



## ¿Cuáles son las enfermedades minoritarias relacionadas con la visión?

Las enfermedades minoritarias son poco frecuentes, pero numerosas: se estima que hay cerca de 7.000. Algunas de ellas, relacionadas con la visión. El Institut de la Màcula, coincidiendo con La Marató de TV3 de este año dedicada a las enfermedades minoritarias, ha preparado una campaña de sensibilización y concienciación para hacer visibles todas estas patologías.

Las enfermedades minoritarias (también denominadas raras o poco frecuentes) se definen como aquellas que afectan a 1 o menos de cada 2.000 personas. En conjunto hay cerca de 7.000 tipos de patologías consideradas minoritarias, muchas sin tratamiento. La investigación es la única estrategia para desarrollar terapias para estas personas.

Algunas de estas patologías están relacionadas con la visión. Coincidiendo con La Marató de TV3 que este año está dedicada a las enfermedades minoritarias, el Institut de la Màcula ha iniciado una campaña de sensibilización y concienciación para hacerlas visibles: la enfermedad de Stargardt, la retinosis pigmentaria, la coroideremia, la amaurosis congénita de Leber, la retinosquisis ligada a X, la atrofia Gyrate, la fundus albipunctatus, la distrofia macula viteliforme de Best, el síndrome de Usher y la distrofia de conos son algunos ejemplos.

A continuación, encontraréis más información sobre cada una de éstas:

### Enfermedad de Stargardt

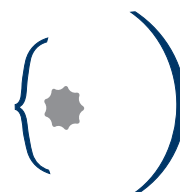
La enfermedad de Stargardt (OMIM 248200) es la distrofia macular más frecuente. La mayoría de casos se heredan de manera autosómica recesiva. La disminución de visión que comporta esta enfermedad afecta habitualmente personas jóvenes, con una incidencia sobre todo en adolescentes y adultos jóvenes menores de 20 años (1:10.000). La enfermedad de Stargardt y el fundus flavimaculatus son dos presentaciones clínicas de la misma enfermedad. A nivel histológico, se produce un cúmulo de material tipo lipofusina en las células del epitelio pigmentario de la retina para la mutación del gen *ABCA4*. Esta mutación se transmite cuando los dos progenitores también poseen la malformación de este gen.

La enfermedad de Stargardt provoca una visión desenfocada y sin nitidez, que dificulta reconocer rostros y formas, y leer tanto de cerca como de lejos y que al final induce a confundir colores de matices cercanos (por ejemplo, negro y azul marino). También causa dificultad para adaptarse a la penumbra. Aunque no provoca ceguera absoluta, las personas que la sufren pueden perder agudeza visual hasta llegar a la ceguera legal.

Actualmente, no existe ningún tratamiento para esta patología, pero la investigación en este campo continúa siendo muy activa. Existen centros en Europa y Estados Unidos que están participando en diferentes ensayos clínicos con el objetivo de encontrar una terapia efectiva para los pacientes afectados de Stargardt. Estas investigaciones incluyen tanto un acercamiento farmacológico, como terapias génicas y con células madre.

Los principales tratamientos farmacológicos se dividen en dos grandes grupos: los moduladores del ciclo visual y los inhibidores del complemento. El Institut de la Màcula, en estrecha colaboración con la Barcelona Macula Foundation (BMF), es el único centro en España que está participando en el ensayo clínico que tiene como objetivo probar la eficacia y seguridad de Zimura® (IVERIC bio; estudio en fase 2b, multicéntrico: OPH2005) en pacientes con Stargardt.

En colaboración con



INSTITUT  
DE LA MÀCULA  
Innovating Eye Care

## Retinosis pigmentaria

La retinosis pigmentaria (RP) es una enfermedad ocular de carácter degenerativo y hereditario que provoca una disminución grave de la capacidad visual y que, en muchos casos, acaba en ceguera. Con una afectación de 1:4.000, en España el número de afectados supera los 15.000 y se estima que 60.000 personas son portadoras de los genes defectuosos y responsables de la enfermedad y, por lo tanto, posibles transmisores de ésta. La aparición de la enfermedad afecta generalmente personas jóvenes y los primeros síntomas son la dificultad de adaptación a la oscuridad y una pérdida progresiva del campo visual.

La retinosis pigmentaria describe un grupo de enfermedades hereditarias de la retina que se caracterizan por una pérdida progresiva de los fotorreceptores (apoptosis), sobre todo los de tipo bastón, y del epitelio pigmentario de la retina, debido a mutaciones de proteínas y enzimas específicas de la misma. El componente hereditario está presente en la mitad de los casos de RP y el pronóstico, así como su progresión, puede estar relacionada con esta herencia.

Actualmente no se dispone de ningún tratamiento eficaz para combatir la retinosis pigmentaria. La identificación del gen responsable de la enfermedad es un aspecto fundamental del manejo clínico del paciente con RP para la terapia génica. Esto permite no solo la confirmación del diagnóstico, sino también establecer la correlación genotipo/fenotipo, ofrecer un pronóstico más acurado y, en el futuro cercano, indicar un tipo de tratamiento u otro.

En la actualidad, investigadores de la Barcelona Macula Foundation han iniciado el proyecto DRUG4SIGHT financiado por La Caixa con el IBE (Instituto de Bioingeniería de Catalunya) y otras entidades de ámbito estatal para desarrollar nuevos fármacos en pacientes con degeneraciones de la retina. El paradigma de este proyecto es completamente diferente de las otras aproximaciones terapéuticas. Aquí se pretende descubrir y caracterizar una serie de fármacos que puedan estimular proteínas aún presentes en la retina degenerada y hacer actuar las células remanentes no degeneradas como fotorreceptores, células sensibles a la luz. Los resultados preliminares son prometedores, pero se deberá confirmar en modelos animales con un sistema visual más parecido al ser humano.

## Coroideremia

La coroideremia (OMIM 300390) es una enfermedad recesiva causada por mutaciones al gen *CHM*, localizado en el cromosoma Xq21.2. La mutación provoca la falta de una proteína, el Rab escort protein 1 (REP1), que se cree que está involucrada en el tráfico intracelular y/o la función de los bastones. Afecta típicamente a hombres (1:50.000) y las mujeres son portadoras.

La enfermedad provoca una pérdida de la coriocapilar (la capa de capilares más intensos de la coroides), el epitelio pigmentario de la retina y los fotorreceptores (fundamentalmente los bastones). Se inicia en la media periferia y progresa de manera centripeta hacia la mácula, con unos márgenes entre retina afectada y sana característicamente bien definidos. Los síntomas se inician habitualmente en la juventud. Los pacientes notan una pérdida del campo visual y empeoramiento de la visión nocturna que progresan hacia la disminución de la visión central de manera similar a la que se observa en pacientes con retinosis pigmentaria (RP).

A pesar de que no tiene tratamiento, la coroideremia es una de las enfermedades hereditarias en las que hay más estudios intervencionales registrados (15 en [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), accedido el 3 de diciembre de 2019). Debido a que es una enfermedad monogénica, causada por alteraciones en un solo gen, el tratamiento mediante terapia génica en el que se reemplaza en gen afectado por uno que funciona con normalidad se está probando con resultados prometedores. Hay ensayos en muchos países, incluyendo un ensayo clínico en fase III en los EE.U. y Europa, el estudio STAR.

## Amaurosis congénita de Leber

La amaurosis congénita de Leber (ACL) es una enfermedad habitualmente autosómica recesiva presente en el momento de nacer o poco después. Se han descrito muchas mutaciones en genes diferentes como responsables de su desarrollo. Se estima que tiene una prevalencia de 1:40.000 y se puede asociar a otras alteraciones sistémicas (retraso del desarrollo, disfunción renal, etc.).

La ACL se caracteriza por una degeneración retiniana, en la que un fondo del ojo aparentemente normal progresa hacia alteraciones pigmentarias generalizadas, atenuación vascular, atrofia retiniana y del nervio óptico. La visión está severamente afectada, y los recién nacidos pueden manifestar nistagmus (movimiento oscilatorio de los ojos), fotofobia (sensibilidad anormal a la luz) o estrabismo (mal alineamiento de los ejes visuales).

En la mayoría de los casos no hay tratamiento, aunque se pueden direccionar algunas condiciones asociadas a la enfermedad (alta hipermetropía, cataratas, etc.). Aún así, un 10% de los casos de ACL se deben a mutaciones en el gen *RPE65* (ACL tipo 2, OMIM 180069), y en estos casos se puede utilizar Luxturna® (voretigene neparvovec, de Spark Therapeutics), una terapia génica basada en el reemplazo del gen defectuoso para un gen funcional que mostró buenos resultados visuales. En enero de 2018 obtuvo la aprobación por parte de la FDA (Food and Drug Administration) americana, y en abril de 2019 por la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). La aprobación de este fármaco ha sido un hito, al ser la primera terapia génica en oftalmología aprobada por una agencia reguladora.

## Retinosquiasis ligada a X

La retinosquiasis ligada a X (OMIM 312700) es un trastorno ocular bilateral que aparece durante la infancia, causado por mutaciones en el gen *RS1* localizado al cromosoma Xp22.13. Como su nombre indica, se transmite ligada al cromosoma X. Afecta solo a los hombres (1/5.000-1/25.000) pero las mujeres son portadoras y tienen un 50% de posibilidades de transmitir la mutación a sus hijos.

El gen mutado en la retinosquiasis ligada a X (*RS1*) codifica para la retinosquiasina, una proteína adhesiva que participa en la integridad estructural y funcional de la retina. Así, el fondo del ojo se caracteriza por la presencia de quistes en la zona fóvea de la retina y estriaciones radiales. Los afectados presentan disminución de la visión central y dificultades en la lectura. La pérdida se estabiliza durante la juventud para volver a disminuir hacia los 50-60 años.

Aunque no hay tratamiento aprobado para la enfermedad, hoy en día hay activos dos ensayos clínicos ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) consultado el 3 de

En colaboración con



INSTITUT  
DE LA MÀCULA  
Innovating Eye Care

diciembre de 2019) para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de un tratamiento con terapia génica.

Algunas de las complicaciones secundarias a esta enfermedad son el desprendimiento de retina (5-22%) y la hemorragia vítrea (4-40%). Es por esto que, a pesar de no haber tratamiento actualmente, se recomienda la revisión periódica para prevenir o tratar de forma inmediata cualquier complicación.

### Atrofia Gyrate

La atrofia Gyrate (OMIM 258870) es una enfermedad rara causada por mutaciones en el gen que codifica la ornitina aminotransferasa *OAT*(10q26). La actividad deficiente de esta enzima produce hiperornitinemia, pero se desconoce aún el mecanismo por el cual conduce a la atrofia coriorretiniana. Es de herencia autosómica recesiva y su prevalencia es desconocida (se estima 1/50.000). La edad de aparición es variable (1 mes-44 años).

Los primeros síntomas son ceguera nocturna y reducción del campo visual producidos por múltiples áreas circulares de atrofia coriorretiniana en la periferia. Con el paso de los años, las áreas atroficas aumentan de tamaño convergiendo hacia la mácula y resultando en una pérdida de visión central. Los pacientes pueden presentar asociada una miopía con marcado astigmatismo, catarata subcapsular posterior de inicio primerizo y edema macular quístico.

Se ha descrito en diversos estudios que una dieta restringida en arginina (precursora de la ornitina) o una dieta baja en proteínas puede reducir el nivel sérico de ornitina, retrasando así la progresión de la atrofia coriorretiniana y de la pérdida visual. Por este motivo es especialmente importante tener presente esta enfermedad, ya que la intervención dietética puede retrasar su progresión. Aunque se han llevado a cabo algunos ensayos clínicos con terapia génica, actualmente no hay ninguno activo ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) consultado el 3 de diciembre de 2019).

### Fundus Albipunctatus

El fundus albipunctatus (OMIM: 136880) es una distrofia retiniana que debuta en la infancia. Esta patología es hereditaria, puede ser autosómica dominante o recesiva y su prevalencia desconocida. La forma autosómica dominante se produce por una mutación en el gen *PRPH2* y la forma recesiva se asocia a una mutación en el gen *RDH5*.

El gen *RDH5* está involucrado en el ciclo visual. Este gen es el encargado de proporcionar las instrucciones a la enzima 11-cis retinol deshidrogenasa 5, que juega un papel importante en la codificación de la luz en señales eléctricas. Por lo tanto, las mutaciones en este gen provocarán un déficit en la función que realiza la enzima 11-cis retinol deshidrogenasa 5, alterando el ciclo visual y, en consecuencia, la visión, sobre todo, en condiciones de baja iluminación.

A nivel ocular, el fundus albipunctatus se caracteriza por la aparición de numerosas lesiones retinianas pequeñas, redondeadas y de color blanco-amarillento que se distribuyen sobre todo en media periferia, sin afectación macular.

Los pacientes afectados con esta enfermedad presentan una ceguera nocturna no progresiva (con tiempos prolongados de adaptación de luz a

oscuridad), de modo que es importante diferenciarlos de otras entidades progresivas con síntomas parecidos como la retinosis pigmentaria. Su visión en condiciones normales de iluminación está conservada.

En la actualidad, en Estados Unidos se está llevando a cabo un estudio que se encarga de registrar en una base de datos a pacientes con enfermedades hereditarias degenerativas de la retina. La creación de estas bases de datos permitirá un mayor conocimiento de la enfermedad y su historia natural, así como aportar datos acerca de la prevalencia de la misma.

### La distrofia macular viteliforme de Best

La distrofia macular viteliforme de Best (BVMD) (OMIM 153700) es una enfermedad que debuta en la edad infantil y en la adolescencia. Esta patología presenta una prevalencia de 1 a 9 casos de cada 100.000, afecta más a hombres que a mujeres (3:1) y es hereditaria autosómica dominante.

En la mayoría de los casos, la BVMD es causada por una mutación en el gen *BEST1* (localizado en el cromosoma 11q12). Este gen es el encargado de codificar la bestrofina-1, un canal de cloro que se expresa en el epitelio pigmentario de la retina (EPR), por lo que una alteración en dicha proteína provoca la acumulación de lipofuscina a consecuencia de un intercambio iónico anómalo.

La BVMD se caracteriza por una lesión amarillenta en la mácula en forma de "yema de huevo", debida a la acumulación anómala de lipofuscina entre los fotorreceptores y el EPR. En estadios más avanzados, se produce una atrofia del EPR. Los pacientes que padecen esta enfermedad presentan, por normal general, una disminución de la agudeza visual central, metamorfopsias, protanopia y alteración del índice de Arden en el electrooculograma. Por otra parte, la visión periférica y la adaptación a la oscuridad son normales.

Con el tiempo, la BVMD, puede evolucionar en una atrofia geográfica y una de las complicaciones asociadas es la aparición de una membrana neovascular subfoveal corioidea (CNV), aunque no suele presentarse en niños.

Actualmente, los tratamientos que se llevan a cabo en pacientes con BVMD son para tratar las posibles complicaciones derivadas de la enfermedad, como es el uso de anti-VEFG en caso de que aparezca una CNV. Los estudios realizados en los últimos años, han permitido identificar los diferentes patrones de autofluorescencia (FAF) presentes en esta patología.

Por lo tanto, es importante hacer un seguimiento de la enfermedad a largo plazo, ya que las modificaciones clínicas en la FAF, permitirán un mayor conocimiento de la misma y su pronóstico en función del patrón. Por otra parte, en Estados Unidos se están realizando diferentes estudios que incluyen la terapia génica y con células madre.

### Síndrome de Usher

El síndrome de Usher (SU) es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva que se caracteriza por la asociación de la sordera neurosensorial (generalmente congénita) con la retinosis pigmentaria (RP) y la pérdida progresiva de visión. El inicio generalmente ocurre durante la infancia y tiene una prevalencia de 1-9:100.000 (en la población europea de 3-4:100.000).

En colaboración con



INSTITUT  
DE LA MÀCULA  
Innovating Eye Care



Se han identificado 3 tipos de SU basándose en las diferencias de la función auditiva y vestibular (la RP es común en los tres tipos): (a) tipo 1, en el que la pérdida de audición es congénita, profunda y no existe función vestibular; la RP no se manifiesta en el nacimiento y las mutaciones implican cinco genes (*MYO7A*, *USH1C*, *CDH23*, *PCDH15*, *USH1G*) y un locus (*USH1E*); (b) tipo 2, con una sordera congénita menos severa con función vestibular preservada, y mutaciones en los genes *USH2A*, *GPR98* y *DFNB31* y posible locus (15q); y (c) tipo 3, con inicio más tardío tanto de la sordera como de la RP, con mutaciones en *CLRN1*.

A pesar de las muchas investigaciones sobre el síndrome, actualmente carece de tratamiento. La investigación se centra en el desarrollo de terapias génicas mediante inyecciones subretinianas, implantes intraoculares de agentes neuroprotectores o los llamados "ojos biónicos". Debe tenerse en cuenta la necesidad de trabajar con un equipo multidisciplinar que también incluya otorrinolaringólogos, logopedas y psicólogos. Los implantes cocleares pueden ayudar a mantener un resto auditivo.

### Distrofia de conos

La distrofia de conos (OMIM 602093) es un grupo de enfermedades hereditarias retinianas con un patrón autosómico recesivo o dominante. Se presenta generalmente en la infancia o en los primeros años de la vida adulta y su prevalencia es desconocida, mientras que en la distrofia conjunta de conos y bastones se estima que se encuentra alrededor de 1:40.000 personas.

Los síntomas característicos son la pérdida progresiva de agudeza visual, visión del color y fotofobia (sensibilidad anormal a la luz). En el electroretinograma (ERG) están afectados sólo los conos, con preservación de bastones. En

algunos casos, en las fases avanzadas pueden verse también afectados los bastones, denominándose distrofia de conos y bastones; en estos casos el ERG muestra también afectación de los bastones. Oftalmoscópicamente, estas distrofias se caracterizan por la presencia de depósitos de pigmentos en la región macular, que puede adquirir un aspecto en "ojo de buey".

Tanto la distrofia de conos como la de conos y bastones se han asociado a mutaciones en el gen *GUCA1A* y en los cromosomas 6q, 17p y 19q. Otras enfermedades en las que hay una afectación selectiva de los conos incluyen la acromatopsia o el síndrome de incremento de los conos S. Las alteraciones en la visión del color leves son entidades distintas de la distrofia de conos.

Actualmente no existe un tratamiento que frene la evolución de esta condición y restaure la visión, pero hay estrategias dirigidas a ayudar a los pacientes a lidiar con el impacto social y psicológico de la pérdida visual. Las ayudas de baja visión (sistemas de aumento, filtros) pueden mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

### Bibliografía

1. Yannuzzi, L. A. (2016) *The retina atlas*. Elsevier.
2. Agarwal, A (2011) *Glass' Atlas of macular diseases*. Elsevier.
3. Online Mendelian Inheritance in Man (2019). Disponible en <http://www.omim.org>.
4. Clinical Trials (2019). Disponible en <http://www.clinicaltrials.org>.
5. El portal sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos (2019). Disponible en <http://www.orpha.net>.

### Autores:

Clara Abadías, Marc Biarnés, Miriam Garcia i Cristina Romero.



Más información  
93 595 01 55  
[www.institutmacula.com](http://www.institutmacula.com)



INSTITUT  
DE LA MÀCULA  
Innovating Eye Care