo de ojo). Respecto al fondo de ojo la peculiaridad en los niños es que al encontrarnos en fases más precoces de la enfermedad podemos detectar alteraciones menos evidentes que en el adulto. Son signos sugestivos de distrofias retinianas la presencia de alteraciones pigmentarias periféricas como espículas óseas, acúmulos pigmentados granulares o zonas de atrofia con puntos

blancos en EPR similares a la retinitis punctata albescens. Ante esos hallazgos deberemos complementar el estudio con Campo Visual, OCT y sobre todo ERG e interrogar por una posible reducción de la visión nocturna. La maculopatía en ojo de buey es sugestiva de distrofia de conos o enfermedad de Stargardt (Figura 2). Algunos patrones funduscópicos son muy característicos como el fundus flavimaculatus de la enfermedad de Stargardt no siempre presente al debut en la infancia y de aparición progresiva (fig. 4) o el fundus albipunctatus que aparece en la Ceguera Nocturna Estacionaria Congénita o en algunas mutaciones del REP 65 o RLBP1. En relación con las vitreoretinopatías: Los velos vítreos y la retinosquisis son sugestivos de Retinosquisis ligado al cromosoma X; los pliegues retinianos asociados a retina periférica avascular y exudación sugieren una Vitreo-Retinopatía Exudativa Familiar (VREF) (fig. 3).

6. Tratamiento y seguimiento: En todo niño con una DHR se recomienda una evaluación sistémica al debut por su pediatra o genetista, a no ser que esté comprobada que presenta una mutación no sindrómica. Actualmente el estudio genético de estas enfermedades es fundamental, para un correcto diagnóstico y consejo genético, así como para poder acceder a más información sobre los ensayos clínicos en desarrollo y terapias en curso. La terapia génica para amaurosis congénita de Leber con mutaciones bialélicas del REP 65 ya está disponible en la Unión Europea (9). Están en marcha ensayos clínicos con terapia génica en coroideremia (mutación gen CHM), acromatopsia (mutaciones CNGA3, CNGB3) y para algunas mutaciones concretas de Retinosis Pigmentaria entre otras distrofias de retina (consultar www.clinicaltrials.gov).

BIBLIOGRAFÍA

1. Nikolopoulos TP, Lioumi D, Stamataki S, O'Donoghue GM. Evidence-based overview of ophthalmic disorders in deaf children: a literature update. *Otol Neurotol*. 2006 Feb;27(2 Suppl 1): S1-24, discussion S20. doi: 10.1097/01.mao.0000185150.69704.18. PMID: 16452831.
2. Al-Ani RM, Mohsin TM, Hassan ZM, Al-Dulaimy HI. Importance of ophthalmological examination in children with congenital sensorineural hearing loss. *Saudi Med J*. 2009 Sep;30(9):1197-201. PMID: 19750267.
3. Flores-Guevara R, Renault F, Loundon N, Marlin S, Pelosse B, Momtchilova M, Auzoux-Chev e M, Vermeresch AI, Richard P. Usher syndrome type 1: early detection of electroretinographic changes. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009 Nov;13(6):505-7. doi: 10.1016/j.ejpn.2008.10.002. Epub 2008 Nov 9. PMID: 19006676.
4. Malm E, Ponjavic V, M oller C, Kimberling WJ, Stone ES, Andr asson S. Alteration of rod and cone function in children with Usher syndrome. *Eur J Ophthalmol*. 2011 Jan-Feb;21(1):30-8. doi: 10.5301/ejo.2010.5433. PMID: 20544672.
5. Iannaccone A, Vingolo EM, Rispoli E, De Propriis G, Tanzilli P, Pannarale MR. Electroretinographic alterations in the Laurence-Moon-Bardet-Biedl phenotype. *Acta Ophthalmol Scand*. 1996 Feb;74(1):8-13. doi: 10.1111/j.1600-0420.1996.tb00673.x. PMID: 8689489.
6. Taylor and Hoyt's *Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. Fifth Edition. SR Lambert, CJ Lyons. Elsevier 2017.
7. den Hollander AI, Roepman R, Koenekoop RK, Cremers FP. Leber congenital amaurosis: genes, proteins and disease mechanisms. *Prog Retin Eye Res*. 2008 Jul;27(4):391-419. doi: 10.1016/j.preteyeres.2008.05.003. Epub 2008 Jun 1. PMID: 18632300.

8. Oftalmología Pediátrica y Estrabismo. American Academy of Ophthalmology, BCSC 2008.
9. German Society of Ophthalmology (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, DOG); German Retina Society E. V. (Retinologische Gesellschaft e. V., RG); Professional Association of German Ophthalmologists (Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V., BVA). Statement of the DOG, the RG, and the BVA on the therapeutic use of voretigene neparvovec (Luxturna™) in ophthalmology. English version. *Ophthalmologie* 2020 Jan; 117 (Suppl 1):16-24. doi: 10.1007/s00347-019-0906-2. PMID: 31089806 DOI: 10.1007/s00347-019-0906-2.
10. Thiadens AA, Somervuo V, van den Born LJ, Roosing S, van Schooneveld MJ, Kuijpers RW, van Moll-Ramirez N, Cremers FP, Hoyng CB, Klaver CC. Progressive loss of cones in achromatopsia: an imaging study using spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Nov;51(11):5952-7. doi: 10.1167/iovs.10-5680. Epub 2010 Jun 23. PMID: 20574029.