

## RETINA

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

#### 4.4

### Diagnóstico de la patología hereditaria

Cristina Irigoyen Laborra



## OBJETIVOS

- Conocer el proceso diagnóstico de la patología hereditaria retiniana.
- Importancia de la electrofisiología y diagnóstico genético.
- Descartar patología hereditaria con tratamiento específico.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las distrofias hereditarias de retina (DHR) puede ser un proceso complejo (fig. 3). Son enfermedades heterogéneas tanto clínica como genéticamente y tanto en los estadios precoces como finales de la enfermedad los cuadros clínicos se pueden solapar. Es importante un diagnóstico clínico correcto y una confirmación genética, para poder dar un consejo genético y pronóstico a los pacientes, así como una posibilidad para participar en ensayos clínicos o beneficiarse de la terapia génica disponible.

El oftalmólogo que trata de identificar a un paciente afectado de DHR basa el diagnóstico clínico en la anamnesis, en la exploración oftalmológica y en el estudio electrofisiológico. Tras el diagnóstico de presunción clínica se aconseja realizar el diagnóstico molecular o genético y una vez obtenido el diagnóstico genético (su rentabilidad diagnóstica depende del tipo de patología hereditaria de la retina) podemos confirmar el diagnóstico clínico y dar un correcto consejo genético.

### Diagnóstico Clínico

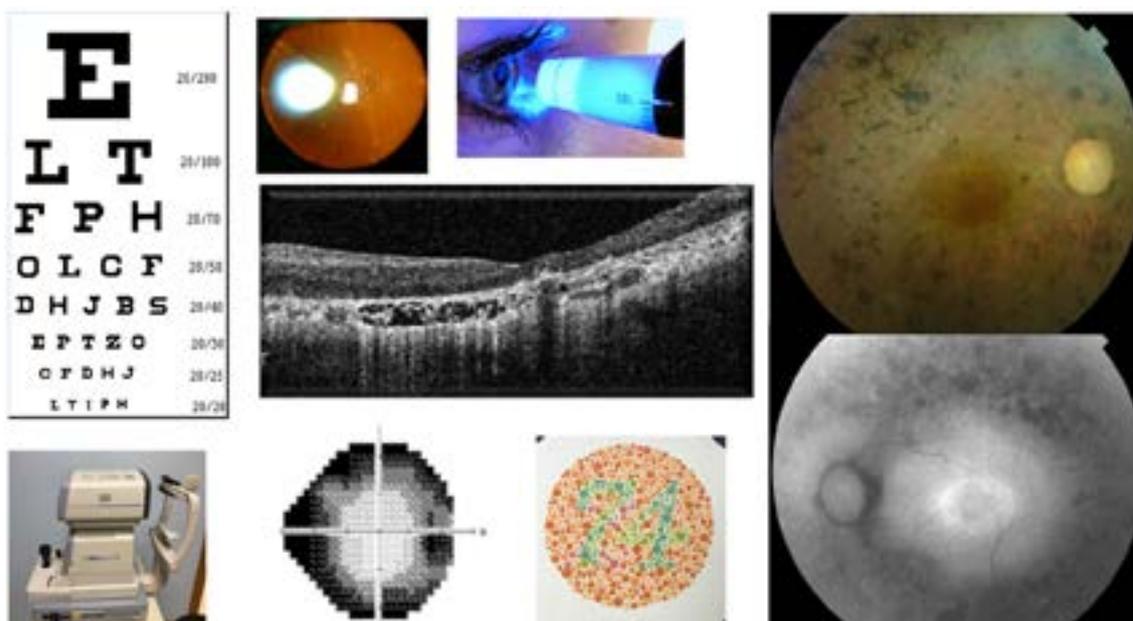
#### *Anamnesis*

El estudio se centrará en los siguientes aspectos: sintomatología y edad de comienzo, árbol genealógico y antecedentes personales y familiares. Descartar formas sindrómicas, siendo el síndrome de Usher (Retinosis Pigmentaria (RP) y sordera) y el síndrome de Bardet Biedl (DHR asociada a retraso mental, obesidad, hipogenitalismo, polidactilia y nefropatía) los más frecuentes.

#### *Exploración oftalmológica* (fig. 1)

Son varios los parámetros que se estudian a través de la exploración oftalmológica:

- Agudeza visual y estado refractivo. La agudeza visual varía entre visión de unidad y no percepción de luz o amaurosis. En general, en las formas ligadas al cromosoma X se suele afectar la agudeza visual en la primera década, en las formas recesivas algo más tarde y en las dominantes no se deteriora hasta la edad adulta. Las



**Figura 1:** Exploración oftalmológica en DHR: Agudeza visual, lámpara de hendidura y oftalmoscopia, tonometría, test de colores, campo visual, OCT, autofluorescencia y retinografía.

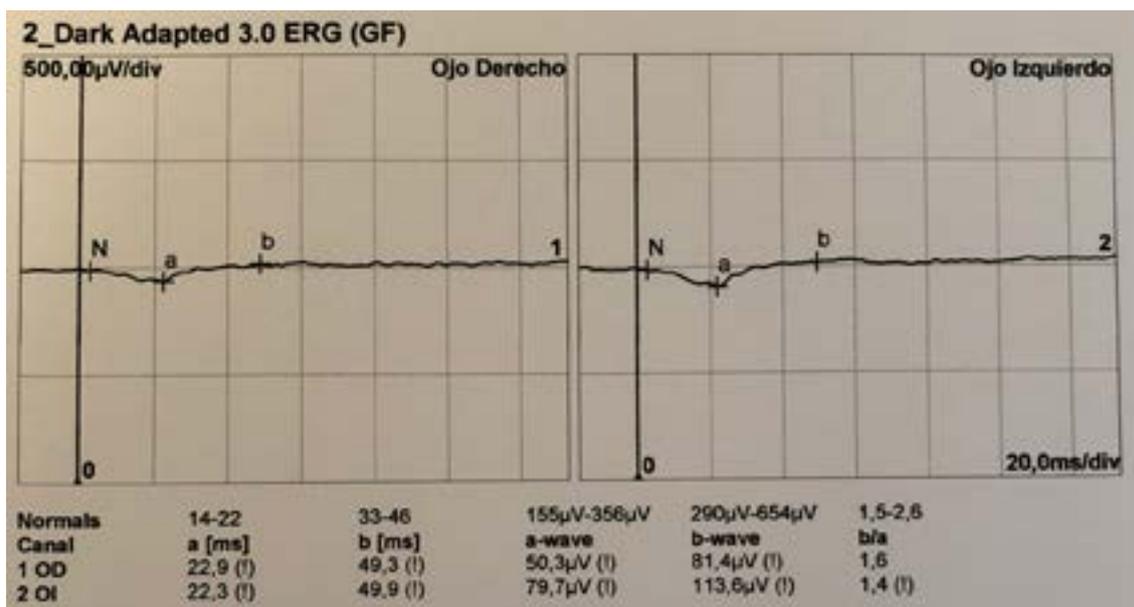
causas más frecuentes de la disfunción visual son: la afectación de los conos, las maculopatías o las cataratas.

- Segmento anterior. El hallazgo más frecuente en la RP y otras DHR es la catarata subcapsular posterior con una incidencia en pacientes con RP del 40 al 70% según el patrón hereditario.
- Presión intraocular. Algunos autores encuentran una mayor incidencia de glaucoma en estos pacientes.
- Oftalmoscopia. Buscar signos clínicos de DHR como la triada clásica de la RP (pigmentación en espículas óseas, atenuación arteriolar y palidez papilar) o la atrofia macular en «bronce batido» y moteado blanco-amarillo en forma de cola de pez (flecks) que pueden presentarse únicamente en la mácula central o extenderse más allá de las arcadas vasculares en el caso de la enfermedad de Stargardt.
- Tomografía de Coherencia Óptica (OCT). La OCT nos permite de una manera rápida e inocua evaluar las diferentes capas de la retina, además de haber demostrado ser una prueba reproducible para el diagnóstico de las DHR. Mediante la OCT de análisis macular, se puede observar la presencia de una disminución en el espesor retiniano, quistes maculares y edema de mácula, además de tracciones vítreas o membranas epirretinianas que pueden aparecer en estos pacientes. Diversos estudios han correlacionado las alteraciones encontradas en la OCT (integridad de la capa de elipsoides, espesor foveal central, etc.) de los pacientes con la agudeza visual. La OCT es, por lo tanto, una prueba que nos ayuda en el diagnóstico de la enfermedad, monitorización y valoración de la respuesta a los tratamientos que se están probando en ensayos clínicos tanto en modelos animales como en pacientes.

- Autofluorescencia (AF). Se han descrito diferentes patrones de autofluorescencia en las DHR. Aunque el ERG sigue siendo el gold estándar para el diagnóstico de las DHR, la autofluorescencia y la OCT son pruebas más accesibles en la consulta y permiten diferenciar diferentes tipos de DHR, incluso en estadios precoces de la enfermedad. En la enfermedad de Stargardt se aprecian lesiones hiper e hipoautofluorescentes en la mácula y media periferia e hipoautofluorescencia macular. Se ha visto que más de la mitad de los pacientes con RP presentan una imagen en «anillo» parafoveal, que representa la separación entre la retina funcional y disfuncional. La autofluorescencia de fondo puede ser un marcador más sensible para la patología retiniana que la funduscopia o retinografía sola en la RP de inicio tardío, ya que los cambios en la AF en media periferia y el anillo hiperautofluorescente aparecen antes que los cambios objetivables en el fondo de ojo. Así, el uso precoz de imágenes de autofluorescencia de fondo en la evaluación de pacientes con lesiones sutiles de retina y quejas de pérdida de campo visual periférico puede ser una estrategia rentable y eficaz para el diagnóstico precoz.
- Angiografía (AGF). La angiografía al ser una exploración invasiva está siendo sustituida por la autofluorescencia. En la enfermedad de Stargardt la angiografía con fluoresceína revela una coroides oscura característica («silencio coroideo») en aproximadamente el 85% de los afectados.
- Campimetría (CV). Las distrofias que afectan principalmente a los bastones como en la RP, presentarán escotomas anulares concéntricos desde la periferia hacia el centro. En las distrofias que afectan principalmente a los conos se afectará el CV central. La realización de CV periódicos es necesaria para comprobar la progresión y para aspectos medicolegales relativos a la incapacidad visual de estos pacientes.
- Test de colores. Diferentes DHR presentan alteración en el test de colores como, por ejemplo, la acromatopsia congénita, la enfermedad de Stargardt y estadios avanzado de RP.

### **Estudio electrofisiológico**

Las pruebas electrofisiológicas se empiezan a alterar en etapas preclínicas de muchas DHR. El electrorretinograma (ERG) es una prueba necesaria y fundamental para el diagnóstico de muchas DHE (es el gold estándar y la primera prueba en afectarse en la RP, incluso en ausencia de clínica). El ERG-flash es la prueba neurofisiológica de mayor valor diagnóstico ante la sospecha de RP. Característicamente se observa una reducción de la amplitud de la respuesta y una latencia aumentada, inicialmente en condiciones escotópicas, que va empeorando conforme avanza el proceso (fig. 2). Para el diagnóstico de la enfermedad de Best y otra patología que afecta al EPR como las distrofias en patrón se utiliza el electrooculograma, se valora el índice de Arden, que actualmente se denomina amplitud del potencial con luz y oscuridad LP/DT; en la enfermedad de Best



**Figura 2:** Electrorretinograma (ERG) adaptado a la oscuridad en paciente con Retinosis Pigmentaria avanzada. Tanto la amplitud como la latencia de las ondas a y b se ven alteradas, obteniendo casi un «ERG plano».

este índice es  $<1,5$ . En la retinosquiasis juvenil ligada al X es característico el ERG negativo (ratio ondas b/a  $<1,0$ ). Para ampliar los conocimientos en electrofisiología ver lectura recomendada.

### Exploración sistémica

En las formas sindrómicas de DHR se deriva para estudio sistémico a las especialidades correspondientes o a las unidades de enfermedades raras existentes en los hospitales. Para la consulta de las formas sindrómicas existe un catálogo online de enfermedades genéticas: OMIM.org (Online Mendelian Inheritance in Man).

### Diagnóstico genético

Tras una primera evaluación clínica ante la sospecha de una DHR, la especificidad diagnóstica de la evaluación oftalmológica puede mejorar con un detallado estudio molecular. Hoy en día se utilizan técnicas de next generation sequencing (NGS) que han mejorado la rentabilidad del diagnóstico genético.

El diagnóstico genético es de gran importancia para la confirmación diagnóstica, establecer un pronóstico individualizado y poder transmitir un adecuado consejo genético. Así, por ejemplo, es importante conocer la etiología de la enfermedad genética en parejas portadoras, ya que esto les podría permitir en un futuro establecer estrategias en reproducción como el diagnóstico genético preimplantacional (DGP).

## Diagnóstico Diferencial

Para el diagnóstico diferencial es clave la asimetría de la afectación, la historia clínica en busca de causas secundarias como toxicidad farmacológica o infecciones y la ausencia de antecedentes familiares, aunque pueden existir casos esporádicos sin antecedentes familiares.

Una vez realizado el diagnóstico, deberíamos también descartar formas de RP sindrómicas que se pueden beneficiar de tratamiento dietético específico:

- Abetalipoproteinemia (Enfermedad de Bassen-Kornzweig).
- Enfermedad de Refsum (Déficit de ácido fitánico oxidasa).
- Déficit familiar de vitamina E (Déficit de proteína transportadora de  $\alpha$ -tocoferol).

## MENSAJES CLAVE A RECORDAR (fig. 3)

- Las DHR son clínicamente y genéticamente heterogéneas.
- Entre las exploraciones oftalmológicas para el diagnóstico clínico son importantes en las DHR entre otras la OCT y autofluorescencia.
- Recordar los patrones típicos electrofisiológicos de algunas DHR: ERG escotópico atenuado en RP, LP/DP  $<1,5$  en la enfermedad de Best y ERG negativo en la retinosis ligada al X.
- Tras el diagnóstico clínico de presunción se recomienda realizar el diagnóstico genético que confirmará el diagnóstico.
- Existen ciertas DHR que se pueden beneficiar de tratamiento específico como son la abetalipoproteinemia, la enfermedad de Refsum y el déficit familiar de vitamina E.

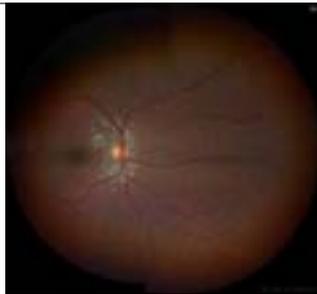


Figura 3: Proceso diagnóstico y manejo de las distrofias hereditarias de retina.

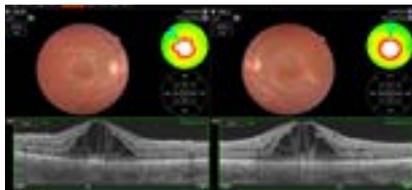
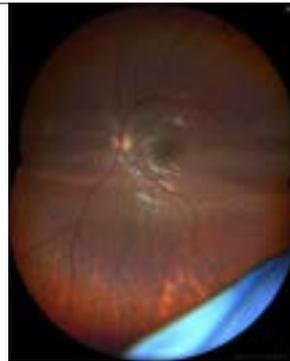
## CASO CLÍNICO

## Caso clínico

- MC: ♀ de 13 años con edema macular quístico bilateral derivada a la unidad de DHR de oftalmólogo especialista en uveítis tras descartar uveítis  
Disminución de AV de 2 meses de evolución. No nictalopia.
- AP: SI
- AF: No consanguinidad, no AF, 1 hermano 12 años asintomático.
- EXPL OFT
  - AVccOD: 0,6  
OI: 0,6
  - BMC AO: no catarata SCP, no tyndall
  - PIO AO: 15/14mmHg
  - FO AO: EMQ, papila, vasculatura y periferia sin alteraciones. No anomalías pigmentarias, no vitritis
  - CV AO: normal



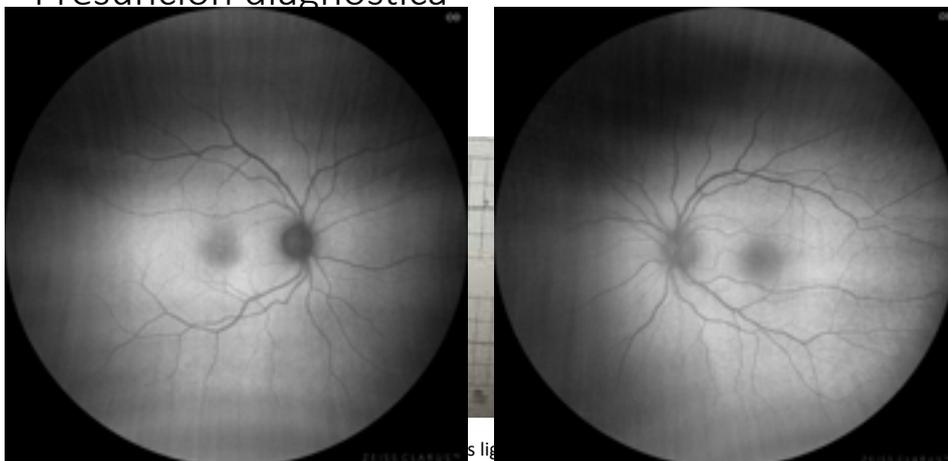
Retinografía campo amplio



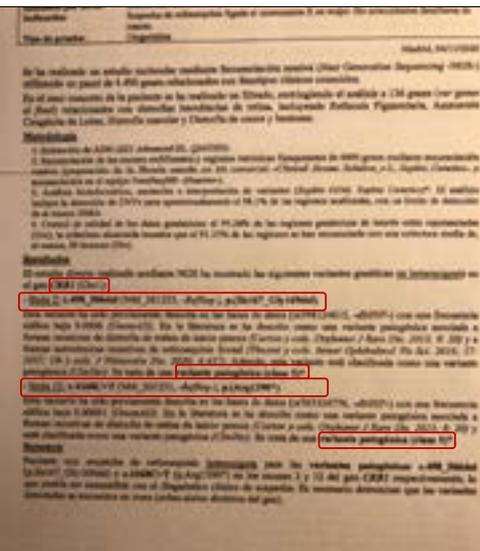
Swept Source-OCT

Autofluo: hipoautofluo en área de edema macular, resto normal

## Presunción diagnóstica



Genética

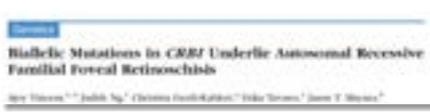


Genética  
confirma el  
diagnóstico

**Diagnóstico:**  
Retinosquisis foveal autosómica recesiva

**Genética:** heterocigoto compuesto para las variantes patogénicas del gen CRB1:

- p.Ile167\_Gly169del
- p.Arg1390\*



¿Qué prueba complementaria nos puede confirmar el diagnóstico?

- ERG
- Autofluo
- Genética
- Todas las anteriores



## BIBLIOGRAFÍA

1. Fahim A. Retinitis pigmentosa: recent advances and future directions in diagnosis and management. *Curr Opin Pediatr.* 2018 Dec; 30(6): 725-733.
2. Gill JS, Georgiou M, Kalitzeos A, Moore AT, Michaelides M. Progressive cone and cone-rod dystrophies: clinical features, molecular genetics and prospects for therapy. *Br J Ophthalmol.* 2019 Jan 24; 103(5): 711-20.
3. Branham K, Yashar BM. Providing comprehensive genetic-based ophthalmic care. *Clin Genet.* 2013 Aug; 84(2): 183-9.
4. Morad Y, Sutherland J, DaSilva L, Ulster A, Shik J, Gallie B, Héon E, Levin AV. Ocular Genetics Program: multidisciplinary care of patients with ocular genetic eye disease. *Can J Ophthalmol* 2007 Oct; 42(5): 734-8.
5. Irigoyen C. Estudio epidemiológico clínico y molecular de la Retinosis Pigmentaria en Gipuzkoa. Tesis doctoral. 2018-01-26. <http://hdl.handle.net/10810/27356>.
6. Irigoyen C. Unidades especializadas: diagnóstico y manejo de las distrofias hereditarias de retina. Distrofias hereditarias de retina: un nuevo paradigma. *Macula on, Revista del Club Español de la Macula.* Octubre 2020. ISSN: 2660-8707.
7. Marmor MF AG, Arden G, Berson E, Birch DG, Boughman JA et al. Retinitis Pigmentosa: A Symposium on Terminology and Methods of Examination. *Ophthalmology* 1983; 90(2): 126-31.
8. Fishman GA, Anderson RJ, Lourenco P. Prevalence of posterior subcapsular lens opacities in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 1985; 69(4): 263-6.
9. Peng T, Wu L, Zhou W. Retinitis pigmentosa associated with glaucoma--clinical analysis. *Yan Ke Xue Bao* 1990; 6(1-2): 17-9.
10. Gartner S, Schlossman A. Retinitis pigmentosa associated with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1949; 32(10): 1337-50.
11. Ko YC, Liu CJ, Hwang DK, Chen TJ, Liu CJ. Increased risk of acute angle closure in retinitis pigmentosa: a population-based case-control study. *PLoS One* 2014; 9(9): e107660.
12. Garcia-Martin E, Pinilla I, Sancho E, et al. Optical coherence tomography in retinitis pigmentosa: reproducibility and capacity to detect macular and retinal nerve fiber layer thickness alterations. *Retina* 2012; 32(8): 1581-91.
13. Mitamura Y, Mitamura-Aizawa S, Nagasawa T, Katome T, Eguchi H, Naito T. Diagnostic imaging in patients with retinitis pigmentosa. *J Med Invest* 2012; 59(1-2): 1-11.

14. Chen RW, Greenberg JP, Lazow MA, et al. Autofluorescence imaging and spectral-domain optical coherence tomography in incomplete congenital stationary night blindness and comparison with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 2012; 153(1): 143-54 e2.
15. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet* 2006; 368(9549): 1795-809.
16. Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Rosner B, Berson EL. The relationship between visual field size and electroretinogram amplitude in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37(8): 1693-8.
17. Yahalom C, Macarov M, Lazer-Derbeko G, Altarescu G, Imbar T, Hyman JH, Eldar-Geva T, Blumenfeld A. Preimplantation genetic diagnosis as a strategy to prevent having a child born with an heritable eye disease. *Ophthalmic Genet* 2018 Aug; 39(4): 450-456.
18. Gouras P, Carr RE, Gunkel RD. Retinitis pigmentosa in abetalipoproteinemia: Effects of vitamin A. *Invest Ophthalmol* 1971; 10(10): 784-93.
19. Sperling MA, Hiles DA, Kennerdell JS. Electroretinographic responses following vitamin A therapy in A-beta-lipoproteinemia. *Am J Ophthalmol* 1972; 73(3): 342-51.
20. Bishara S, Merin S, Cooper M, Azizi E, Delpre G, Deckelbaum RJ. Combined vitamin A and E therapy prevents retinal electrophysiological deterioration in abetalipoproteinaemia. *Br J Ophthalmol* 1982; 66(12): 767-70.
21. Hungerbuhler JP, Meier C, Rousselle L, Quadri P, Bogousslavsky J. Refsum's disease: management by diet and plasmapheresis. *Eur Neurol* 1985; 24(3): 153-9.
22. Yokota T, Shiojiri T, Gotoda T, et al. Friedreich-like ataxia with retinitis pigmentosa caused by the His-101Gln mutation of the alpha-tocopherol transfer protein gene. *Ann Neurol* 1997; 41(6): 826-32.
23. Lee TJ, Hwang JC, Chen RW, et al. The role of fundus autofluorescence in late-onset retinitis pigmentosa (LORP) diagnosis. *Ophthalmic Genet* 2014; 35(3): 170-9.

### Lecturas recomendadas

- Levin AV, Zanolli M, Capasso JE. *The Wills Eye Handbook of Ocular Genetics*. Thieme, Dec 2017. ISBN 9781626232938.
- ISCEV guide to visual electrodiagnostic procedures. Robson AG, Nilsson J, Li S, Jalali S, Fulton AB, Tormene AP, Holder GE, Brodie SE. *Doc Ophthalmol*. 2018 Feb; 136(1): 1-26. doi: 10.1007/s10633-017-9621-y. Epub 2018 Feb 3.

## PREGUNTA TIPO TEST

(pulse en la flecha para comprobar las respuestas)

### 1. Respecto al diagnóstico de la patología hereditaria retiniana:

- a) La autofluorescencia es una prueba invasiva y no suele ser necesaria.
- b) La electrofisiología es importante para el diagnóstico de las distrofias hereditarias retinianas.
- c) La genética en las distrofias hereditarias retinianas tiene alta rentabilidad diagnóstica y consigue el diagnóstico en el 100% de los casos.
- d) El diagnóstico genético preimplantacional no está disponible en las distrofias hereditarias retinianas.
- e) El campo visual muestra una reducción concéntrica en la retinosis pigmentaria.

### 2. Respecto a la electrofisiología ocular en la patología hereditaria de la retina:

- a) Se trata de una prueba rápida que no requiere dilatación pupilar.
- b) El ERG negativo se puede encontrar en la retinosquiasis ligada al cromosoma X.
- c) El índice de arden o amplitud del potencial con luz y oscuridad LP/DT es  $>$  de 1,5 en la enfermedad de Best.
- d) El ERG fotópico se altera antes que el escotópico en la retinosis pigmentaria.
- e) El ERG puede estar alterado en fases iniciales de algunas distrofias hereditarias retinianas incluso en ausencia de clínica.