

## RETINA

### 4. Distrofias hereditarias de la retina y coroides

#### 4.1

### Enfermedades hereditarias extensas de la retina: retinosis pigmentosa, distrofia progresiva de conos y bastones y distrofia de conos y bastones

Enrique Rodríguez de la Rúa Franch

Jefe de Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.



SOCIEDAD ESPAÑOLA  
DE OFTALMOLOGÍA

## OBJETIVOS DEL CAPÍTULO

- Reconocer los síntomas y signos de las enfermedades hereditarias extensas de la retina más prevalentes.
- Identificar los principales síndromes asociados a retinosis pigmentosa.
- Conocer la secuencia diagnóstica más aconsejable en cada entidad.

## RETINOSIS PIGMENTOSA

### Introducción

La retinosis pigmentosa (RP) es un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios de la retina en los que se produce una degeneración progresiva de los fotorreceptores. En todas las formas de RP, la mutación genética se expresa exclusivamente en los bastones, pero en las fases finales de la enfermedad los conos también degeneran (1), por lo que suele producirse un daño visual muy severo y a menudo ceguera.

Es una enfermedad muy heterogénea. Son muchos los genes causales de la enfermedad, muchas las mutaciones conocidas y también existe una gran variabilidad clínica (2). Además, existe un importante solapamiento con otras enfermedades en lo que respecta a los genes causales y al fenotipo (2), por lo que su diagnóstico puede ser difícil.

La RP es la enfermedad hereditaria de la retina más frecuente y su prevalencia es de aproximadamente 1:4000 personas, por lo que se estima que afecta a 1, 5 millones de personas en el mundo (3). Aunque en la mayoría de los casos la RP es una enfermedad exclusivamente ocular, un 20-30% de los casos se presentan en el contexto de una enfermedad sindrómica (3).

### Genética

La RP puede transmitirse mediante herencia autosómica dominante (AD), autosómica recesiva (AR), recesiva ligada a X, o algunas formas menos habituales de herencia como herencia mitocondrial o mutaciones de novo (2). En un estudio realizado en España en los años 90, el 12% de los casos mostraron herencia AD, el 39% AR y el 4% recesiva ligada a X (4).

Se han relacionado casi 90 genes con la RP (3, 5) y miles de mutaciones causales en estos genes, han sido identificadas hasta el momento (2).

Los genes causales de la RP codifican proteínas importantes para la estructura y la función de la neuro- retina y el epitelio pigmentario de la retina (EPR) (2 Dayger). En concreto, se han descrito mutaciones en genes involucrados en el ciclo visual, la cascada de la fototransducción, el transporte ciliar, a la estructura de los segmentos externos de los fotorreceptores o la matriz interfotorreceptores (2 Dayger). A pesar de que en los últimos

años se ha avanzado mucho en el conocimiento de la genética de la RP, todavía hay un porcentaje significativo de casos en los que no es posible hacer el diagnóstico genético por existir muchas mutaciones que todavía son desconocidas (5).

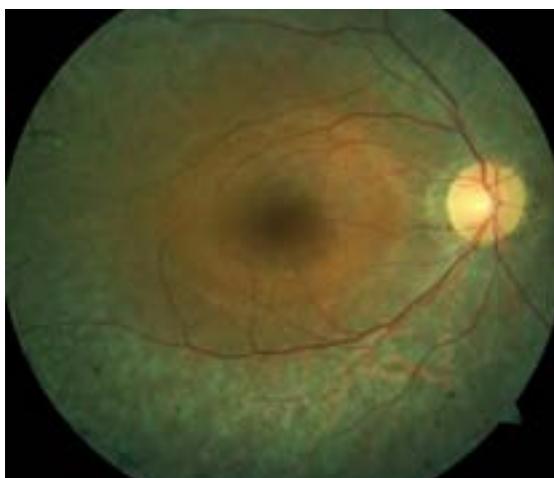
## Clínica

**Síntomas:** Como corresponde a una enfermedad en las que el daño inicial es en los bastones, la mala visión nocturna o en condiciones de baja iluminación es el síntoma de inicio. Posteriormente, es característica la contracción progresiva del campo visual que respeta la visión central. En estadios finales, cuando se afectan también los conos, el paciente empieza a sufrir un deterioro en su agudeza visual que puede evolucionar hasta la amaurosis.

La edad de aparición de los síntomas es muy variable, oscilando desde la primera infancia a la edad adulta (3). En general, los casos con herencia AD suelen ser de inicio más tardío que las formas AR. Las formas recesivas ligadas a X tienden a ser las más severas y también son de inicio precoz (3). La velocidad de progresión de los síntomas es muy variable, si bien suele ser un proceso progresivo de años o décadas de evolución.

**Signos:** los signos clásicos de la RP son la presencia de una pigmentación característica en la retina ecuatorial y periférica (pigmento en espículas óseas), atenuación vascular retiniana y palidez papilar (fig. 1).

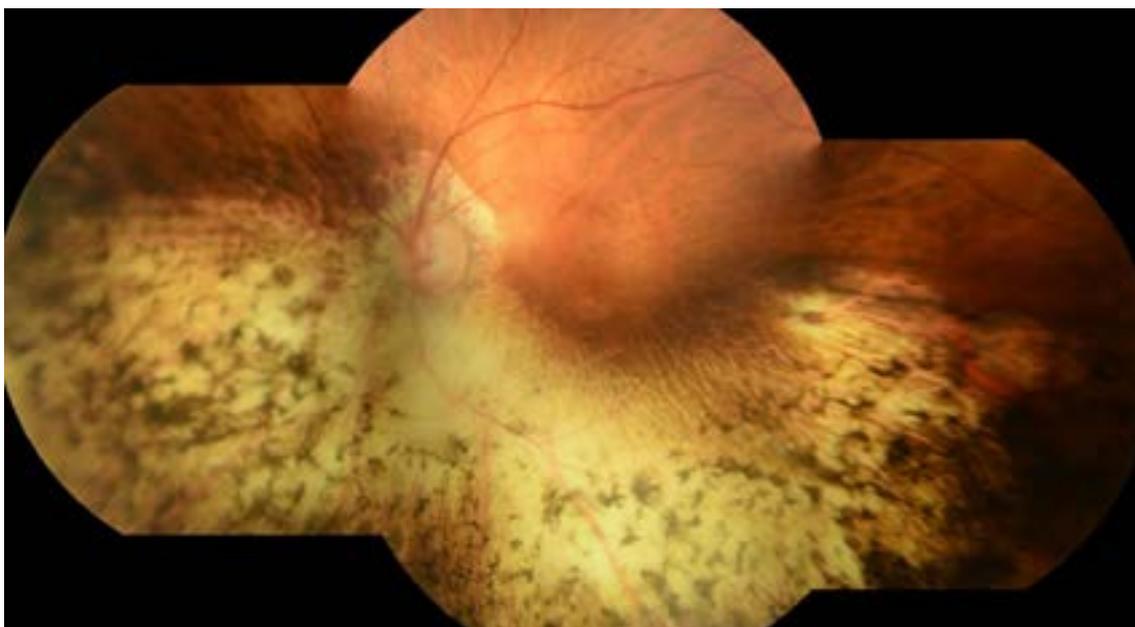
Conviene tener en cuenta que en los estadios precoces estos cambios pueden no estar presentes y el fondo de ojo puede aparecer normal o presentar hallazgos menos específicos entre los que destacan la presencia de un reflejo anómalo en la membrana limitante interna (fig. 2) y/o un granulado característico (fig. 1) a nivel del EPR (3). Otros hallazgos relativamente frecuentes son cataratas de tipo subcapsular posterior, edema macular, membranas epirretinianas, agujeros maculares, retinopatía exudativa «Coats-like» etc (3).



**Figura 1:** Aspecto del ojo derecho de un paciente con RP autosómica dominante. Se aprecia pigmento en espículas óseas, cierta palidez papilar y atenuación vascular y un granulado del EPR en retina ecuatorial muy característico de la RP.



**Figura 2:** Reflejo anómalo de la membrana limitante interna en el ojo derecho de un paciente con una RP poco evolucionada.



**Figura 3:** Imagen de fondo de ojo izquierdo de un paciente con RP en sector.

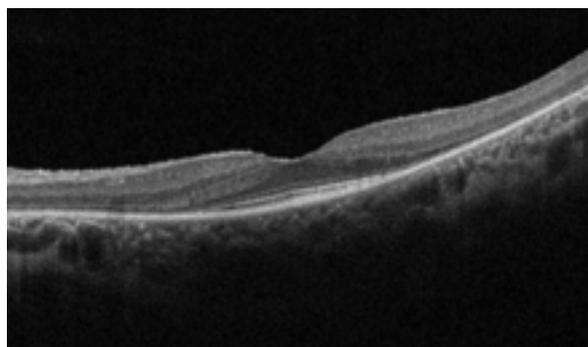
Existen formas de RP con un fenotipo diferente, como la RP en sector (fig. 3), RP unilateral, Retinitis punctata albescens entre otras.

## Diagnóstico

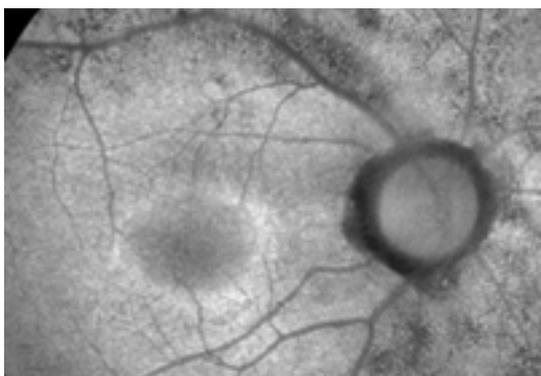
Tras la realización de una buena historia clínica, realizar el árbol genealógico y una exploración oftalmológica completa, es posible llegar al diagnóstico de la mayoría de los casos. Sin embargo, para los casos más complejos, casos incipientes en los que aún no han aparecido los signos característicos y también para determinar el grado de afectación, así como para valorar la evolución en sucesivas visitas, es recomendable realizar un estudio de imagen multimodal, una campimetría y un estudio electroretinográfico. Por último, es recomendable solicitar un estudio genético.

Las dos exploraciones de imagen con más interés en el diagnóstico de la RP son la tomografía óptica de coherencia (OCT) y la autofluorescencia (AF) (figs. 4, 5 y 6).

El electroretinograma (ERG) es de gran ayuda para confirmar el diagnóstico, esencial en la cuantificación del daño y muy útil para monitorizar la pro-

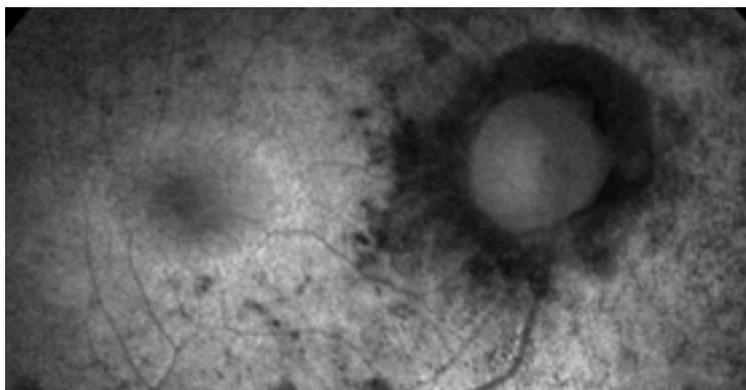


**Figura 4:** Aspecto típico de la OCT en un paciente con RP. Se aprecia una pérdida de fotoreceptores, concéntrica, respetando la zona central de la mácula. Cuando se produce el daño en las capas externas, en primer lugar, se produce pérdida de la línea de interdigitación, seguida de la línea de elipsoides y por último de la membrana limitante externa.



**Figura 5:** Imagen de AF. Se observa un halo hiperautofluorescente en ojo derecho de paciente con RP. La zona hiperautofluorescente marca el límite entre la retina central intacta y la periférica dañada.

**Figura 6:** AF en paciente con RP. Al ir avanzando el daño, el anillo hiperautofluorescente es más central y la zona de retina central indemne, más pequeña.



gresión. Las anomalías en el electroretinograma suelen preceder a los síntomas y signos (3), por lo que es muy importante para el diagnóstico precoz. La curva de adaptación a la oscuridad está alterada característicamente en la RP. Además, el ERG de campo completo muestra reducción predominantemente en la respuesta de bastones, que en estadios avanzados se acompaña de alteración de la de los conos (3,7).

El daño campimétrico es, en general, bilateral, simétrico y progresivo. Suele empezar con escotomas en periferia media que gradualmente van progresando para formar un escotoma anular concéntrico (3).

Diagnóstico genético: El diagnóstico genético de la RP es muy complejo porque muchos genes diferentes pueden causar el mismo fenotipo, porque puede haber muchas mutaciones diferentes en cada gen, porque diferentes mutaciones en el mismo gen pueden causar diferentes enfermedades y porque la misma mutación en diferentes individuos puede causar diferencias fenotípicas (2). Pese a todo, las nuevas técnicas de secuenciación (Next Generation sequencing) y la mejora en el análisis estadístico de la enorme cantidad de datos proporcionada por los análisis de secuenciación, están proporcionando cada vez un mejor rendimiento diagnóstico. En la actualidad, se alcanza el diagnóstico molecular en aproximadamente el 70% de casos. (5,6).

## Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial es muy extenso e incluye a otras distrofias retinianas que cursan con ceguera nocturna (ceguera nocturna congénita estacionaria, Coroideremia,

Atrofia Girata...), enfermedades hereditarias que afectan primariamente a los conos (distrofias de conos y conos -bastones), distrofias maculares, Vitreoretinopatías hereditarias, enfermedades metabólicas, mitocondriales, infecciosas, toxicidad a algunos medicamentos etc (3).

Es especialmente difícil el diagnóstico con al Amaurosis Congénita de Leber (ACL) por el solapamiento de síntomas y de genes causales y en ocasiones, determinar si es una ACL o una RP de inicio muy precoz es prácticamente imposible

## RP sindrómicos

Se han descrito múltiples síndromes asociados a RP, por lo que es importante investigar la posible patología extraocular que presentan los pacientes. Por su frecuencia, hay que destacar el síndrome de Usher y el síndrome de Bardet-Biedl.

El síndrome de Usher es una combinación de sordera neurosensorial bilateral con RP. Existen 3 subtipos principales según la severidad y edad de aparición de la pérdida de audición y la presencia o ausencia de síntomas vestibulares (8).

El síndrome de Bardet- Biedl se caracteriza porque la RP se acompaña de obesidad, polidactilia, hipogonadismo y en ocasiones de fallo renal.

## Tratamiento

- **Terapia génica:** Son varios los medicamentos de terapia génica que se encuentran en avanzadas fases de investigación, pero el único que ha recibido la aprobación para su uso en Estados Unidos y varios países europeos es el Voretigene Neparvovec-rzyl (Luxturna®). Se administra mediante inyección subretiniana y está indicada exclusivamente en pacientes con mutación bialélica en RPE65 (ver capítulo de tratamiento) (9).
- **Implantes retinianos electrónicos:** El implante epiretiniano Argus II (con certificación CE y aprobación de la FDA) y el subretiniano e Alpha AMS (con certificación CE), han mostrado modestas mejoras visuales en pacientes con daño muy avanzado por RP (3). Aunque su uso es muy restringido, estos resultados han levantado expectativas sobre futuros desarrollos de esta tecnología.
- **Tratamiento de complicaciones:** Existe un desarrollo precoz de cataratas en muchos pacientes con RP, por lo que la cirugía de cataratas puede proporcionar una mejoría visual en muchos casos. La indicación quirúrgica debe ser individualizada y la cirugía y el postoperatorio tienen una mayor tasa de complicaciones que en otros pacientes. Sin embargo, una mayoría de pacientes obtiene beneficio (10).  
El edema macular asociado a RP ha sido tratado con diversos fármacos sin que exista una evidencia clara a favor de ninguna pauta. El tratamiento con acetazolamida es el que goza de un mayor grado de consenso, aunque un alto porcentaje de

pacientes no son respondedores y no hay una pauta concreta para su dosificación. Algunos artículos han demostrado respuesta al uso de implantes intravítreos de dexametasona, pero el nivel de evidencia para su uso es muy bajo (3).

Aunque existe cierta controversia, no hay suficientes evidencias para aconsejar la toma de suplementos nutricionales, vitaminas o antioxidantes (3,11,12).

Los pacientes con RP también pueden beneficiarse de rehabilitación visual y de apoyo psicológico.

## DISTROFIA PROGRESIVA DE CONOS Y DISTROFIA DE CONOS Y BASTONES

La distrofia progresiva de conos (PCD) y la distrofia de conos y bastones (CORD) se producen por un daño primario en los conos, de origen genético, y a menudo se produce un deterioro secundario de los bastones a lo largo de su evolución (más precozmente en CORD).

En ambas entidades se produce un deterioro progresivo de la visión, lo cual las distingue de las formas estacionarias que serán revisadas en otro capítulo.

### Epidemiología

Son enfermedades muy raras y su incidencia se ha estimado en 1 de cada 20.000-100.000 habitantes (13).

### Genética

Se han detectado mutaciones en 32 genes (hasta el momento) que pueden causar PCD o CORD. Los genes involucrados en estas entidades codifican, predominantemente, proteínas relacionadas directamente con la estructura de los fotorreceptores o la cascada de la fototransducción (13). Como es habitual en las enfermedades hereditarias de la retina, existe un gran solapamiento de genes entre estas dos entidades y también con otras como la RP, la Amaurosis congénita de Leber, la enfermedad de Stargardt etc (2,3,13). Con los medios actuales, es posible detectar la mutación causal en aproximadamente el 56% de los casos de PCD y CORD, de los cuales el 43,2% tienen herencia AR, 12,2% AD y 0,9% recesiva ligada a X (13).

### Signos y síntomas

Los síntomas iniciales son la pérdida de visión central, la alteración de la visión de los colores y es muy habitual una fotofobia intensa. La CORD, además, presenta dificultad

en la visión nocturna y alteración progresiva del campo visual desde las fases iniciales de la enfermedad (13,14). Es común que en fases tardías estos síntomas de alteración de los bastones acaben produciéndose también en PCD (7,13).

La edad de inicio de los síntomas es muy variable, aunque en la mayoría de los casos suele manifestarse en las primeras décadas de la vida (13). La presencia de nistagmos en COD y CORD es poco frecuente (13).

El hallazgo más habitual en el fondo de ojo es una alteración bilateral y simétrica del EPR macular que evoluciona paulatinamente hacia una atrofia. En muchos casos se acaba produciendo una característica maculopatía en ojo de buey. En la CORD se evidencian además alteraciones del EPR periférico y finalmente espículas óseas (7,13,14). Hay que destacar, que muchos casos presentan alteración de la visión y de las pruebas electrofisiológicas antes que se evidencien lesiones en fondo de ojo (figs. 7 y 8).



**Figura 7:** Paciente de 9 años con distrofia de conos progresiva incipiente. El aspecto del fondo de ojo es prácticamente normal.



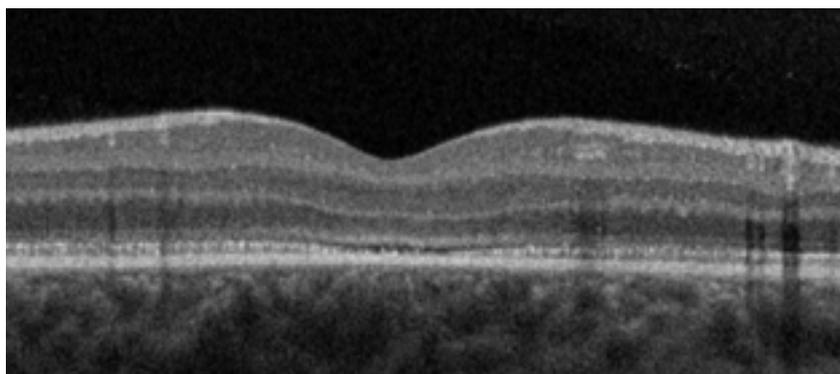
**Figura 8:** Ojo izquierdo de paciente con 25 años y con distrofia progresiva de conos. Se aprecia una maculopatía en ojo de buey.

## Diagnóstico

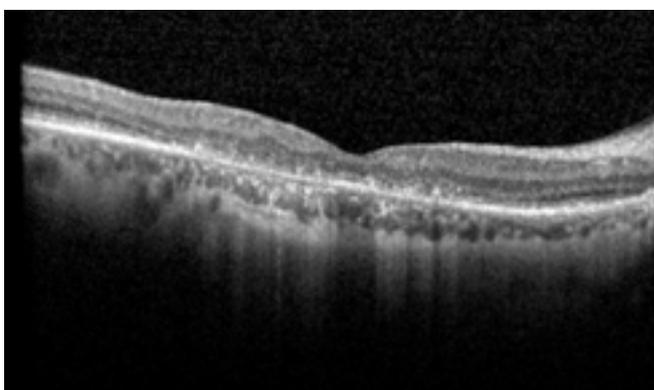
Para el diagnóstico de estas entidades es recomendable realizar un estudio de electrofisiología, un estudio de imagen multimodal y, por último, un análisis genético.

Electrofisiología: es una exploración básica para el diagnóstico precoz, ya que es habitual que se altere antes de que existan cambios evidentes en fondo de ojo y en las pruebas de imagen. En PDC las pruebas fotópicas se alteran de forma marcada desde las primeras etapas de la enfermedad, en CORD, además, hay una alteración precoz de las respuestas de bastones (7).

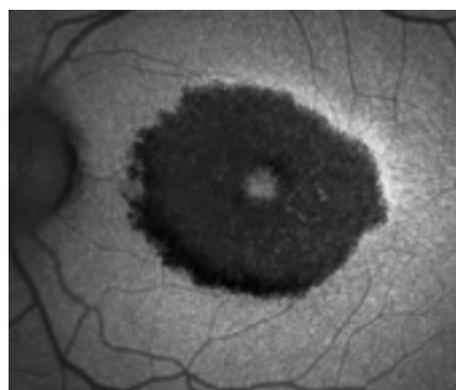
Imagen multimodal: Las figuras 9 a 11 muestran los cambios característicos en OCT y Autofluorescencia (AF).



**Figura 9:** Imagen de cavitación foveal en OCT de ojo derecho de un paciente con una PCD incipiente. Este es un signo muy característico, aunque no patognomónico, de esta entidad. Se aprecia una imagen ópticamente vacía y una pérdida de continuidad de las líneas de los fotorreceptores en el área foveal.



**Figura 10:** Aspecto de la OCT de un caso evolucionado de PCD. Se observa un área de atrofia en fovea con pérdida central de capas de fotorreceptores.



**Figura 11:** Los hallazgos en AF en las distrofias progresivas de conos son variables y se han descrito patrones diferentes según el gen afectado. La maculopatía en ojo de buey, como la de este paciente, es una de las formas de presentación más habituales.

## Tratamiento

No existe ningún tratamiento para mejorar la evolución estas enfermedades. Es importante asegurar una correcta refracción y, en muchos casos, los pacientes con fotofobia pueden beneficiarse de la utilización de filtros (13).

## AMAUROSIS CONGÉNITA DE LEBER

Se denomina Amaurosis Congénita de Leber (ACL) a un grupo de trastornos hereditarios de la retina de inicio muy precoz, con un daño visual muy severo y que es progresivo (15).

## Epidemiología

La ACL es muy rara, supone aproximadamente el 5% de las distrofias retinianas y afecta a 1de cada 33.000-81.000 nacidos vivos (16).

## Genética

Se han descrito mutaciones en 25 genes. Estos genes se expresan predominantemente en la retina y en el EPR. Codifican proteínas importantes para la fototransducción, el ciclo visual, la estructura y mantenimiento de los fotorreceptores etc. (16). El modo de herencia de la ACL es AR. Los genes afectados con más frecuencia son GUCY2D (10-20% de los casos), CEP290 (15-20%), CRB1 (10%) y RPE 65 (5-10%) (16).

## Signos y síntomas

La pérdida de visión es congénita o se inicia muy precozmente. Los niños afectados presentan nistagmus y tienen tendencia a apretarse los ojos (signo oculo-digital). La agudeza visual está muy reducida (habitualmente entre 0,05 y contar dedos).

El fondo de ojo puede ser normal o mostrar cambios inespecíficos como pigmento en periferia, atenuación vascular, palidez papilar, drusas de papila etc. (16). A lo largo de la vida suelen desarrollar lesiones indistinguibles a las de otras distrofias (15). La mayoría de los casos presentan alta hipermetropía y solo ocasionalmente son miopes (16).

La mayoría de los casos, los niños no asocian patología extraocular.

## Diagnóstico

Al tratarse de niños en los primeros años de vida, el diagnóstico se basa en la historia clínica y exploración oftalmológica, así como en la electrofisiología y el estudio genético.

El electrorretinograma está abolido o presenta unas respuestas francamente disminuidas.

Los análisis genéticos permiten detectar el 70-80% de los casos (16). La sospecha de ACL obliga a un estudio genético de forma preferente, por la posibilidad de que la causa sea una mutación en RPE65 (que tiene tratamiento).

## Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye a las causas de mala visión y nistagmus de inicio en la primera infancia y por lo tanto incluye muchas entidades. Las más importantes son la acromatopsia, ceguera nocturna congénita estacionaria, hipoplasia de nervio óptico, enfermedad de Batten, síndrome de Joubert, síndrome de Alstrom, albinismo etc (16).

## Tratamiento

Los pacientes con ACL causada por mutación en RPE65 pueden ser candidatos, siempre que exista viabilidad en las células de la retina, a tratamiento con Voretigene Neparvovec-rzyl (Luxturna®) (9). Esta posibilidad hace importante descartar esta mutación

de forma precoz en los niños sospechosos de ACL. Este tratamiento será abordado en profundidad en otro capítulo.

Las demás variedades de ACL no tienen tratamiento.

## COROIDEREMIA

La Coroideremia es una enfermedad hereditaria de la retina muy rara, que afecta progresivamente a los fotorreceptores, EPR y coroides (17).

### Epidemiología

La padecen 1 de cada 50000-100000 individuos y se hereda con un patrón de herencia recesivo ligado a X (7,17). Por lo tanto, afecta principalmente a varones. Las mujeres portadoras pueden desarrollar, en un 15% de casos aproximadamente, síntomas que generalmente son leves (18).

### Genética

La coroideremia está causada por mutaciones en el gen CHM. Se han identificado hasta el momento casi 300 mutaciones en este gen que pueden causar la enfermedad. CHM se localiza en el cromosoma X (17) y codifica la proteína REP 1. La ausencia o mal funcionamiento de REP 1 causa la progresiva degeneración de los fotorreceptores, el EPR y la coroides (19 Dimipoulos). El mecanismo exacto y el lugar donde se inicia el daño es controvertido. Algunos consideran que el daño se inicia en el EPR, mientras otros creen que son los fotorreceptores los que se dañan y que el daño del EPR y la coriocapilar es posterior (17).

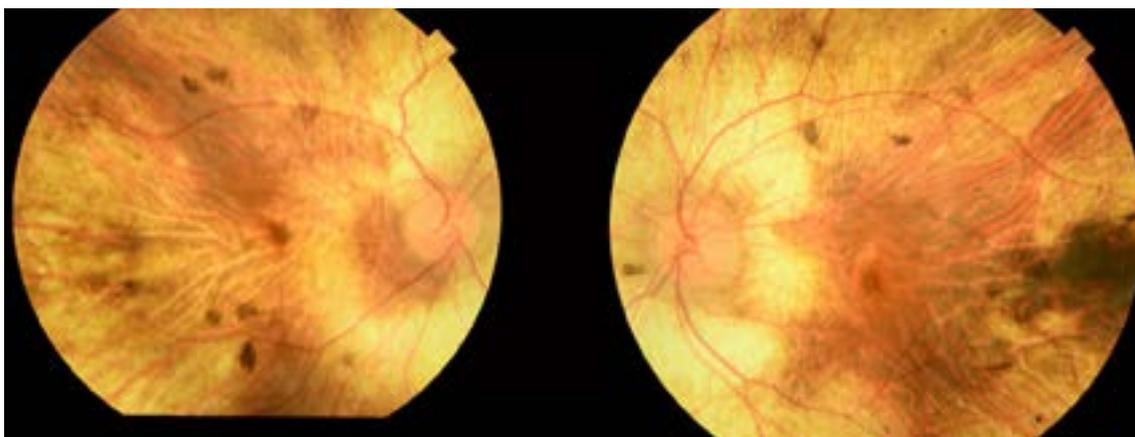
### Signos y síntomas

Los síntomas son muy parecidos a los de la RP. El primer síntoma, que suele aparecer en la primera década de la vida, es la mala visión nocturna. A lo largo de los años se produce una contracción progresiva del campo visual de forma simétrica y bilateral y a aproximadamente en la quinta o sexta década de la vida, se pierde la visión central (17).

La figura 12 muestra los hallazgos característicos en el fondo de ojo de pacientes con coroideremia.

La AF, OCT y OCT- A y la campimetría son útiles para el diagnóstico y seguimiento de los casos. Estas pruebas ponen de manifiesto la atrofia progresiva del EPR y coriocapilar.

El electroretinograma de campo completo, se altera desde las primeras etapas de la vida, siendo las respuestas de bastones las primeras en alterarse. A lo largo de la evolu-



**Figura 12:** Paciente con coroideremia. Se observa una atrofia corioretiniana bilateral que permite ver los grandes vasos coroideos. Es habitual la presencia de acúmulos de pigmento. La atrofia suele iniciarse en la zona ecuatorial y evoluciona centripétamente hacia la zona anterior de la retina y el polo posterior (17).

ción, el electroretinograma se altera de forma progresiva y este deterioro precede a la pérdida de campo y agudeza visuales (17).

La confirmación diagnóstica se obtiene con el análisis genético.

### Diagnóstico diferencial

La Coroideremia debe ser diferenciada de un buen número de cuadros que cursan con similitudes. Entre ellos destacan la RP recesiva ligada a X, el síndrome de Kears Sayre, la distrofia cristalina de Bietti, atrofia girata etc. (17).

### Tratamiento

A pesar del avanzado estado de la investigación clínica de terapia génica para la coroideremia (20), hasta el momento esta enfermedad no tiene tratamiento aprobado.

### RESUMEN

- La mala visión nocturna es el síntoma prínceps en la RP.
- Ante un paciente con RP, debe excluirse la presencia de un cuadro sindrómico.
- La PCD y la CORD se presentan con una pérdida de agudeza visual, mala visión de los colores y fotofobia.
- Ante la sospecha de una distrofia de conos, se debe realizar un electroretinograma.

- En niños con mala visión congénita o de inicio en el primer año de vida, con nistagmus se debe descartar una ACL.
- Siempre que se sospeche una ACL es obligatorio un estudio genético preferente por descartar o confirmar una mutación tratable (en RPE65).

## LECTURAS RECOMENDADAS

- Verbakel SK, van Huet RAC, Boon CJF, den Hollander AI, Collin RWJ, Klaver CCW, Hoyng CB, Roepman R, Klevering BJ. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res.* 2018 sep; 66:157-186.
- 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](http://www.serv.es).
- Gill JS, Georgiou M, Kalitzeos A, et al. Progressive cone and cone-rod dystrophies: clinical features, molecular genetics and prospects for therapy. *Br J Ophthalmol* 2019; 103: 711-720.
- Kumaran N, Moore AT, Weleber RG, et al. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: clinical features, molecular genetics and therapeutic interventions *Br J Ophthalmol* 2017; 101: 1147-1154.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Narayan DS, Wood JP, Chidlow G, Casson RJ. A review of the mechanisms of cone degeneration in retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalmol.* 2016; 94: 748–754.
2. Dayger SP, Sullivan LS, Bowne SJ. Genes and mutations causing retinitis pigmentosa. *Clin Genet.* 2013 August; 84(2): doi:10.1111/cge.12203.
3. Verbakel SK, van Huet RAC, Boon CJF, den Hollander AI, Collin RWJ, Klaver CCW, Hoyng CB, Roepman R, Klevering BJ. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res.* 2018 Sep; 66: 157-186.
4. Ayuso, C. et al. Retinitis pigmentosa in Spain. The Spanish Multicentric and Multidisciplinary Group for Research into Retinitis Pigmentosa. *Clin Genet* 48, 120-122 (1995).
5. González-Del Pozo M, Fernández-Suárez E, Martín-Sánchez M, Bravo-Gil N, Méndez-Vidal C, Rodríguez-de la Rúa E, Borrego S, Antiñolo G. Unmasking Retinitis Pigmentosa complex cases by a whole genome sequencing algorithm based on open-access tools: hidden recessive inheritance and potential oligogenic variants. *J Transl Med.* 2020 feb 12; 18(1): 73.
6. Gao XR. Genetics and Genomics of Eye Disease. *Advancing to Precision Medicine.* London. Elsevier Inc. 2019.
7. 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](http://www.serv.es).
8. Toms M. Usher syndrome: clinical features, molecular genetics and advancing therapeutics. *Ther Adv Ophthalmol* 2020, Vol. 12: 1-19.
9. Russell S et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390: 849-60.
10. De Rojas J et al. Evaluating Structural Progression of Retinitis Pigmentosa After Cataract Surgery. *American J Ophthalmol* 2017; 180: 117-123.
11. Brito- García N et al. Effectiveness and safety of nutritional supplements in the treatment of hereditary retinal dystrophies: a systematic review. *Eye* 2017; 31: 273-285.
12. Rayapuyi S et al. Vitamin A and fish oils for retinitis pigmentosa. *Cochrane Systematic Review - Intervention Version* published: 19 December 2013.

13. Gill JS, Georgiou M, Kalitzeos A, et al. Progressive cone and cone-rod dystrophies: clinical features, molecular genetics and prospects for therapy. *Br J Ophthalmol* 2019; 103: 711-720.
14. Hamel CP. Cone rod dystrophies. *Orphanet J Rare Dis.* 2007 Feb 1; 2: 7.
15. Cideciyan AV, Jacobson SG. Leber congenital amaurosis (LCA): potential for improvement of vision. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*2019; 60: 1680-1695.
16. Kumaran N, Moore AT, Weleber RG, et al. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: clinical features, molecular genetics and therapeutic interventions *Br J Ophthalmol* 2017; 101: 1147-1154.
17. Mitsios A et al. Choroideremia: from genetic and clinical phenotyping to gene therapy and future treatments. *Therapeutic Advances in Ophthalmology* 2018; 1-18.
18. Jauregui R et al. Spectrum of Disease Severity and Phenotype in Choroideremia Carriers. *Am J Ophthalmol.* 2019 November; 207: 77-86.
19. Dimopoulos I et al. Choroideremia. *Curr Opin Ophthalmol* 2017, 28: 410-415.
20. Kapetanovic J et al. Molecular Therapies for Choroideremia. *Genes* 2019, 10, 738; doi:10.3390/genes10100738.

## PREGUNTA TIPO TEST

(pulse en la flecha para comprobar las respuestas)

**1. Ante un niño de 9 años con agudeza visual de 0,2 en ambos ojos, fotofobia intensa, sin nistagmus y con un aspecto de fondo de ojo aparentemente normal y una imagen de cavitación foveal en la OCT de ambas máculas ¿Cuál de las siguientes opciones diagnósticas le parece más probable?**

- a) Retinosis pigmentosa.
- b) Distrofia progresiva de conos.
- c) Enfermedad de Best.
- d) Amaurosis congénita de Leber.
- e) Retinosquiasis juvenil ligada a X.

La distrofia progresiva de conos es una enfermedad muy rara, de origen genético y que suele cursar con una mala visión central, alteración en la visión cromática, que se acompaña con frecuencia de una intensa fotofobia. El fondo de ojo puede mostrar pocos hallazgos en los primeros años de la evolución, aunque acaba desarrollando una atrofia macular bilateral y simétrica o una característica imagen en maculopatía en ojo de buey. La presencia de cavitación foveal en la OCT es frecuente y muy característica, aunque no patognomónica.

Gill Js et al. Progressive cone and cone-rod dystrophies: clinical features, molecular genetics and prospects for therapy. Br J Ophthalmol. 2019 Jan 24; 103(5): 711-20.

**2. ¿Qué tipo de herencia presenta la coroideremia?**

- a) Autosómica dominante.
- b) Puede ser autosómica dominante, recesiva, ligada a X o mitocondrial.
- c) Recesiva ligada a X.
- d) Autosómica recesiva.
- e) Mitocondrial.

Dimopoulos I et al. Choroideremia. Curr Opin Ophthalmol. 2017 Sep; 28(5): 410-415.

**3. Señale a la respuesta falsa respecto al síndrome de Usher.**

- a) Presenta retinosis pigmentosa asociada a hipoacusia neurosensorial.
- b) Su modo de herencia es autosómico dominante.
- c) Es la forma sindrómica más frecuente de retinosis pigmentosa.
- d) Existen varios tipos según la edad de aparición de los síntomas auditivos y la presencia o ausencia de síntomas vestibulares.
- e) Puede producirse por mutaciones en diferentes genes.

La forma de herencia es autosómica recesiva.

French L et al. A Review of Gene, Drug and Cell-Based Therapies for Usher Syndrome. Front Cell Neurosci. 2020; 14: 183.

**4. Respecto a la retinosis pigmentosa, es cierto que:**

- a) No existen casos unilaterales.
- b) Se han descrito mutaciones causales exclusivamente en 9 genes.
- c) En las fases finales, se produce afectación de conos.
- d) Puede asociarse a diversos síndromes.
- e) El síntoma de inicio es la mala visión central.

La Retinosis pigmentosa es una enfermedad de origen genético que afecta inicialmente a los bastones, por lo que la ceguera nocturna es el síntoma inicial. En las fases finales hay un deterioro de la visión central por daño en los conos. Se han descrito, hasta el momento, mutaciones en más de 80 genes. La Retinosis puede presentarse de forma independiente, aunque en aproximadamente un 20% de los casos forma parte de un síndrome. La presentación es típicamente bilateral y simétrica, pero se han descrito casos unilaterales.

Verbakel SK et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa. Prog Retin Eye Res. 2018 Sep; 66: 157-186.