

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



GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LA SERV

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

Autores



Coordinadora:

Rosa M.^a Coco Martín

Unidad de Mácula y Degeneraciones Retinianas
IOBA, Universidad de Valladolid

Equipo de trabajo:

Rosa M.^a Coco Martín

Unidad de Mácula y Degeneraciones Retinianas
IOBA, Universidad de Valladolid

Rafael Navarro Alemany

Especialista en Retina del IMO
Barcelona

Patrocinado por:



Sociedad
Española de
Retina y
Vitreo

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

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

Copyright © 2009, Sociedad Española de Retina y Vitreo.

Escenarios clínicos a los que se refiere la GPC y condiciones de aplicación

Definición de situaciones en las que no es aplicable la GPC

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

La validación de esta Guía ha sido realizada por los siguientes revisores:

M.^a José Blanco

Hospital Provincial de Conxo
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago
Santiago de Compostela

David Salom

Servicio de Oftalmología
Hospital General Universitario de Valencia

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

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



La elaboración de las **GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA de la Sociedad Española de Retina y Vítreo** (en adelante GPCdeSERV), ha sido un objetivo establecido por la Junta Directiva de la Sociedad en su reunión administrativa celebrada durante su XII Congreso anual.

Entendemos por **GPCdeSERV** el conjunto de instrucciones, directrices, afirmaciones o recomendaciones, desarrolladas de forma sistemática con el objetivo de ayudar a los miembros de nuestra Sociedad y a los oftalmólogos en general, en su práctica clínica del cuidado de las enfermedades oftalmológicas que afectan a la retina y a la toma de decisiones, sobre la modalidad de asistencia sanitaria apropiada para unas circunstancias clínicas específicas. Por lo tanto, diferentes guías se irán publicando progresivamente con este objetivo a lo largo de los próximos años.

Para la elaboración de cada guía se nombra una comisión de expertos o grupo de trabajo encargada específicamente por la SERV a tal efecto, y unos revisores externos a la comisión. Las guías se basan en los mejores datos científicos publicados, interpretados y discutidos por el grupo de trabajo, obtenidos de la revisión de otros protocolos clínicos ya existentes, datos de ensayos clínicos, y de la evidencia científica disponible.

Las **GPCdeSERV** sugieren líneas de actuación en la mayoría de los pacientes, pero no pretenden establecer criterios de obligado cumplimiento, ni eximir al oftalmólogo de su responsabilidad de reflexionar ante un caso concreto y actuar según su buen criterio profesional. Además, en modo alguno, limitan o vinculan la libertad del oftalmólogo en su toma de decisiones para el tratamiento de un paciente determinado, que puede así optar por otra pauta distinta, dentro de las técnicas normales requeridas, si entiende que, según su experiencia, el resultado buscado exige otro tipo de terapia. El que dicha opción no esté contemplada en las GPCdeSERV como pauta de actuación recomendada, no puede considerarse en modo alguno como una mala praxis profesional o una vulneración de la «lex artis ad hoc».

Seguir las recomendaciones de las **GPCdeSERV** no asegura el éxito en cada paciente y en ocasiones puede ser necesario otros abordajes diagnósticos o terapéuticos que no están específicamente recomendados en estas guías. Es el oftalmólogo/retinólogo el que tiene la responsabilidad de tomar la mejor decisión en el adecuado manejo clínico-terapéutico de un paciente concreto teniendo en cuenta todas las circunstancias que le rodean y, en relación con la respuesta obtenida, continuar en una u otra línea. La adaptación de las GPCdeSERV a los distintos sistemas sanitarios puede suponer la variación de algunos de los aspectos de las mismas.

Ya que la innovación en la práctica médica es algo consustancial a la misma, la SERV considera que, dada la evolución y los avances médicos que se producen continuamente, las Guías tiene una validez que está fijada en cada una de ellas debiendo ser revisadas en el plazo señalado.

La SERV declina específicamente toda responsabilidad por lesiones, daños de cualquier clase, negligencia u otras situaciones, o por cualquier reclamación que pueda surgir por el uso de cualquier información o recomendación contenida en las GPCdeSERV. Incluso las derivadas de referencias a determinadas, técnicas, instrumentos o fármacos que no están específicamente aprobados y que se realizan con fines ilustrativos, siendo el propio médico el que tiene la responsabilidad de actuar de acuerdo con las leyes locales vigentes.





Índice de contenidos



Declaración de conflicto de intereses de los participantes _____	5
Resumen estructurado _____	5
Lista de abreviaturas _____	6
Definición de objetivos _____	7
Diagnóstico electrofisiológico _____	8
Diagnóstico diferencial de las enfermedades extensas de fotorreceptores _____	24
Distrofias maculares _____	29
Bibliografía _____	39

Declaración de conflicto de intereses de los participantes



La Dra. Coco no tiene intereses comerciales en este tema.

El Dr. Navarro no tiene intereses comerciales en este tema.

Resumen estructurado



A. Propósito de la GPC

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

B. Metodología

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



Lista de abreviaturas

ISCEV	Sociedad Internacional de Electrofisiología Clínica y Visión
EOG	Electrooculograma
ERG	Electrorretinograma
PERG	ERG en Patrón
PVE	Potenciales Visuales Evocados
MERG	ERG Multifocal
CV	Campo Visual
AV	Agudeza Visual
OCT	Tomografía de Coherencia Óptica
CAR	Retinopatía asociada al carcinoma
MAR	Retinopatía asociada al Melanoma
CRAO	Oclusión arteria central de la retina
CSNB	Ceguera Nocturna Congénita Estacionaria
RP	Retinitis pigmentosa
DB	Distrofia de Bastones
DC	Distrofia de conos
DCB	Distrofia de conos y bastones
LCA	Amaurosis congénita de Leber
MCLX	Monocromatismo de conos azules ligado a X
ADRP	Retinitis pigmentosa autosómica dominante
ARRP	Retinitis pigmentosa autosómica recesiva
XLRP	Retinitis pigmentosa ligada a X
EPR	Epitelio pigmentario de la retina
DHA	Ácido docosahexaenoico
OAT	Ornitina aminotransferasa
FF	Fundus Flavimaculatus
STDG	Enfermedad de Stargardt
DMAE	Degeneración Macular Asociada a la Edad
ABCR o bien ABCA4	<i>ATP-binding Cassette transporter gene</i> , subfamilia A, miembro 4
A-2E	N-retinilidene-N-retiniletanolamina
CACD	Distrofia Coroidea Areolar Central
periferina/RDS	Gen periferina/Retinal Degeneration Slow
AFG	Angiografía fluoresceínica
FO	Fondo de ojo

Definición de objetivos



Objetivo principal

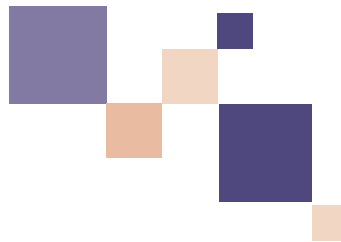
- Estandarizar el manejo de las enfermedades hereditarias de la retina más frecuentes: Retinitis pigmentosa y Distrofias maculares

Objetivos secundarios

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



Diagnóstico electrofisiológico



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

Electrooculograma (EOG)

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

nor valor del potencial de reposo en oscuridad y el máximo en la luz, lo que se conoce como **Índice de Arden** [Arden Index = (mm con luz/mm en oscuridad) x 100] cuyo valor de normalidad es mayor o igual a 170-185% (en miopes $\geq 150\%$)⁴. Es básicamente útil en la enfermedad de Best, en la que de forma casi patognómica aparece un EOG alterado con electroretinograma (ERG) normal tanto en enfermos como en portadores. En las enfermedades retinianas extensas siempre está alterado junto con el ERG.

Electrorretinograma

El ERG mide el potencial de «acción» de la retina^{5,6}. Puede registrarse poniendo un electrodo en la córnea y otro en un área de piel cercana al globo ocu-

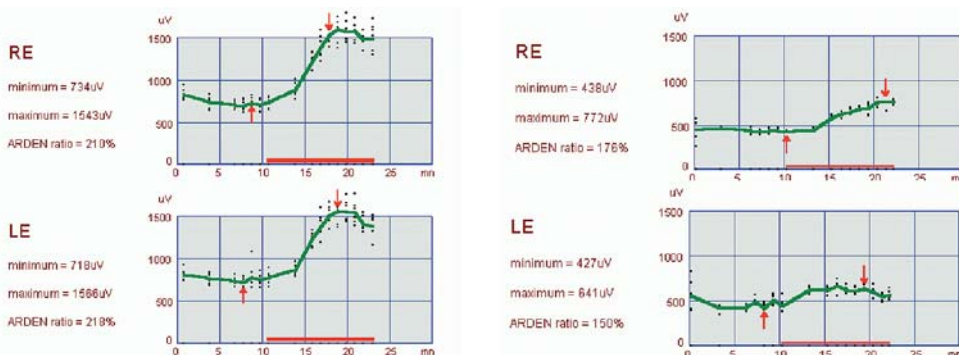


Figura 1. EOG normal a la derecha y de un Best a la izquierda.

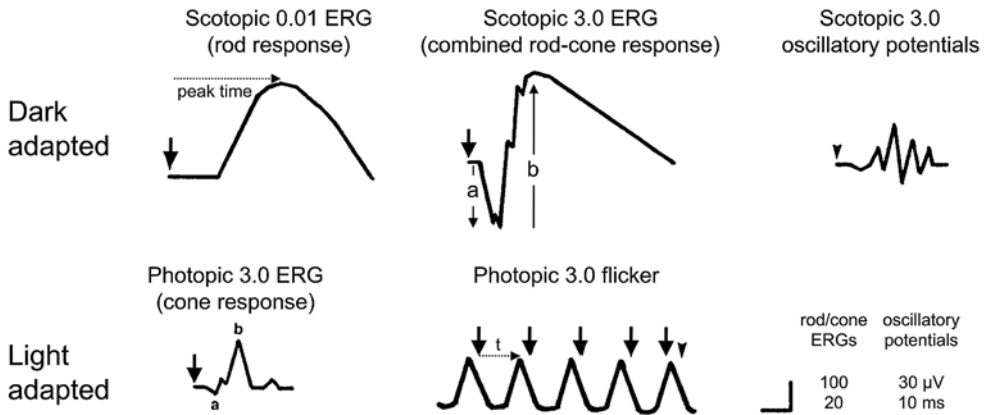


Figura 2. ERG normal.

lar⁷. Para que el ERG nos de información fiable es vital establecer una estandarización del estímulo y la luz de fondo que deberán estar perfectamente calibradas⁸. El *ERG estándar de la ISCEV* incluye las siguientes estimulaciones (luminosidad del flash en $\text{cd}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2$):

- 1) Escotópico 0,01 ERG («respuesta pura de bastones»).
- 2) Escotópico 3,0 ERG («respuesta máxima o estándar mixta de bastones y conos»).
- 3) Escotópico 3,0 dos estímulos seguidos separados 15» («potenciales oscilatorios»).
- 4) Fotópico 3,0 ERG («respuesta de conos»).
- 5) Fotópico 3,0 flicker («respuesta pura de conos»).

Se recomienda además añadir un escotópico 10,0 ó 30,0.

Interpretación del ERG

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

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

Electrorretinograma en patrón (PERG)

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

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

Por esa razón, el PERG junto con los Potenciales Visuales Evocados (PVE) es útil para realizar el diagnóstico diferencial entre enfermedad desmielinizante del nervio óptico y patología macular. Si P50 es normal y N95 está abolida lo más probable es que estemos ante una neuropatía óptica que ha producido una



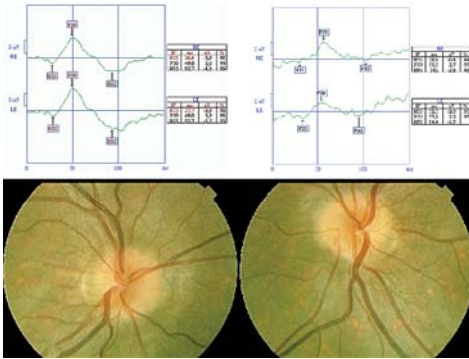


Figura 3. PERG normal a la izquierda y en medio PERG con pérdida selectiva de la onda N95 en atrofia óptica dominante (útil en el diagnóstico diferencial con una distrofia macular incipiente en el niño).

pérdida selectiva de células ganglionares. Sin embargo, si el PERG es plano con pérdida también de la P50 es más probable que se trate de un problema macular.

ERG multifocal (MERG)

El MERG proporciona una medida objetiva topográfica de la función retiniana central en un tiempo aceptable¹¹. Es útil en comorbilidad comparando con cam-

po visual (CV) pues puede permitir separar el componente retiniano. Usado por neurooftalmólogos (junto con PVE y PERG)¹². Permite diferenciar defecto orgánico de funcional. También es útil en el diagnóstico de la patología macular hereditaria o adquirida en que ERG estándar suele ser normal (junto con PERG) y en su monitorización.

Indicaciones de la electrofisiología

- Confirmar un diagnóstico que se sospechaba.
- Descartar un diagnóstico.
- Realizar un diagnóstico que no se sospechaba.
- Evaluar discrepancias entre signos y síntomas (identificar simuladores).
- Identificar portadores (ej: de Retinitis pigmentosa ligada a X o Best's carriers).
- Pronóstico sobre la conservación de la visión central usando el PERG
- En el diagnóstico diferencial tener en cuenta las enfermedades autoinmunes como la retinopatía asociada al carcinoma (CAR) o la retinopatía asociada al melanoma (MAR)^{13,14}.

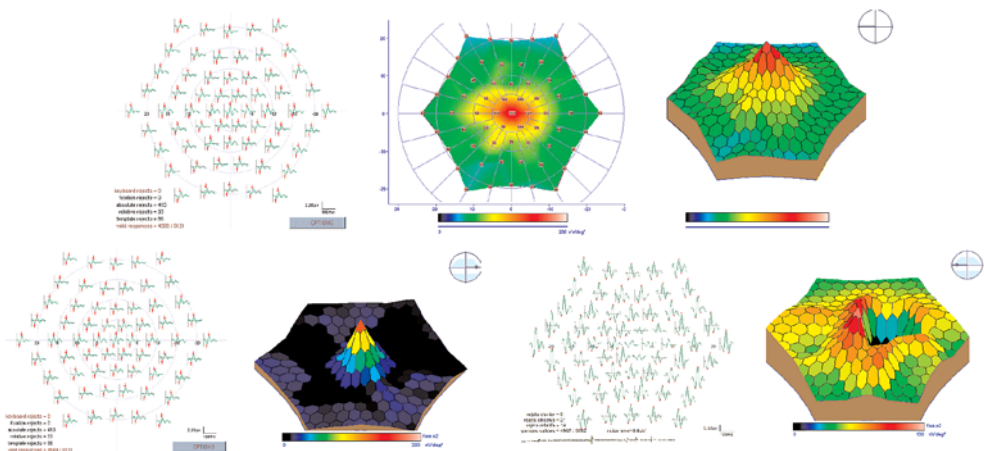


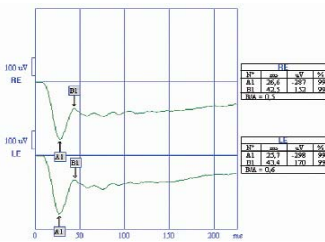
Figura 4. Arriba ERG normal (izquierda respuestas sectoriales, en medio representación en 2 dimensiones, y derecha en 3 dimensiones). Abajo a la izquierda respuestas y 2D en Retinitis pigmentaria. Abajo a la derecha respuestas sectoriales y 3D en Stargardt's).



- Diagnóstico diferencial entre enfermedad desmielinizante y problema macular.
- Caracterizar un fenotipo para un genotipo conocido (investigación)¹⁵.

Causas de ERG negativo (ausencia de la onda b)

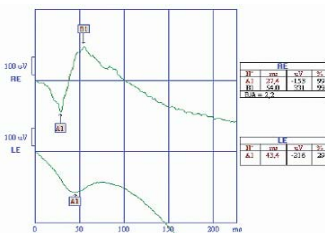
Existe ERG negativo si se observa ERG de bastones plano, y en el ERG mixto de bastones y conos se observa una onda a grande sin onda b visible. Los OP's están ausentes. Todo esto indica una afectación de la retina interna, con respuesta conservada de la capa de fotorreceptores.^{16, 17}



Ejemplo de ERG negativo.

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

- Melanoma associated retinopathy (MAR).
- Oclusión arteria central de la retina (CRAO).



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

- Ceguera nocturna congénita estacionaria (CSNB) ligada al X/Oguchi's.

- Retinosquiasis ligada a X.
- Síndrome de Goldmann Favre.
- Toxicidad por metanol.
- Toxicidad por quinina.
- Siderosis.
- Enfermedades por acúmulo de lipopigmentos como la Lipofuscinosis o la enfermedad de Batten.

Test electrodiagnósticos mínimos por enfermedad

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

Retinitis pigmentosa (= distrofia de bastones = distrofia de bastones y conos)

Definición de la enfermedad

Consiste en una distrofia de la retina externa producida por la muerte progresiva de fotorreceptores por apoptosis, que afecta fundamental e inicialmente a bastones, aunque cuando la enfermedad avanza acaba por afectar también a los conos¹⁸⁻²¹.

El término de retinitis pigmentosa se utiliza para englobar a un grupo amplio de enfermedades retinianas hereditarias genéticamente heterogéneo pero fenotípicamente muy similar, lo que significa que se origina por múltiples alteraciones genéticas distintas en un número elevado de genes diferentes, pero que conducen al mismo cuadro clínico que conocemos como RP. Estas degeneraciones retinianas progresivas comparten unas características clínicas comunes que incluyen electrorretinograma de bastones (ERG) disminuido o



Tabla 1. CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES HEREDITARIAS EXTENSAS DE LA RETINA Y LA COROIDES MÁS IMPORTANTES

1. PROGRESIVAS

- Distrofias de bastones y conos: Retinitis pigmentosa (RP); Amaurosis congénita de Leber (LCA) y RP sindrómicas (Usher y Bardet Biedl)
- Coroideremia
- Atrofia girata
- Distrofias de conos
- Distrofias de conos y bastones

2. ESTACIONARIAS

- a) Ceguera nocturna congénita estacionaria (CNCE) (ceguera nocturna como en la RP pero no progresiva)
 - CNCE con FO normal
 - CNCE con FO anormal (Fundus Albipunctatus, Oguchi's y Retina parcheada de Kandori)
- b) Disgenesias no progresivas de conos (electrofisiología similar a la distrofia de conos, pero no progresivas)
 - Anomalías pigmento conos (Tricromatismo): Deuteranomalía/Protanomalía/Tritanomalía
 - Pérdida un sistema conos (Dicromatismo): Deuteranopia/Protanopia/Tritanopia
 - Pérdida dos sistemas conos (Monocromatismos):
 - Monocromatismo de conos rojos o verdes. Ambos tienen buena visión con ceguera completa a colores.
 - Monocromatismo de conos azules ligado a X (mala visión pues sólo hay conos azules y éstos no están en la fóvea).
 - Monocromatismo de bastones = Acromatopsia congénita (hay pocos conos y los que hay son anómalos). Es autosómico recesivo y ello permite diferenciarlo del monocromatismo de conos azules con quién comparte la clínica.

ausente, ceguera nocturna, reducción concéntrica del campo visual²², migración intrarretiniana de pigmento desde la retina externa, atrofia progresiva de la retina externa, palidez del nervio óptico por gliosis, atenuación de los vasos retinianos y, eventualmente, pérdida de visión central^{23,24}.

Es la más frecuente de las enfermedades hereditarias de la retina, afectando alrededor de 1 de cada 4.000 personas de la población general. Es una enfermedad con una enorme heterogeneidad genética²⁵.

Modo de herencia

Su modo de herencia puede ser autosómico dominante (ADRP que generalmente suelen ser las menos severas), autosó-

mico recesivo (ARRP) o recesivo ligado al cromosoma X (XLRP). Las portadoras de XLRP suelen tener reflejo tapetoretiniano anómalo y tiempo implícito anormal de la onda *b* en el ERG lo que ayuda a identificar a las portadoras y por lo tanto a las familias con este tipo de herencia.

No siempre es posible hacer el diagnóstico genético molecular, es decir encontrar la mutación exacta causante de la enfermedad en cada caso. La dificultad se deriva de que no se conocen todos los genes implicados y de que además habría que mirar un número elevadísimo de genes lo que hace inviable estudiar casos esporádicos, por ejemplo. De entre las enfermedades hereditarias de la retina, se conocen 191 genes y 142 de ellos ya han sido clonados: <http://www.sph.uth.tmc.edu/Retnet/>

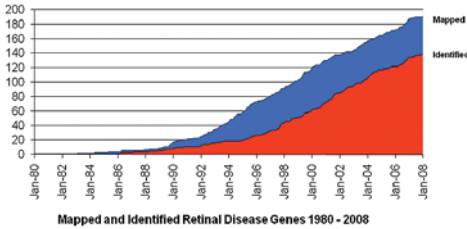


Figura 5. Genes identificados en enfermedades retinianas.

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

Exploración

Si hay dudas sobre si la queja sobre la mala visión nocturna es real y en el fondo no se ve nada determinante, hacer inicialmente una curva de *adaptación a la oscuridad* para confirmar o descartar la ceguera nocturna.³⁶ Si se confirma la ceguera nocturna proceder a hacer un ERG. Si no se dispone de pruebas de adaptación a la oscuridad hacer directamente un ERG.

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

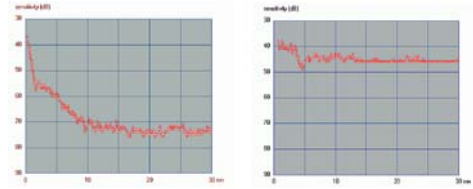


Figura 6. Curva de Adaptación a la oscuridad normal a la izquierda y plana la derecha.

en el ERG de los pacientes afectados de RP oscila entre el 16 y el 18,5%.

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

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

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



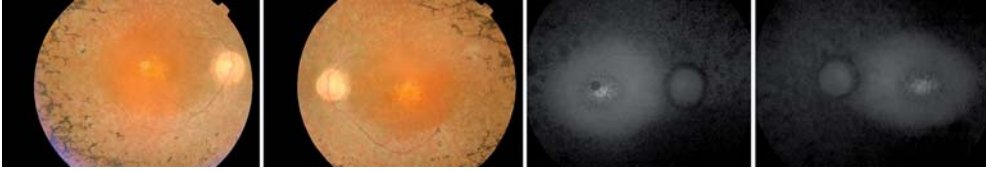


Figura 7. RP avanzada (FO y AF).

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

Si el paciente presenta ya una RP clásica y es la primera vez que se ve al paciente, pedir un *campo visual*⁴¹. Los pacientes no notan siempre la pérdida de campo, sobre todo, si mantienen bien su visión central. Como muchos pacientes no son conscientes de su pérdida de CV, es importante explorarlo de vez en cuando, sobre todo, si el paciente conduce (recordemos que según nuestra legislación no se puede conducir si existe un defecto en los 120° centrales en visión binocular en la línea horizontal; ésto se puede explorar con el CV de Esterman del Humphrey en binocular que es más rápido o bien hacer un CV de campo completo de cada ojo siguiendo

nuestra legislación). Recordemos que se produce una pérdida media del 4-5% anual del CV y por lo tanto no deberían de realizarse con una frecuencia mayor que la de un CV cada año.

Tomar la *agudeza visual* en cada visita. Recordar que la visión central puede afectarse seriamente por otras complicaciones asociadas. También puede ser útil revisar la *sensibilidad al contraste*, ya que cuanto más baja sea ésta más se beneficiarán los pacientes de un cambio de polaridad en los textos cuando se apliquen técnicas de rehabilitación visual^{42,43}.

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

El *OCT* es casi obligado en la RP debido a la alta prevalencia de EMC en estos pacientes que puede ascender a un 38%⁴⁴. El OCT de alta resolución tam-

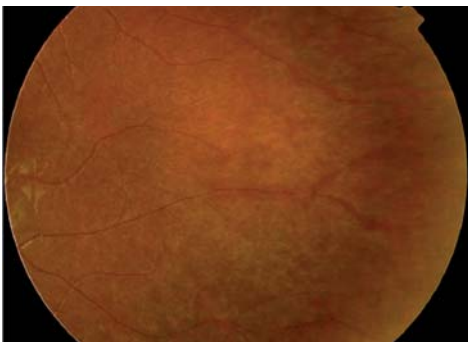


Figura 8. Aspecto del FO en RP12, generalmente debido a mutaciones en CRB1.

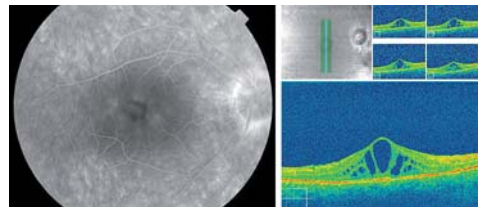


Figura 9. Edema macular en RP (AFG y OCT).



bién puede ayudar en el pronóstico de la RP al ser capaz de evaluar la presencia de fotorreceptores o su degeneración mediante el «foveal outer segment/pigment epithelium thickness» (FOSPET)⁴⁵.

Si se dispone de *Autofluorescencia*, puede ser interesante realizar esta prueba, ya que, en la RP se observa un anillo parafoveal de aumento de la autofluorescencia. El radio de este anillo se correlaciona de forma inversa con las pruebas electrofisiológicas como el PERG y el MERG (las áreas dentro del anillo muestran áreas de función fotópica preservada). Ello demuestra que las anomalías de la autofluorescencia tienen un significado funcional y pueden ayudar a identificar pacientes y áreas retinianas en los que pueda merecer la pena realizar alguna intervención terapéutica⁴⁶⁻⁴⁸.

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

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

El ERG puede ser de ayuda en el diagnóstico del Usher tipo I y será necesario realizarlo siempre en el contexto de una

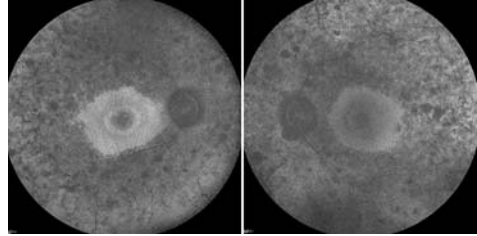


Figura 10. Autofluorescencia en RP.

sordera profunda congénita, con el fin de identificar aquellos individuos en los que pueda estar indicado realizar un implante coclear. Para distinguir el Usher tipo I del tipo II se puede usar el test del calor, ya que el calor provoca nistagmus en el tipo I pero no en el II. En los pacientes con Usher's se recomienda que el Otorrinolaringólogo además de explorar la audición, compruebe si el paciente tiene también afectación olfatoria⁵².

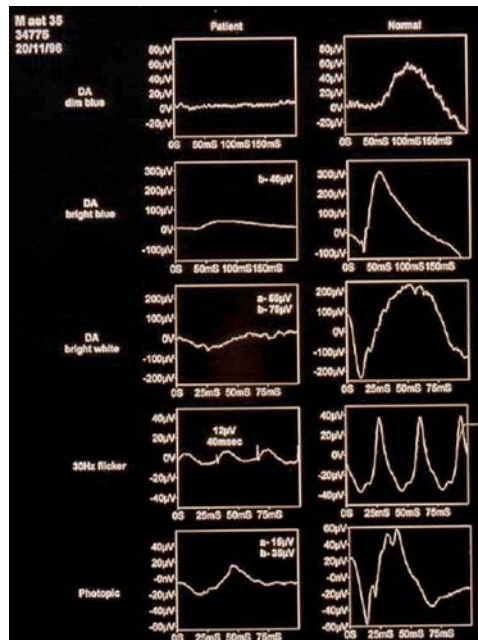


Figura 11. Ejemplo de ERG en RP (a la izquierda) comparado con ERG normal (a la derecha). En las 3 figuras superiores se observa afectación de todas las pruebas en oscuridad, con conservación de los resultados en pruebas fotópicas.



Manejo

El manejo de la RP incluye un diagnóstico acertado, el consejo social y genético, y el manejo médico de las complicaciones oculares asociadas. El consejo genético puede ser muy difícil si no hay historia familiar positiva y también en algunos casos de ADRP con expresividad variable. Se debe obtener tanta información como sea posible y hacer análisis mutacional si se puede^{53,54}. En familias con XLRP se debe ofrecer consejo genético prenatal (esto lo harán los genetistas clínicos)⁵⁵. Se recomienda realizar consejo genético por lo que se hará siempre un árbol genealógico para realizar una orientación inicial si es posible dado que las implicaciones pronósticas son diferentes en cada tipo de herencia⁵⁶. Además, este paso es obligado para poder orientar el diagnóstico genético molecular si fuera necesario y posible⁵⁷⁻⁶⁰. Recomendamos realizar personalmente la exploración de los familiares si ello fuera posible, pues ello muchas veces nos aclara el diagnóstico permitiéndonos observar hallazgos sugestivos de una patología concreta en un miembro determinado de la familia. Además, podremos estar seguros de qué miembros son afectados y sanos con total seguridad, lo cual puede ser crucial si se necesita realizar diagnóstico genético molecular o si se

va a estudiar a la familia con fines de investigación.

Actualmente, no existe un tratamiento efectivo en la modelación del proceso primario. Algunos han propuesto, hace años, el uso de dosis altas de vitamina A (15.000 UI) puesto que se ha visto un efecto beneficioso manteniendo los registros del ERG, aunque no se ha encontrado efecto beneficioso sobre el CV⁶¹. Según estos mismos ensayos parece que la vitamina E tendría un efecto perjudicial, por lo que no se pueden usar suplementos vitamínicos de los que se usan habitualmente para la degeneración macular asociada a la edad⁶²⁻⁶⁵. Más reciente es la propuesta de añadir suplementos de 1.200 mg/d de ácido docosahexaenoico (DHA) e iniciarlos junto con la vitamina A⁶⁶⁻⁶⁹. De la misma forma, la toma de suplementos de luteína (10 mg/d durante 12 semanas seguidos de 30 mg/d) parece producir cierto beneficio en el CV de los pacientes con RP⁷⁰. Habrá que tener cuidado de que los pacientes a quienes se les recomiende terapias con vitamina A y derivados tengan RP típicas y, por lo tanto, que no sean susceptibles de portar una mutación en el gen ABCA4, es decir, que no sean pacientes con Stargardt's que acaben desarrollando signos y síntomas tardíos de RP, y que no sean pacientes con distrofia de conos y bastones. En general parece que los antioxidantes son beneficiosos y este efecto se ha encontrado sin usar vitamina A con una combinación de luteína, zeaxantina, ácido alpha lipoico y l-glutathion reducido⁷¹⁻⁷³.

Los problemas oculares asociados deben ser manejados apropiadamente. Debe ofrecerse la cirugía de catarata cuando esté indicada en pacientes con RP. Sin embargo se debe discutir con el paciente las posibilidades reales de me-

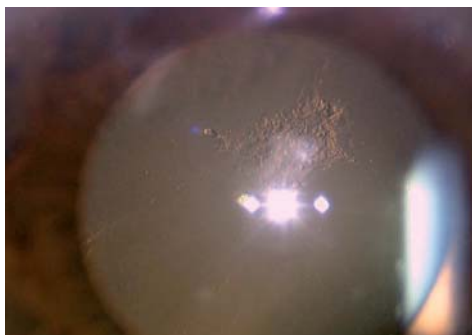


Figura 12. Catarata SCP típica de RP.



jería, dado que la incidencia de opacificación capsular y de contracción capsular anterior es alta, aunque la incidencia del edema de mácula secundario es pequeña⁷⁴.

El edema macular cistoide secundario puede responder a terapia con inhibidores de la anhidrasa carbónica en un porcentaje importante de pacientes, aunque no todos lo toleran a largo plazo y además se puede producir un efecto rebote en tratamientos prolongados⁷⁵⁻⁷⁷. Se ha utilizado la dorzolamida en gotas pudiendo ser eficaz en algunos pacientes sin muchos riesgos. También se ha intentado la cirugía⁷⁸ el bebacizumab⁷⁹ y la triamcinolona intravítrea⁸⁰.

Para el manejo de los síndromes pseudo Coats se puede necesitar realizar fotocoagulación y/o crioterapia, sobre todo si están produciendo una exudación que pueda comprometer el globo ocular induciendo desprendimientos exudativos de la retina⁸¹.

A veces las ayudas de baja visión pueden ser útiles, sobre todo la utilización de filtros de absorción selectiva para el control del deslumbramiento, lo que además protegerá la retinas^{82,83}. Las ayudas que producen magnificación no suelen funcionar en este tipo de pacientes. Además habrá que ponerles la mejor refracción posible y aconsejarles sobre la mejor iluminación para la lectura y la movilidad. También se les puede enseñar técnicas de escaneo del campo, se pueden probar prismas para tratar de expandir el campo o a caminar con un perro si fuera necesario⁸⁴⁻⁸⁶. Incluso se han probado gafas de vision nocturna que han funcionado en algunos casos^{87,88}.

En otras RP sindrómicas como el síndrome de Refsum el oftalmólogo puede ser el primero en hacer el diagnóstico, por lo que hay que hacer las pruebas de



Figura 13. Telangiectasias periféricas en RP.

laboratorio adecuadas y referir al neurólogo para el tratamiento dietético adecuado (dieta baja en phytol-ácido fitánico), ya que el tratamiento puede detener la retinopatía. Otras RP sindrómicas que además son tratables son la abetalipoproteinemia o enfermedad de Bassen-Kornzweig, que será tratada con vitamina A y vitamina E y, en algunos casos, con vitamina K también. Tampoco olvidemos la terapia con vitamina E para la ataxia Friedreich-like asociada con RP que parece eficaz a corto plazo⁸⁹. En niños con sordera en que se sospeche Usher's es importante establecer lo antes posible el diagnóstico de RP, pues en estos casos está muy claro que el implante coclear tiene un éxito muy superior si se coloca lo antes posible y esto tiene implicaciones a la hora de adquirir la habilidad de hablar de forma inteligible e incluso de tener una vida académica lo más normalizada posible⁹⁰.

Por último, es importante aconsejar a los pacientes acudir a la ONCE y al IM-SERSO para registrarse como ciegos si cumplen los criterios de ceguera legal ($AV < 0,1$ y/o $CV < 10^\circ$)⁹¹. A veces es necesario tratamiento psicológico para encajar la pérdida visual y también para encajar que se está transmitiendo una enfermedad hereditaria⁹².

Normalmente estos pacientes preguntan sobre posibilidades de tratamientos que aún se encuentran en fase experimental. Por eso puede ser bueno informarles de ello pues esto suele mejorar su estado de depresión, siempre que



se disponga del tiempo necesario. En el futuro se buscan nuevos fármacos⁹³ y también tratamientos que controlen la apoptosis⁹⁴. Para algunas enfermedades será posible la realización de terapia génica⁹⁵⁻¹⁰⁰. También se trabaja en terapia celular¹⁰¹ mediante algunas formas de trasplantes de EPR¹⁰² del complejo fotoreceptor-EPR o de fotorreceptores¹⁰³, o de células madre¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. También hay ensayos clínicos en fase III con factores de crecimiento que impiden la muerte celular¹⁰⁷ y aparatos electrónicos para visión artificial¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Es importante que el paciente comprenda que la identificación de los genes causantes y el entendimiento de su función deben ayudar en la puesta en marcha de estas nuevas terapias.

Casos en que resulta obligada la consulta con el genetista clínico

.....

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

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

- Sospecha de mutaciones en el gen CERKL, que se pueden sospechar por el aspecto clínico algo diferenciado (con una típica atrofia macular muy precoz) debido al mal pronóstico macular que implica si se confirma esta mutación en el estudio genético molecular¹¹¹.

Detección de mujeres portadoras de RP recesiva ligada a X

.....

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

La presencia de anomalías fundus-cópicas (parches de movilización pigmentaria con morfología de osteoclastos en media periferia retiniana, reflejo tapetal en polo posterior, palidez de dis-



co óptico o atenuación del árbol vascular retiniano) observables en estas pacientes es variable.

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

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

Es necesario ser especialmente cuidadoso en la evaluación de mujeres miopes que además presentan riesgo de ser portadoras de RP ligada a X y, sobre todo, en ausencia de hallazgos oftalmoscópicos típicos del estado portador. Los porcentajes de anomalías electro-

retinográficas detectables en mujeres portadoras varían desde el 50 al 96% de los casos según los diferentes autores, pero la identificación de alteraciones electrofisiológicas puede verse dificultada por la alta prevalencia de miopía en estas pacientes.

Formas atípicas de RP

– **RP inversa o lo que es lo mismo distrofia de conos y bastones**¹¹². Las distrofias de conos son un subgrupo genéticamente heterogéneo de distrofias coriorretinianas hereditarias caracterizadas por degeneración progresiva de todos los conos de la retina con preservación de la función de bastones en casos de distrofias puras de conos (DC), y con afectación más tardía del sistema de bastones en el caso de las distrofia de conos y bastones (DCB)¹¹³⁻¹¹⁵. Es posible encontrarnos con todos los tipos de herencia: autosómica dominante¹¹⁶⁻¹¹⁹, autosómica recesiva y recesiva ligada a X¹²⁰.

Los individuos afectados de distrofia de conos y bastones sufren inicialmente de fotofobia, disminución de visión, ceguera a colores y escotomas centrales en el CV. En algunos existe palidez del disco y apariencia granular del EPR macular, mientras que en otros aparece la maculopatía en ojo de buey típica. En estadios avanzados se observa atrofia central, pero lo que es más importante comienzan a aparecer signos y síntomas de RP con ceguera nocturna y pig-

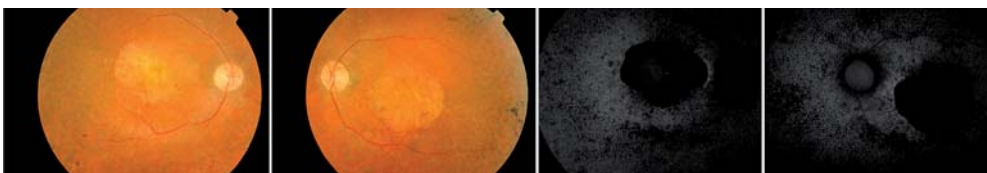


Figura 14. Distrofia de conos y bastones, fotos de fondo y AF.



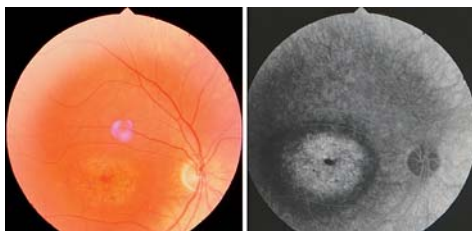


Figura 15. Distrofia de conos.

mentación en espículas en la periferia de la retina.

En distrofias de conos en estadios iniciales, el ERG es obligado pues nos permitirá diferenciar una distrofia de conos de una distrofia macular, de forma que en la DC las pruebas fotópicas estarán afectadas de forma marcada, mientras que en las distrofias maculares (como el Stargardt's o la distrofia coroidea areolar central) las pruebas fotópicas pueden ser normales o estar sólo levemente afectadas. Además, el ERG nos permitirá distinguir entre DC y DCB, ya que en la última observaremos, además de una afectación importante de las pruebas fotópicas, una disminución más o menos marcada de la onda *b* también en el ERG escotópico.

Los pacientes con distrofia de conos tienen problemas con la fotofobia y suelen mejorar bastante llevando gafas o lentes de contacto oscuras^{121,122}. También suelen responder bien a las ayudas visuales que producen magnificación (al contrario que los pacientes con RP) incluyendo ayudas ópticas tipo lupas o electrónicas del tipo del circuito cerrado de televisión.

– **Amaurosis congénita de Leber (LCA)**¹²³. Se trata de un grupo de distrofias retinianas que podrían ser consideradas como las RP de comienzo más precoz causando una ceguera congénita^{124,125}. Su modo de herencia es autosómico recesivo¹²⁶. Estos enfermos suelen tener fotofobia y se frota continuamente los ojos (signo de Franceschetti o signo oculodigital). Los pacientes suelen tener inicialmente movimientos oculares irregulares debido a su imposibilidad de realizar la fijación, pero posteriormente desarrollan nistagmus. Las reacciones pupilares son leves y ocasionalmente se puede encontrar una respuesta paradójica. La mayor parte de los pacientes suelen ser hipermétropes (al contrario que el resto de las RP en que los pacientes suelen ser miopes)^{127,128}. También se conoce su asociación con keratocono, además de poder asociarse a otras anomalías sistémicas.

Inicialmente el fondo de ojo es normal, pero con el tiempo aparecerán punteados amarillentos¹²⁹ y después la típica pigmentación en espículas, la atenuación de los vasos y la palidez del nervio óptico produciendo un aspecto indistinguible de cualquier otra RP. Los cambios maculares se encuentran frecuentemente, en forma de alteraciones de pigmento inicialmente, y más tarde con la aparición de atrofia macular que pueden llegar a ser cambios colobomatosos¹³⁰⁻¹³². El ERG está abolido sobre los 3 meses de edad¹³³.

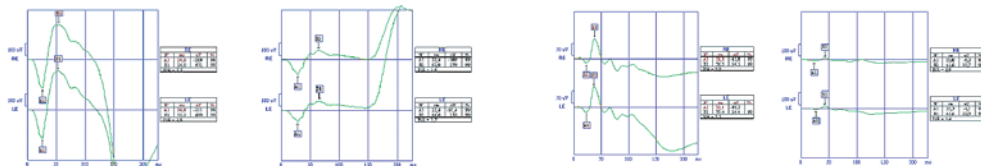


Figura 16. A la izquierda ERG escotópico mixto normal, y al lado en DCB. La 3.ª figura muestra ERG fotópico normal, y a la derecha en DCB.

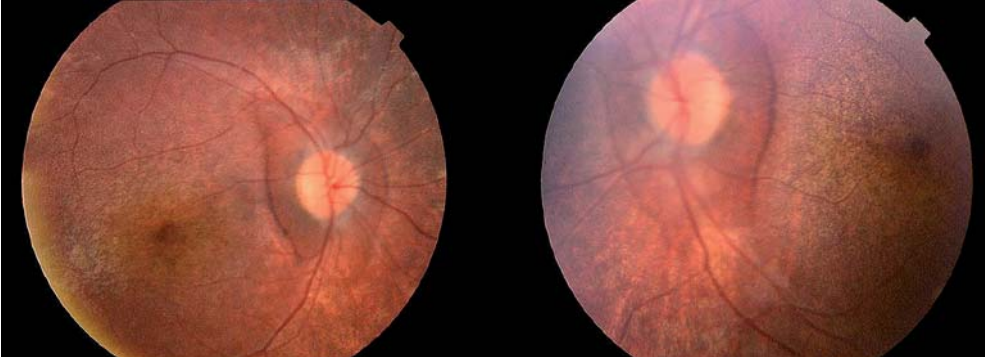


Figura 17. LCA.

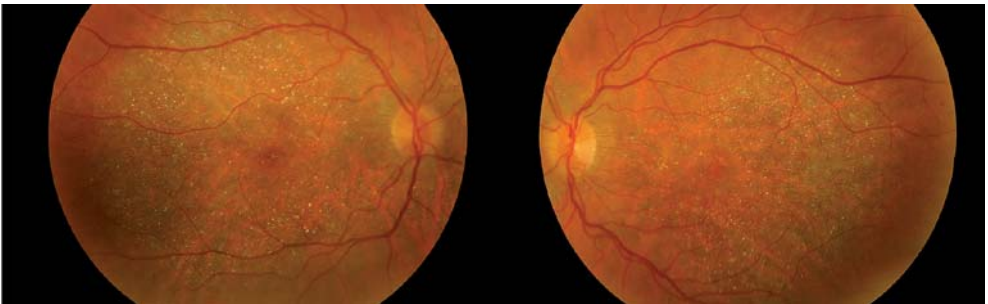


Figura 18. Bietti's.

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

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

– **Retinitis punctata albicans** en que en lugar de pigmentación en espículas aparecen depósitos blanquecinos¹³⁶ (producidas a mutaciones en el gen RLBP1 que codifica la proteína CRALBP que participa en el metabolismo de la vi-



Figura 19. Retinitis punctata albicans.

tamina A y que por ello mejoran especialmente con suplementos con vitamina A)^{137,138}.

– **RP sine pigmento** (son en realidad formas iniciales de RP que suelen poder demostrarse por alteración clara del ERG). Antes de hacer este diagnóstico pensar en otras posibilidades, y tener claro que si el ERG es normal se descarta este diagnóstico¹³⁹.



Formas localizadas o segmentarias de RP

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

- **RP en sector (AD):** simétrica, bilateral, inferonasal y con reducción leve de la amplitud de la onda *b* del ERG escotópico¹⁴⁰.
- **RP anular o pericentral o circinada o peripapilar,** suele ser autosómica dominante¹⁴¹.
- **RP perivenosa o paravenosa,** en que las zonas degeneradas están cercanas a las venas¹⁴².
- **RP con retina para-arterial preservada,** en que la pigmentación en espículas sólo aparece cuando nos alejamos de las arteriolas retinianas¹⁴³.
- **RP unilateral** (A priori dudar de este diagnóstico, ya que es raro, podrían tratarse de portadoras de XLRP con

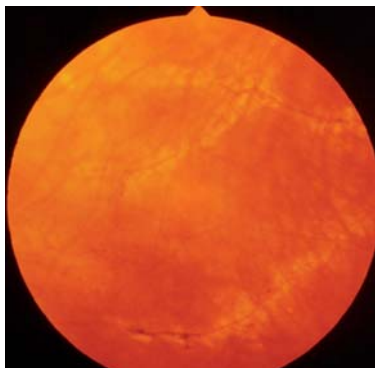


Figura 22. RP perivenosa.

afectación en un ojo por inactivación del X «bueno» en el mismo)^{144,145}.

Diagnóstico diferencial de los nistagmus congénitos

1. Amaurosis Congénita de Leber (ERG plano desde los 3 meses de edad).

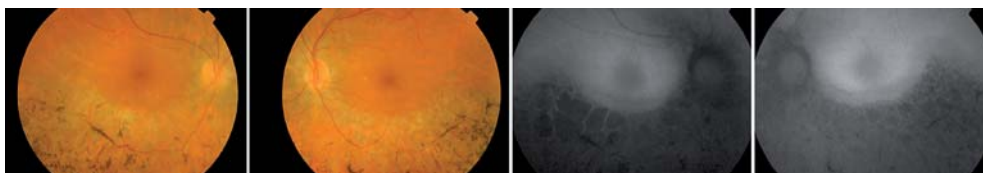


Figura 20. RP en sector.

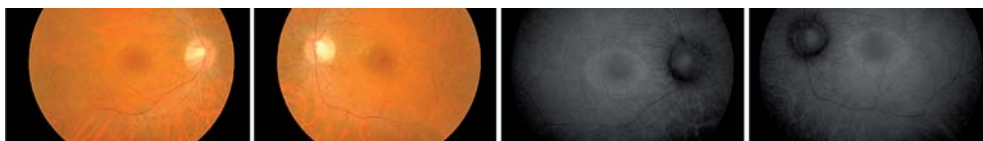


Figura 21. RP en anillo y su AF.



Figura 23. OI normal, en OD pseudo RP ocasionada por Diffuse Unilateral Subacute Neuroretinitis (DUSN), ver la larva que señala la flecha. La foto de la izquierda muestra la retina periférica inferior del OD.



2. Acromatopsia congénita o monocromatismo de bastones (en el ERG sólo se alteran las pruebas fotópicas lo que ayuda al diagnóstico diferencial con LCA). ¡Ojo! no confundir con distrofias de conos, estas últimas son progresivas tanto en los cambios que se producen en el FO como en el deterioro de la función visual.
3. Monocromatismo de conos azules ligado a X (MCLX) (en el ERG sólo se alteran las pruebas fotópicas lo que ayuda al diagnóstico diferencial con LCA). Clínicamente indistinguible de la acromatopsia congénita pero, el MCLX es mucho menos frecuentes y ambas se diferencian por el modo de herencia, el ERG también puede ayudar (ERG con luz azul plano en el MCLX) e incluso se puede pedir diagnóstico genético molecular.
4. Distrofia conos (8% tienen nistagmus, generalmente vertical).
5. Hipoplasia nervio óptico (ERG normal con PVE plano).
6. En el albinismo¹⁴⁷ realizar PVE de al menos 3 canales que muestra «missrouting» típico de esta enfermedad en el 80% de los pacientes por el que se observa asimetría en la respuesta registrada en ambos lóbulos occipitales y de amplitud mayor en el lóbulo contralateral al ojo estimulado. Se diferencia de la co-roideremia porque en el albinismo



Figura 24. Albinismo.

existe aplasia macular (los vasos no siguen dirección centrípeta hacia la fóvea) y porque además existe transiluminación del iris.

7. Alström (distrofia retiniana de comienzo precoz, sordera neurosensorial grave con obesidad, hipogonadismo, fallo renal, diabetes mellitus insulín resistente, y cardiomiopatía dilatada).
8. Sdr. Joubert: apraxia oculomotora (movimientos anormales de ojos y cabeza) asociada a distrofia retiniana de comienzo precoz con hipoplasia del vermis cerebeloso, y problemas respiratorios neonatales
9. Maple syrup urine disease (leucodistrofia: error congénito del metabolismo de los aminoácidos que cursa con encefalopatía).
10. Síndrome de Senior-Loken (distrofia retiniana y nefronoptosis).
11. Nistagmus idiopático, para hacer este diagnóstico sería necesario hacer ERG y descartar las otras causas.

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



Diagnóstico diferencial de las enfermedades extensas de fotorreceptores

1. Coroideremia

Esta es una enfermedad rara de herencia recesiva ligada a X. Generalmente afecta a varones y las mujeres son portadoras mostrando cambios típicos en el fondo de ojo. Los síntomas típicos incluyen ceguera nocturna y constricción concéntrica del campo visual por lo que puede ser confundida con RP. La visión central generalmente se conserva hasta la década de los 50, lo que puede ayudarnos a distinguirla de la XLRP en que se suele afectar mucho más pronto¹⁴⁸.

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

En los varones afectados la ceguera nocturna y la pérdida de campo se inician en la primera o segunda décadas de la vida. Las características fundoscópicas típicas cuando la enfermedad progresa,

incluyen pérdida total de pigmento tanto a nivel del EPR como de la coriocapilar, acompañada de una pérdida extensa de la capa coriocapilar. La retina interna y el nervio óptico permanecen normales. Generalmente se trata de pacientes miopes^{149,150}.

Las mujeres portadoras suelen tener un fenotipo muy típico que puede ayudar al diagnóstico del estatus de portadora cuando el diagnóstico genético molecular no está disponible¹⁵¹. Las portadoras pueden estar afectas en distintos grados de severidad. Puede haber sólo cambios pigmentarios leves en media periferia, o presentar degeneración del EPR y la coroides en parches más extensos de la retina. También puede haber cambios peripapilares degenerativos y depósitos drusenoides blanquecinos en la media periferia. Se pueden encontrar numerosos depósitos blancos puntiformes repartidos por toda la periferia media, o alternativamente la

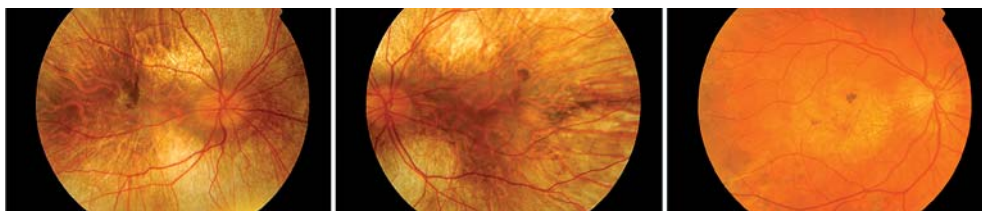


Figura 25. Las fotos de la izquierda muestran paciente con coroideremia, y la foto de la derecha muestra una portadora de coroideremia.



aparencia puede ser muy similar a la de los varones afectados. Unas pocas mujeres portadoras pueden progresar hasta una coroideremia franca a pesar de portar la mutación en heterocigosis.

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

Es importante hacer el diagnóstico diferencial con la XLRP de mucho peor pronóstico y con otras atrofia coroides difusas o con la atrofia girata^{152,153}. Para ello se pueden usar los análisis de ligamiento, el análisis mutacional, y los test de anticuerpos anti-gen de la coroideremia. Los test de anticuerpos no pueden usarse para testar el estado de mujer portadora. También es posible que hacer diagnóstico prenatal si fuese necesario¹⁵⁴.

2. Atrofia girata

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

Suele comenzar con nictalopia en la primera década de la vida seguida de pérdida de campo periférico y también pér-

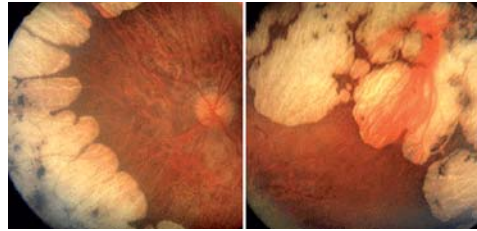


Figura 26. Atrofia Girata.

didada de agudeza visual, por lo tanto la sintomatología es indistinguible de la RP. Es frecuente encontrar miopía elevada, astigmatismo y catarata subcapsular. En el fondo de ojo se observan parches circulares de atrofia corioidea confluentes en la periferia que se extienden desde la retina anterior a la posterior. Algunos de los vasos corioideos grandes pueden estar conservados¹⁵⁵. Las lesiones permanecen separadas entre sí por bordes finos de pigmento y la región peripapilar se atrofia. La mácula se hace anormal en estadíos muy tardíos de forma que la pérdida de agudeza visual suele suceder en la quinta o sexta décadas de la vida, y presentan algunas alteraciones del ERG y el EOG¹⁵⁶.

Encontrar una elevación de ornitina en el plasma o la orina confirma el diagnóstico¹⁵⁷. La actividad de la ornitina aminotransferasa está muy reducida y se puede medir en varios tejidos incluidos los fibroblastos de la piel. Los heterocigotos pueden tener reducida su actividad al 50% de lo normal.

Se han intentado tres aproximaciones a la terapia de la atrofia girata. En una pequeña proporción de casos hay actividad residual de ornitina aminotransferasa que puede ser estimulada dando *suplementos de piridoxina (vitamina B6)* con la subsecuente reducción de los niveles de ornitina plasmáticos. Se ha demostrado mejoría al menos en un paciente tratado de esta forma. Una segunda aproximación consiste en *reducir el*



aporte diario en la dieta de arginina porque se han documentado casos de mejoría en la función visual con el uso de dietas restrictivas estrictas. Por último, se ha propuesto *aumentar la eliminación renal de ornitina* para lo que se han usado la lisina y el ácido alpha-aminoisobutyrico que interferirían con el transporte del aminoácido en el riñón^{158,159}.

3. Ceguera nocturna congénita estacionaria

Introducción

La ceguera nocturna congénita no progresiva, o estacionaria, (CSNB) se caracteriza por el comienzo de nictalopia en la infancia que no progresa y con buena AV. La adaptación a la oscuridad puede estar ausente o se encuentra muy prolongada y suelen ser miopes^{160,161}. El modo de herencia más común es el recesivo ligado a X aunque existen familias con herencia autosómica recesiva y dominante, y parece que se deben a un fallo en la transmisión de la información desde los fotorreceptores a la retina interna¹⁶²⁻¹⁶⁴. Se pueden subdividir en dos grupos, los que tienen FO normal y los que tienen anomalías claras de fondo. Las que cursan con fondo anormal son el fundus albipunctatus y la enfermedad de Oguchi.

Los pacientes con CSNB recesiva ligada a X (los más frecuentes) son miopes y

típicamente tienen mala AV. La mayor parte de las portadoras son asintomáticas, aunque suelen tener evidentes en el ERG. Como este grupo tiene mala AV con fondo de ojo normal y ERG alterado, se puede confundir el diagnóstico con la LCA en la infancia, ya que el ERG puede llegar a tardar en extinguirse aproximadamente un año en el Leber. Para distinguirlas hay que fijarse en que el ERG mejora dramáticamente en condiciones fotópicas en la CSNB.

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

El ERG puede ser útil para clasificar la CSNB en dos grupos: el tipo I (tipo Riggs/tipo Nougaret) no se observa onda *a* en pruebas escotópicas (ERG escotópico positivo con una onda *b* exagerada) lo que sugiere un defecto inherente de los bastones¹⁶⁵. En el tipo II (tipo Shubert-Bornshein) el ERG escotópico es negativo (la onda *a* está conservada comparada con la onda *b*) y se presume que esto indicaría una anomalía postransduccional, es decir la respuesta se genera en la retina externa pero no se transmite bien a la retina interna.



Figura 27. A la izquierda CSNB con FO normal (como se ve puede ser difícil sospecharla, pues se puede atribuir la ceguera nocturna a la propia miopía del paciente, pues son fondos miópicos). En el centro FO de un Oguchi's y su coloración normalizada después de 3 horas en la oscuridad. A la derecha un fundus albipunctatus (el diagnóstico diferencial entre el fundus albipunctatus y la retinitis punctata albecens lo da el ERG, que es igual al de la RP en ésta última).

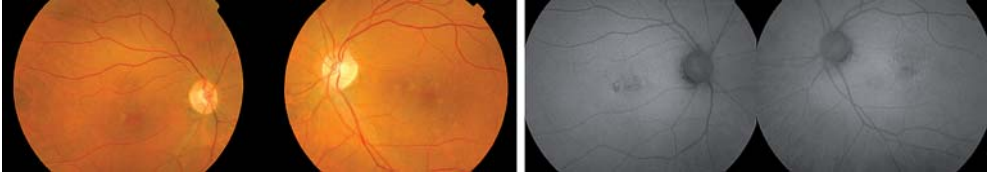


Figura 28. Acromatopsia completa y su AF.

Un correcto estudio electrofisiológico observando los detalles descritos arriba es importante en el diagnóstico de esta enfermedad estacionaria y así poder descartar degeneraciones retinianas progresivas de peor pronóstico¹⁶⁶.

4. Monocromatismo congénito de bastones = acromatopsia congénita

El término monocromatismo de bastones se usa para describir una enfermedad en la que hay pocos conos y anómalos, que también se llama acromatopsia congénita. Es una enfermedad no progresiva que afecta a 1 de cada 100.000 personas. Es la enfermedad de conos más frecuentes, pero a menudo se falla en su diagnóstico. Los pacientes no tienen respuestas mediadas por conos, pero tienen función normal de bastones. Su modo de herencia es autosómico recesivo.

Se caracteriza por una ceguera completa de la visión de colores (acromatopsia congénita completa) o una visión de colores gravemente limitada (acromatopsia incompleta) y una gran aversión a la luz o fotofobia. Además, tienen baja AV desde el nacimiento y nistagmus. Los que tienen una forma incompleta suelen tener mejor AV que los que tienen la forma completa y se cree que es debido a la existencia de algunos conos de longitud de onda media (verdes) o larga (rojos). El ERG de conos está ausente o muy reducido. El FO habitualmente es

normal, aunque con el tiempo pueden observarse cambios granulares en la mácula, se puede observar ausencia del reflejo foveal y en algunos casos aparece maculopatía en ojo de buey. La histopatología muestra una reducción en el número de conos extrafoveales y una estructura anormal de los conos foveales.

En el ERG se observa una respuesta de bastones en adaptación a la oscuridad normal, con ausencia de respuesta de conos debido a la reducción en el número de éstos. Como el fondo es normal, son los síntomas y el ERG los que conducen al diagnóstico. Además la curva de adaptación a la oscuridad es monofásica con ausencia de la adaptación inicial de los conos. La sensibilidad al contraste con colores puede revelar umbrales muy elevados o ausentes dependiendo del tipo de acromatopsia.

Estos pacientes mejoran con gafas o lentes de contacto que permitan una transmitancia entre el 10% y el 2% por lo que puede sugerirles su utilización^{167,168}.

5. Monocromatismo de conos azules ligado a X

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





Figura 29. MNLX.

clínico prácticamente indistinguible de la acromatopsia congénita; pero que a diferencia de ésta presenta un modo de herencia recesivo ligado a X¹⁶⁹.

El ERG muestra respuesta alterada de conos con respuesta normal de bastones. Se diferencia de la acromatopsia, además de en el modo de herencia, en que su sensibilidad máxima se encuentra en el pico espectral cercano a los 440 nm (en la acromatopsia el pico está cerca de los 504 nm). Además en el monocromatismo de conos azules se observa respuesta en el ERG realizado con estímulo azul y los test de colores pueden ayudar también al diagnóstico^{170,171}.



Distrofias maculares

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

Fundus flavimaculatus/ Enfermedad de Stargardt

Actualmente fundus flavimaculatus (FF) y enfermedad de Stargardt (STDG) son términos que se pueden usar para nombrar un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios de la retina ocasionados por mutaciones en un mismo gen, ABCA4, cuyo modo de herencia es autosómico recesivo¹⁷². Hasta el 6% de la

población tiene mutaciones en este gen en al menos uno de sus dos cromosomas 1, lo que hace que sea la segunda enfermedad hereditaria de la retina más frecuente tras la retinitis pigmentosa y la distrofia macular más frecuente que existe¹⁷³.

Patofisiología

En 1997 Allikmets identificó el gen responsable de esta enfermedad, el gen ABCR, o más concretamente el *ATP-binding Cassette transporter gene*, subfamilia A, miembro 4 (ABCA4)¹⁷⁴. Este gen contiene 50 exones que codifican una proteína del borde de la membrana del disco de los segmentos externos de los fotorreceptores. Para identificar la función de esta proteína se creó un ratón transgénico deficiente en ABCA4 observándose un aumento de all-trans retinal en los segmentos externos tras el fotoblanqueamiento que indicaba un déficit parcial de su aclaramiento¹⁷⁵. Estos ratones también mostraron un retraso en la adaptación a la oscuridad que ya había sido descrito en sujetos con STDG y que probablemente se debe a una acumulación transitoria de un complejo no covalente de opsina y all-trans retinal en los discos¹⁷⁶⁻¹⁷⁸.

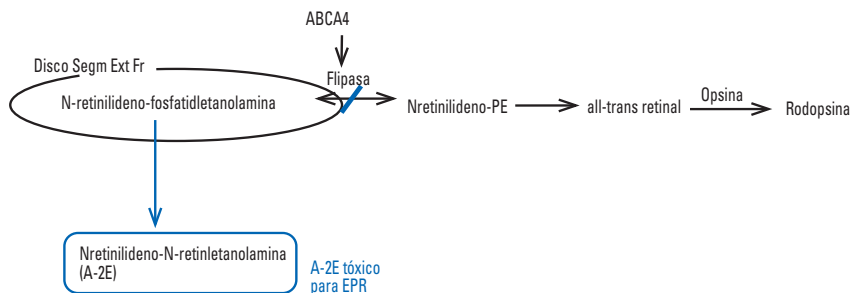


Figura 30. Patofisiología en patología de retina debida a mutaciones en el gen ABCA4.

ABCA4 pertenece a una familia de transportadores ABC (proteínas transmembrana dependientes de energía) que participan en transporte de sustratos a través de membranas. Cuando hay un defecto en este transportador el complejo N-retinilideno-PE se acumulará en el interior del disco y pasará a las células del EPR mediante fagocitosis. La acumulación de este complejo en las células del EPR lleva a la formación de un fluoróforo de lipofuscina, el N-retinilideno-N-retiniletanolamina (A-2E) cuya acumulación es tóxica para esta célula. Secundariamente al fallo de ésta célula se produciría la muerte de los fotorreceptores^{179,180}.

Los últimos hallazgos sugieren la hipótesis de que mutaciones severas en ABCR se asocian con enfermedad de comienzo precoz con pérdida primaria de fotorreceptores (RP y DCB). En pacientes con mutaciones moderadas, los fotorreceptores funcionan al principio, sin embargo la falta de transporte de productos de desecho conduce a una acumulación del mismo en el EPR y pérdida secuencial de fotorreceptores

(FF/STDG). Finalmente la asociación de ABCR a DMAE puede ser debida a la acumulación gradual de estos mismos productos de desecho con eventual pérdida de fotorreceptores¹⁸¹.

Clínica

Evolución de la enfermedad en el tiempo: Aunque la mayoría de estos pacientes experimentan pérdida visual en las dos primeras décadas de la vida, éste es un grupo heterogéneo de enfermedades, y en algunos pacientes la enfermedad se hace sintomática en periodos medios de la vida o incluso más tarde. La pérdida de la visión central puede estar acompañada de síntomas así como de evidencias electrofisiológicas de una disfunción de conos. Igualmente, algunos pacientes, particularmente aquellos que desarrollan flecos amarillentos extendiéndose en la periferia pueden desarrollar evidencia de disfunción de conos y de bastones o presentar cuadros de retinitis pigmentaria franca con afectación añadida del ERG de bastones¹⁸².

Tabla 2. ACTIVIDAD DE ABCR

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

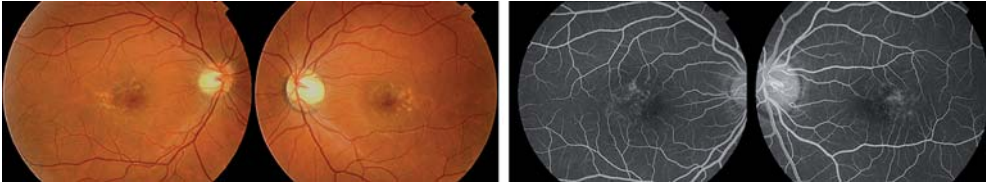


Figura 31. Silencio coroideo en AFG en Stargardt's.

Fondo de Ojo: Típicamente los pacientes con STDG desarrollan cambios atróficos y unas peculiares manchas amarillentas (*flecks*) en las 2 primeras décadas de la vida. Estos *flecks* son variables en tamaño forma y distribución, y son ovales o con forma de cúpula al contrario que las drusas. Cuando se localizan en la periferia media de la retina, a menudo presentan un patrón trirradiado o reticular, también pueden ser como un zig-zag o tener forma de cola de pez. A medida que empiezan a desaparecer su color cambia de amarillo a gris y pueden aparecer más grandes y menos definidos¹⁸³.

La *angiografía fluoresceínica* es importante a la hora de diferenciar estas lesiones de drusas, puesto que las drusas mostrarán un patrón hiperfluorescente que se corresponde de forma muy precisa con su forma y tamaño, mientras que los *flecks* del FF aparecen no fluorescentes o muestran un patrón irregular de fluorescencia. Muchos autores utilizan también estos términos unidos (FF/STDG) para describir diferentes estadios de la misma enfermedad en pacientes que de forma precoz en su vida desarrollan un fondo oscuro o de color bronce causado por el excesivo depósito de lipofucsina en el EPR que típicamente impide la visualización de los detalles coroideos en el estu-

dio angiográfico a lo que se conoce con el nombre de «silencio coroideo»¹⁸². Este silencio coroideo se considera casi patognomónico de la enfermedad pero no es obligado que aparezca, ya que se ha visto que puede estar ausente en algunas de las mutaciones más leves en ABCA4¹⁸¹. En casos avanzados o extensos en que el fondo de ojo está muy alterado hay que buscar el silencio coroideo en la región peripapilar que está conservada hasta el final¹⁸³.

Clasificación

Actualmente se considera que el FF y el Stargardt's son la misma enfermedad, representando el FF un estado más avanzado y extendido de almacenamiento de lipofucsina y de daño a nivel del EPR¹⁸⁴. En función de los hallazgos angiográficos y de la apariencia del fondo ocular en el momento de presentación los pacientes con FF o Stargardt's se subdividen en 4 grupos¹⁸²:

1. Fondo ocular color bronce y silencio coroideo

Es el estadio más precoz de la enfermedad de Stargardt y el fundus flavimaculatus. El fondo de ojo es prácticamente

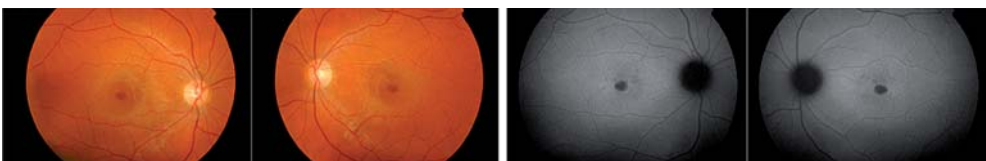


Figura 32. Stargardt's incipiente con aumento de la AF.



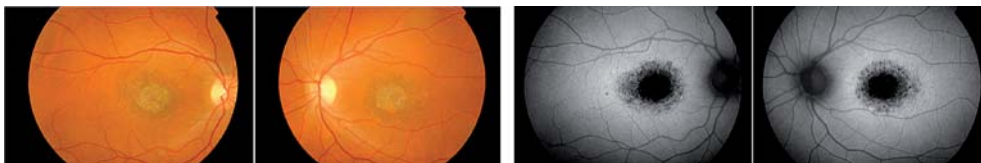


Figura 33. Stargardt's típico y su AF.

normal excepto por el excesivo pigmento en el EPR que produce el color bronce y que oscurece los detalles de fondo en la coroides.

2. Maculopatía atrófica con o sin flecks amarillentos

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

El test de visión de colores normalmente muestra una discromatopsia rojo-verde

leve. Muchos pacientes muestran un alargamiento de la adaptación a la oscuridad¹⁸⁵. Los hallazgos electroretinográficos generalmente son normales o discretamente alterados. El EOG puede ser discretamente anormal en algunos casos¹⁸⁶.

3. Maculopatía atrófica con signos y síntomas tardíos de RP

Estos son similares a los del grupo dos pero en edades más tardías de la vida aparecen signos y síntomas de retinitis pigmentosa incluyendo nictalopia, pérdida difusa de pigmento del EPR, estrechamiento de los vasos retinianos y anomalías del ERG fotópico y escotópico¹⁸⁶. Actualmente se considera que muchos de estos pacientes padecen realmente una DCB.

4. Fundus flavimaculatus

Es el cuadro clínico descrito por Franceschetti. Estos pacientes pueden tener lesiones amarillentas centrales y paracentrales asociados con mínima evidencia angiográfica o fundoscópica de atrofia del EPR entre estas lesiones. Suele haber silencio coroideo. La agudeza visual puede ser normal si el centro de la fóvea no está afectado por una de estas lesiones, aunque muchos pa-

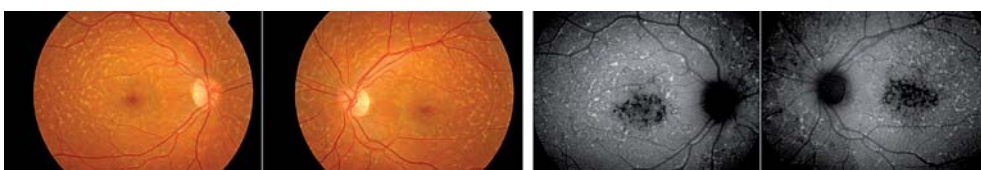


Figura 34. FF y su AF.



cientos tienen un gran fleck en la foveola que produce disminución de la visión.

Exploración para dar un pronóstico

Los hallazgos fundoscópicos y la pérdida visual generalmente son *simétricos* en ambos ojos, aunque ocasionalmente uno de los dos ojos puede estar más afectado. También se sabe que generalmente los miembros de una misma *familia* suelen evolucionar igual en cuanto al comienzo desarrollo y gravedad de la pérdida visual, aunque existen excepciones, ya que puede haber heterogeneidad genética en una misma familia¹⁸⁷.

En cuanto al pronóstico visual, en un estudio observacional hecho en 95 pacientes con FF o Stargardt's se ha visto que a los 19 años las probabilidades de *mantener una AV > 20/40 (0,5)* en al menos un ojo son del 52%, del 32% a los 29 años y del 22% a los 39 años. Una vez que la AV ha alcanzado este nivel de 20/40, tiende a disminuir rápidamente y se estabilizará en 20/200 (0,1)¹⁸⁸.

El *OCT de alta resolución* también permite evaluar el grado de pérdida de la capa de fotorreceptores, lo que puede ayudar en el pronóstico de estos pacientes¹⁸⁹.

La *autofluorescencia* puede ayudar a delimitar áreas de atrofia y éstas se pueden correlacionar con la microperimetría mejor que las fotos de fondo¹⁹⁰. Sin embargo, las áreas de disminución de autofluorescencia sólo se corresponden con las áreas de escotoma profundo en la mitad de los pacientes. Por lo que se hace necesario medir la sensibilidad retiniana con otras técnicas y no fijarse sólo en la AF¹⁹¹.

La presencia de *flecks en la media periferia*, especialmente si aparece en edades tempranas de la vida, implica un peor pronóstico por los pacientes afectos

de Stargardt en comparación con los que sólo tienen afectación macular¹⁹². Las posibilidades de encontrar cambios en el ERG y el EOG son mayores también en pacientes con FF y signos y síntomas de distrofia de conos y bastones. Por ello, los *estudios electrofisiológicos* van a tener también un importante valor pronóstico, sobre todo, en pacientes jóvenes en los que las lesiones amarillentas son todavía mínimas¹⁸⁶. Sin embargo, no se ha encontrado una correlación entre los pacientes que muestran anomalías en el ERG con uno o varios genotipos dados¹⁹³.

Otras consideraciones

Se aconseja valorar la posibilidad de hacer *diagnóstico genético mediante un chip automatizado* que analiza hasta 501 mutaciones diferentes de ABCA4 enviando el DNA a Asper Biotech (<http://www.asperophthalmics.com>) y que en este momento es capaz de diagnosticar de forma exacta hasta un 98% de las variantes genéticas existentes de esta enfermedad.

La realización de técnicas de *rehabilitación visual* y el uso de ayudas visuales en este grupo de pacientes suelen ser un éxito, por lo que hay que recomendarlo encarecidamente.^{194, 195} Además, hay que tener en cuenta que afecta a pacientes muy jóvenes que pueden necesitar ayudas en su escolarización. Es especialmente importante recomendar la utilización de *filtros de absorción selectiva* tipo Corning, ya que además de mejorar la adaptación a la oscuridad propia de esta enfermedad, podrían disminuir la acumulación de material anómalo a nivel del EPR, retrasando el daño que éste ocasiona^{83, 196}.

Estos pacientes presentan también de forma más frecuente lesiones secundarias a traumatismos oculares, y así se han descrito la aparición de edema de Berlin



sostenido o de cambios degenerativos extensos del EPR con fibrosis subretiniana¹⁸², por lo que hay que *recomendarles que eviten actividades en que puedan producirse contusiones oculares*.

Además, la toma de *b-carotenos (Provita-mina A) y Retinol (Vitamina A) está FORMALMENTE CONTRAINDICADA* ya que el acúmulo de A-2E podría aumentar si aumenta la cantidad de sus sustratos¹⁹⁷.

Paradójicamente, hay algunos trabajos que sugieren un posible efecto beneficioso de un derivado de la Vitamina A (la isotretinoína, un medicamento usado en el tratamiento del acné grave cuyo nombre comercial es Roacután®) al bloquear la formación de A-2E¹⁹⁸. Parece que este fármaco disminuiría la acumulación de lipofucsina por microscopía electrónica en ratones transgénicos ABCR-/. Este fármaco no debe tomarse en ningún caso si no es bajo control facultativo. Cuando se usa en el tratamiento del Acné nunca se prescribe de forma indefinida, y cuando se utiliza en tratamientos prolongados los dermatólogos hacen controles hepáticos y de los lípidos séricos (fundamentalmente los triglicéridos) cada 3 meses. Por ese motivo, se recomienda esperar a tener mayores evidencias sobre la eficacia y seguridad de este fármaco en esta enfermedad.

Se está ensayando ya la terapia génica en animales de experimentación para esta enfermedad, parece que esta terapia sí consigue reducir los niveles de A2E en el ratón, por lo que los resultados han sido esperanzadores¹⁹⁹.

Distrofia macular autosómica dominante Stargardt-like

La distrofia macular Stargardt-like autosómica dominante es una de las distro-

fias maculares de comienzo precoz en que se ha identificado el gen causante (ELOVL4) en 6p, una región con numerosos genes implicados en otras distrofias retinianas. El gen codifica para una proteína implicada en la elongación de los ácidos grasos de cadena larga. Zhang y colaboradores han hipotetizado que la similitud con el fenotipo de Stargardt's recesivo puede ser consecuencia de una alteración de la actividad de ABCA4 en un ambiente anormal de los lípidos de la membrana plasmática, lo que conduciría a alteraciones bioquímicas similares en ambas enfermedades^{200,201}.

El Stargardt's dominante se caracteriza por una pérdida precoz de la visión, cambios atróficos en la mácula con o sin *flecks*, relativamente buena función visual, mínimos defectos en la visión de colores y ausencia de cambios significativos en el ERG. En ellos se hace especialmente importante hacer el diagnóstico diferencial con las distrofias en patrón y las distrofias de conos dominantes (tabla 3).

Central areolar choroidal dystrophy

La distrofia coroidea areolar central (CACD) fue descrita por primera vez en 1884 por Nettleship y redescrita en 1953 por Sorsby y Crick con 5 pedigrees de los que sólo 1-2 eran autosómicos dominantes (varios tenían drusas o *flecks* por lo que podrían ser STDG o DMAE)²⁰². CACD es el término más utilizado, aunque otros términos descriptivos se han usado también para esta enfermedad incluyendo «coroiditis central senil», «angio-esclerosis coroidea», «esclerosis coroidea areolar central», y «atrofia coroidea areolar central»²⁰²⁻²⁰⁴. Es una enfermedad caracterizada por la pérdida de la coriocapilar en un área circunscrita que afecta a la región foveal y



Tabla 3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

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

parafoveal, y que a priori no se asocia a drusas cuticulares o *flecks*, aunque veremos que existen excepciones²⁰⁵. Es importante conocer esta enfermedad, por su frecuencia (se trata de una enfermedad dominante) y porque en nuestro país parece que es más frecuente que en otras poblaciones encontrarnos con distrofias maculares producidas por mutaciones en periferina/RDS entre las que se encuentra esta enfermedad²⁰⁶.

CACD se hereda normalmente de forma autosómica dominante, aunque se

han publicado pedigrees recesivos²⁰⁷. Se ha encontrado ligamiento de casos de CACD autosómica dominante al cromosoma 17p13, región en que se encuentran varios genes cuyas mutacio-



Figura 35. DCAC debida a mutación en periferina en paciente de 58 años.



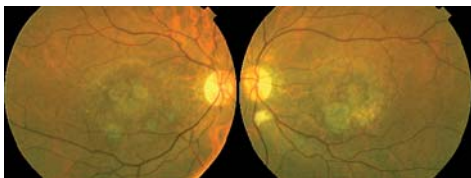


Figura 36. Paciente con DCAC en estadio I. Es hermano del anterior de 49 años (diagnóstico poco claro si no fuese por el hermano).

nes causan enfermedades hereditarias de retina²⁰⁸. También en otra región con varios genes que causan hereditarias en la retina está el gen peripherina/RDS (CR 6p), y se han descrito algunos pedigrís en que la CACD es producida por mutaciones en este gen, que curiosamente sí pueden tener drusas asociadas²⁰⁹.

Clínica

Deutman en una serie larga de pacientes describió 4 estadios²¹⁰:

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

El diagnóstico puede ser difícil en casos iniciales, porque los cambios maculares son inespecíficos y puede existir solamente un moteado sin otros sig-

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

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

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



Figura 37. AF en DCAC



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

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

- Distrofias maculares familiares con coloboma macular:
 - Distrofia coroidea areolar central.
 - Distrofia anular concéntrica benigna.
- Atrofia central en distrofia de conos o en distrofia de bastones y conos.
- Distrofia macular autosómica recesiva asociada a FF-STDG.
- Distrofia pseudoinflamatoria de Sorsby (raro, es más frecuente que desarrollo CNV).
- Drusas maculares dominantes que evolucionan a atrofia.
- Drusas laminares basales (o lo que es lo mismo «drusas cuticulares») que evolucionan a atrofia.
- DMAE atrófica.
- Atrofia 2.ª a miopía degenerativa.
- Atrofia 2.ª a desprendimiento seroso o hemorrágico del EPR de causas varias (Ej.: coriorretinopatía serosa central o coroiditis).

Distrofia viteliforme macular o enfermedad de Best

La enfermedad de Best, descrita en 1905 por Friedrich Best, presenta característicamente, en estadios iniciales, el depósito de un material amarillento en el área macular en forma de yema de huevo^{211,212}. Esta lesión puede ser única o múltiple. En la evolución, este depósito se descompone y evoluciona hacia una atrofia o fibrosis. Generalmente, el pronóstico visual es bueno, manteniéndose la capacidad de lectura hasta la 5.ª década o incluso de por vida. En ocasiones, puede aparecer un neovascularización coroidea en el área macular, que suele notar el paciente como pérdida de agudeza visual o incremento en la metamorfopsia.

La enfermedad de Best sigue un patrón de herencia autosómica dominante. El gen responsable de la enfermedad ha sido localizado en cromosoma 11q, y denominado VMD2, el cual codifica una proteína denominada bestrofina, la cual ha sido localizada en la membrana plasmática basolateral del epitelio pigmentario de la retina²¹³⁻²¹⁶. A pesar de tratarse de una enfermedad de herencia dominante, la expresividad de este gen es variable (baja penetrancia), y las alteraciones maculares a veces nunca se desarrollan en portadores obligados.

El EOG demuestra una marcada reducción del ratio luz-oscuridad con un índice de Arden patológico²¹⁷⁻²¹⁸. El ERG es normal. El EOG puede ser útil para de-

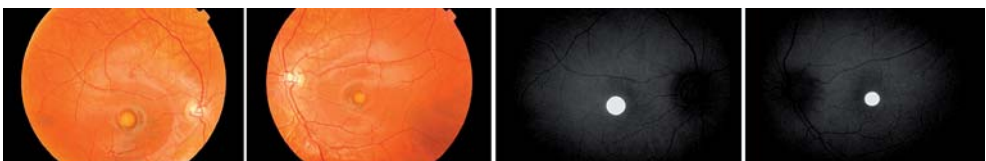


Figura 38. Enfermedad de Best y su AF en estadio viteliforme en la primera década de la vida.



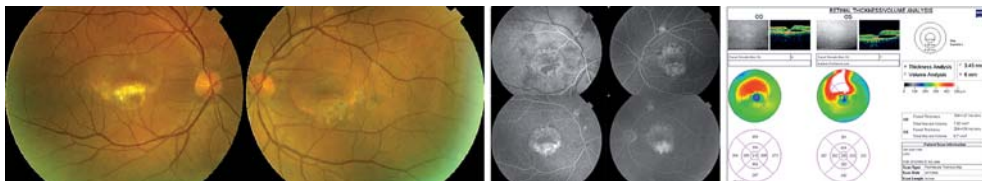


Figura 39. Best en estadio pseudohipopión, con su AFG y el OCT en la tercera década de la vida.

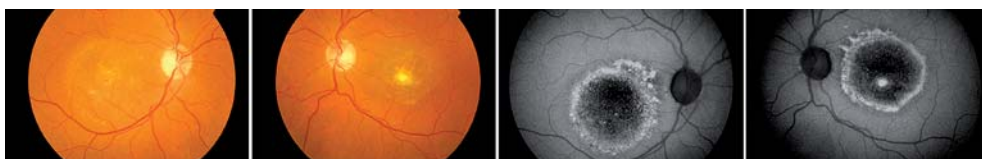


Figura 40. Best avanzado con su autofluorescencia. Atrofia en OD y cicatriz de CNV en OI.

tectar aquellos pacientes que presentan la mutación sin lesiones en el área macular, y que pueden transmitir la enfermedad a la siguiente generación.

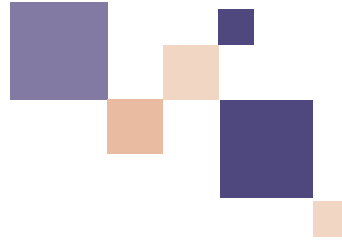
La angiografía fluoresceínica no es útil en esta enfermedad (a menos que se sospeche neovascularización coroidea). La tomografía de coherencia óptica demuestra el depósito del material hiperreflectante en el espacio subretiniano. Las imágenes por autofluorescencia demuestran la marcada hiperautofluorescencia del material viteliforme, y en fases avanzadas, cuando predomina la atrofia o fibrosis, es característica la hiperautofluorescencia en los márgenes

de la lesión con hipoautofluorescencia en el área de atrofia del EPR.

Recordemos que el estadio viteliforme (lesiones amarillas simétricas subfoveales) aparece en las primeras décadas de la vida. Una lesión de tipo viteliforme en un paciente adulto no debe ser diagnosticada de Best a menos que se confirme un EOG anómalo, pues puede deberse a otras causas²¹⁹.

El diagnóstico diferencial de las lesiones viteliformes maculares incluye: adult-onset foveomacular dystrophy, pattern dystrophy of the RPE, pseudo-vitelliform macular detachment associated with basal laminar or cuticular drusen²²⁰⁻²²².

Bibliografía



1. Fishman GA, Birch DG, Holder GA, Brige MG. Electrophysiologic Testing in Disorders of the Retina, Optic nerve, and Visual Pathway. In: Ophthalmology Monographs 2 of the American Academy of Ophthalmology. 2nd Edition. Singapore. LEO. 2001.
2. Heckenlively JR, Arden GB, eds. Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision. St. Louis. Mosby Year Book, Inc. 1991.
3. Brown M, Marmor MF, Vaegan, Zrenner E, Brigell M, Bach M. ISCEV Standard for Clinical Electro-oculography (EOG) 2006, 205-212.
4. Marmor MF, Zrenner E. Standard for clinical electro-oculography. Doc Ophthalmol 1993; 85: 115-124.
5. Marmor MF, Holder GE, Seeliger NW, Yamamoto S: Standard for clinical electroretinography (2003 update). Doc Ophthalmol 2004; 108: 107-114.
6. Marmor MF, Fulton A, Holder GE, Miyake Y (Chair), Brigell M, Bach M. ISCEV Standard for clinical electroretinography (2008 update).
7. Brown M, Marmor MF, Vaegan, Zrenner E, Brigell M, Marmor MF, Zrenner E. Standard for clinical electroretinography. Doc Ophthalmol 1998; 97: 143-156.
8. Brigell M, Bach M, Barber C, Moskowitz A, Robson J: Guidelines for calibration of stimulus and recording parameters used in clinical electrophysiology of vision (Revised 2002). Doc Ophthalmol 2003; 107: 185-193.
9. Bach M, Hawlina M, Holder GE, Marmor M, Meigen T, Vaegan, Miyake Y. Standard for Pattern Electroretinography. Doc Ophthalmol 2000; 101: 11-18.
10. Holder GE, Brigell MG, Hawlina M, Meigen T, Vaegan, Bach M. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography - 2007 update. Doc Ophthalmol 2007, 114: 111-116.
11. Hood DC, Bach M, Brigell M, Keating D, Kondo M, Lyons JS, Palmowski-Wolfe AM. ISCEV guidelines for clinical multifocal electroretinography (2007 edition). Doc Ophthalmol 2008; 116: 1-11.
12. Odom JV, Bach M, Barber C, Brigell M, Holder G, Marmor MF, Tormene AP, Vaegan: Visual evoked potentials standard. Doc Ophthalmol 2004; 108: 115-123.
13. Marmor MF. The dilemma of the late-onset «dystrophy». Doc Ophthalmol 2007; 114: 107-109.
14. Seles S, Lang GE. CAR syndrome (carcinoma-associated retinopathy syndrome) associated with an adenocarcinoma of the cervix. Klin Monatsbl Augenheilkd 2005; 222: 736-739.
15. Goodwin P. Hereditary retinal disease. Curr Opin Ophthalmol 2008; 19: 255-262.
16. Koh AH, Hogg CR, Holder GE. The incidence of negative ERG in clinical practice. Doc Ophthalmol 2001; 102: 19-30.
17. Renner AB, Kellner U, Cropp E, Foerster MH. Dysfunction of transmission in the inner retina: incidence and clinical causes of negative electroretinogram. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2006; 244: 1467-73. Epub 2006 Apr 13.
18. Bird AC. Retinal photoreceptor dystrophies; Edward Jackson Memorial Lecture. Am J Ophthalmol 1995; 119: 543-562.
19. Hamel C. Retinitis pigmentosa. Orphanet J Rare Dis. 2006; 11: 1: 40.



20. Fain GL. Why photoreceptors die (and why they don't). *Bioessays* 2006; 28: 344-354.
21. Ben-Arie-Weintrob Y, Berson EL, Dryja TP. Histopathologic-genotypic correlations in retinitis pigmentosa and allied diseases. *Ophthalmic Genet* 2005; 26: 91-100.
22. Somani S, Brent MH, Markowitz SN. Visual field expansion in patients with retinitis pigmentosa. *Can J Ophthalmol* 2006; 41: 27-33.
23. Tsujikawa M, Wada Y, Sukegawa M, Sawa M, Gomi F, Nishida K, Tano Y. Age at onset curves of retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 2008; 126: 337-340.
24. van Soest S, Westerveld A, de Jong PT, Bleeker-Wagemakers EM, Bergen AA. Retinitis pigmentosa: defined from a molecular point of view. *Surv Ophthalmol* 1999; 43: 321-334.
25. Daiger SP, Bowne SJ, Sullivan LS. Perspective on genes and mutations causing retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 151-158.
26. Skeik N, Jabr FI. Usher's syndrome. *Intern Med.* 2008; 47: 807-808. Epub 2008 Apr 16.
27. Kimberling WJ, Moller C. Clinical and molecular genetics of Usher syndrome. *J Am Acad Audiol* 1995; 6: 63-72.
28. Smith RJH, Berlin CI, Hejtmancik JF, et al. Clinical diagnosis of the Usher syndromes. *Am J Med Genet.* 1994; 50: 32-38.
29. Usher CH. Clinical and genetic heterogeneity of Usher syndrome. *R. Lond Ophthalmol Hosp Rep* 1914; 19: 130-236.
30. Jacobson SG, Cideciyan AV, Aleman TS, Sumaroka A, Roman AJ, Gardner LM, Prosser HM, Mishra M, Bech-Hansen NT, Herrera W, Schwartz SB, Liu XZ, Kimberling WJ, Steel KP, Williams DS. Usher syndromes due to MYO7A, PCDH15, USH2A or GPR98 mutations share retinal disease mechanism. *Hum Mol Genet.* 2008; 17: 2405-2415. Epub 2008 May 7.
31. Bruford A, Riise R, Teague PW, et al. Linkage mapping in 29 Bardet-Biedl syndrome families confirms loci in chromosomal regions 11q13, 15q22.3-q23, and 16q21. *Genomics* 1997; 41: 93-99.
32. Campo RV, Aaberg TM. Ocular and systemic manifestations of the Bardet-Biedl syndrome. *Am J Ophthalmol* 1982; 94: 750-756.
33. Green JS, Parey PS, Hamett JD, et al. The cardinal manifestations of Bardet-Biedl syndrome a form of Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome. *N Engl J Med* 1989; 321: 1002-1009.
34. Keith CG. Bardet-Biedl syndrome. *Aust J Ophthalmol* 1984; 12: 143-148.
35. Rizzo JF, Berson EL, Lessell S. Retinal and neurological findings in the Laurence-Moon-Bardet-Biedl phenotype. *Ophthalmology* 1986; 93: 1452-1456.
36. Hansen RM, Eklund SE, Benador IY, Mocko JA, Akula JD, Liu Y, Martinez-Perez ME, Fulton AB. Retinal degeneration in children: dark adapted visual threshold and arteriolar diameter. *Vision Res* 2008; 48: 325-31. Epub 2007 Aug 31.
37. Berson EL. Electroretinographic findings in retinitis pigmentosa. *Jpn J Ophthalmol* 1987; 31: 327-348.
38. Berson EL. Retinitis Pigmentosa. The Friedenwald Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34: 1659-1675.
39. Stavrou P, Good PA, Broadhurst EJ, Bunday S, Fielder AR, Crews SJ. ERG and EOG abnormalities in carriers of X-linked retinitis pigmentosa. *Eye* 1996; 10: 581-589.
40. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet* 2006; 368: 1795-1809.
41. Gerth C, Wright T, Héon E, Westall CA. Assessment of central retinal function in patients with advanced retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 1312-1318.
42. Sandberg MA, Gaudio AR. Reading speed of patients with advanced retinitis pigmentosa or choroïderemia. *Retina* 2006; 26: 80-88.
43. Kiser AK, Mladenovich D, Eshraghi F, Bourdeau D, Dagnelie G. Reliability and consistency of visual acuity and contrast sensitivity measures in advanced eye disease. *Optom Vis Sci.* 2005; 82: 946-954.
44. Hajali M, Fishman GA, Anderson RJ. The prevalence of cystoid macular oedema in retinitis pigmentosa patients determined by optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 1065-1068.
45. Witkin AJ, Ko TH, Fujimoto JG, Chan A, Drexler W, Schuman JS, Reichel E, Duker JS. Ultra-high resolution optical coherence tomography assessment of photoreceptors in retinitis pigmentosa and related diseases. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 945-952. Epub 2006 Sep 1.



46. Robson AG, Michaelides M, Saihan Z, Bird AC, Webster AR, Moore AT, Fitzke FW, Holder GE. Functional characteristics of patients with retinal dystrophy that manifest abnormal parafoveal annuli of high density fundus autofluorescence; a review and update. *Doc Ophthalmol* 2008; 116: 79-89. Epub 2007 Nov 6.
47. Meyerle CB, Fisher YL, Spaide RF. Autofluorescence and visual field loss in sector retinitis pigmentosa. *Retina* 2006; 26: 248-250.
48. Kellner U, Kellner S, Weber BH, Fiebig B, Weinitz S, Ruether K. Lipofuscin- and melanin-related fundus autofluorescence visualize different retinal pigment epithelial alterations in patients with retinitis pigmentosa. *Eye* 2008 Sep 12. [Epub ahead of print].
49. Ikenoya K, Kondo M, Piao CH, Kachi S, Miyake Y, Terasaki H. Preservation of macular oscillatory potentials in eyes of patients with retinitis pigmentosa and normal visual acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 3312-3317.
50. Wolsley CJ, Silvestri G, O'Neill J, Saunders KJ, Anderson RS. The association between multifocal electroretinograms and OCT retinal thickness in retinitis pigmentosa patients with good visual acuity. *Eye* 2008 Oct 31. [Epub ahead of print].
51. Nagy D, Schönfisch B, Zrenner E, Jägle H. Long-term follow-up of retinitis pigmentosa patients with multifocal electroretinography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 4664-4671. Epub 2008 Jun 19.
52. Seeliger M, Pfister M, Gendo K, Paasch S, Apfelstedt-Sylla E, Plinkert P, Zenner HP, Zrenner E. Comparative study of visual, auditory, and olfactory function in Usher syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999; 237: 301-307.
53. Daiger SP, Sullivan LS, Gire AI, Birch DG, Heckenlively JR, Bowne SJ. Mutations in known genes account for 58% of autosomal dominant retinitis pigmentosa (adRP). *Adv Exp Med Biol* 2008; 613: 203-209.
54. Koenekoop RK, Lopez I, den Hollander AI, Allikmets R, Cremers FP. Genetic testing for retinal dystrophies and dysfunctions: benefits, dilemmas and solutions. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007; 35: 473-485.
55. Chong NHV, Bird AC. Management of inherited outer retinal dystrophies: present and future. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 120-122.
56. Hamosh A, Scott AF, Amberger J, Bocchini C, Valle D, McKusick VA. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders. *Nucl. Acids Res* 2002; 30: 52-55.
57. Dryja TP, Hahn LB, Cowley GS, McGee TL, Berson EL. Mutation spectrum of the rhodopsin gene among patients with autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991; 88: 9370-9374.
58. Heckenlively JR. Autosomal dominant retinitis pigmentosa. In Heckenlively JR. (ed.) *Retinitis Pigmentosa*. Philadelphia. Lippincott. 1988: pp. 125-149.
59. Inglehearn CF. Molecular genetics of human retinal dystrophies. *Eye* 1998; 12: 571-579.
60. Kajiwara K, Hahn LG, Mukai S, Travis GH, Berson EL, Dryja TP. Mutations in the human degeneration slow gene in autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Nature* 1991; 354: 480-483.
61. [No authors listed]. NEI statement: Update on vitamin A as a treatment for retinitis pigmentosa. *Optom Vis Sci* 2008; 85: E790-E791.
62. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 761-772.
63. Marmor MF. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 1460-1461.
64. Massof RW, Finkelsein D. Supplemental vitamin A retards loss of ERG amplitude in retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 751-754.
65. Norton EWD. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 1460.
66. Hodge WG, Barnes D, Schachter HM, Pan YI, Lowcock EC, Zhang L, Sampson M, Morrison A, Tran K, Miguelez M, Lewin G. The evidence for efficacy of omega-3 fatty acids in preventing or slowing the progression of retinitis pigmentosa: a systematic review. *Can J Ophthalmol* 2006; 41: 481-490.



67. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Moser A, Brockhurst RJ, Hayes KC, Johnson CA, Anderson EJ, Gaudio AR, Willett WC, Schaefer EJ. Clinical trial of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 1297-1305.
68. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Moser A, Brockhurst RJ, Hayes KC, Johnson CA, Anderson EJ, Gaudio AR, Willett WC, Schaefer EJ. Further evaluation of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment: subgroup analyses. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 1306-1314.
69. Bazan NG. Cell survival matters: docosahexaenoic acid signaling, neuroprotection and photoreceptors. *Trends Neurosci* 2006; 29: 263-271. Epub 2006 Apr 3.
70. Bahrami H, Melia M, Dagnelie G. Lutein supplementation in retinitis pigmentosa: PC-based vision assessment in a randomized double-masked placebo-controlled clinical trial [NCT00029289]. *BMC Ophthalmol* 2006; 6: 23.
71. Sanz MM, Johnson LE, Ahuja S, Ekström PA, Romero J, van Veen T. Significant photoreceptor rescue by treatment with a combination of antioxidants in an animal model for retinal degeneration. *Neuroscience* 2007; 145: 1120-1129. Epub 2007 Feb 9.
72. Berson EL. Nutrition and retinal degenerations. *Int Ophthalmol Clin* 2000; 40: 93-111.
73. Komeima K, Rogers BS, Lu L, Campochiaro PA. Antioxidants reduce cone cell death in a model of retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 11300-11305. Epub 2006 Jul 18.
74. Jackson H, Garway-Heath D, Rosen P, Bird AC, Tuft SJ. Outcome of cataract surgery in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol*. 2001 Aug; 85(8): 936-8.
75. Wolfensberger TJ. The role of carbonic anhydrase inhibitors in the management of macular edema. *Doc Ophthalmol* 1999; 97: 387-397.
76. Fishman GA, Apushkin MA. Continued use of dorzolamide for the treatment of cystoid macular oedema in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 743-745. Epub 2007 Jan 10.
77. Grover S, Apushkin MA, Fishman GA. Topical dorzolamide for the treatment of cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 850-858. Epub 2006 Mar 20. Comment in: *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 707; author reply 707-708.
78. García-Arumí J, Martínez V, Sararols L, Corcostegui B. Vitreoretinal surgery for cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 2003; 110: 1164-1169.
79. Melo GB, Farah ME, Aggio FB. Intravitreal injection of bevacizumab for cystoid macular edema in retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85: 461-463. Epub 2007 Feb 20.
80. Scorolli L, Morara M, Meduri A, Reggiani LB, Ferreri G, Scalinci SZ, Meduri RA. Treatment of cystoid macular edema in retinitis pigmentosa with intravitreal triamcinolone. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 759-764.
81. Gass JDM. Stereoscopic atlas of macular diseases: diagnosis and treatment, 4th ed. St Louis, MO: CV Mosby; 1997: pp. 357.
82. Adrian W, Everson RW, Schmidt I. Protection against photic damage in retinitis pigmentosa. *Adv Exp Med Biol* 1977; 77: 233-247.
83. Paskowitz DM, LaVail MM, Duncan JL. Light and inherited retinal degeneration. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 1060-1066. Epub 2006 May 17.
84. Weiss NJ. Low vision management of retinitis pigmentosa. *J Am Optom Assoc* 1991; 62: 42-52.
85. Croughs P. Filtering lenses in retinopathy. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 1997; 264: 119-124.
86. Somani S, Brent MH, Markowitz SN. Visual field expansion in patients with retinitis pigmentosa. *Can J Ophthalmol* 2006; 41: 27-33.
87. Hartong DT, Kooijman AC. Night-vision goggles for night-blind subjects: subjective evaluation after 2 years of use. *Ophthalmic Physiol Opt* 2006; 26: 490-496.
88. Mancil RM, Mancil GL, King E, Legault C, Munday J, Alfieri S, Nowakowski R, Blasch BB. Improving nighttime mobility in persons with night blindness caused by retinitis pigmentosa: A comparison of two low-vision mobility devices. *J Rehabil Res Dev* 2005; 42: 471-486.



89. Grant CA, Berson EL. Treatable forms of retinitis pigmentosa associated with systemic neurological disorders. *Int Ophthalmol Clin* 2001; 41: 103-110.
90. Blanchet C, Roux AF, Hamel C, Ben Salah S, Artières F, Faugère V, Uziel A, Mondain M. Usher type I syndrome in children: genotype/phenotype correlation and cochlear implant benefits. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2007; 128: 137-143.
91. Jangra D, Ganesh A, Thackray R, Austin L, Ulster A, Sutherland J, Levin AV. Psychosocial adjustment to visual loss in patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmic Genet* 2007; 28: 25-30.
92. Mezer E, Babul-Hirji R, Wise R, Chipman M, DaSilva L, Rowell M, Thackray R, Shuman CT, Levin AV. Attitudes regarding predictive testing for retinitis pigmentosa. *Ophthalmic Genet* 2007; 28: 9-15.
93. Ohguro H. New drug therapy for retinal degeneration. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2008; 112: 7-21.
94. Marigo V. Programmed cell death in retinal degeneration: targeting apoptosis in photoreceptors as potential therapy for retinal degeneration. *Cell Cycle* 2007; 6: 652-655. Epub 2007 Mar 17.
95. Buch PK, MacLaren RE, Ali RR. Neuroprotective gene therapy for the treatment of inherited retinal degeneration. *Curr Gene Ther* 2007; 7: 434-445.
96. Gorbatyuk MS, Hauswirth WW, Lewin AS. Gene therapy for mouse models of ADRP. *Adv Exp Med Biol* 2008; 613: 107-112.
97. Stieger K, Mendes-Madeira A, Meur GL, Weber M, Deschamps JY, Nivard D, Provost N, Moullier P, Rolling F. Oral administration of doxycycline allows tight control of transgene expression: a key step towards gene therapy of retinal diseases. *Gene Ther* 2007; 14: 1668-1673. Epub 2007 Oct 4.
98. Tomita H, Sugano E, Yawo H, Ishizuka T, Isago H, Narikawa S, Kügler S, Tamai M. Restoration of visual response in aged dystrophic RCS rats using AAV-mediated channelopsin-2 gene transfer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 3821-3826.
99. Shinohara T, Mulhern ML, Madson CJ. Silencing gene therapy for mutant membrane, secretory, and lipid proteins in retinitis pigmentosa (RP). *Med Hypotheses* 2008; 70: 378-380. Epub 2007 Jun 27.
100. O'Reilly M, Palfi A, Chadderton N, Millington-Ward S, Ader M, Cronin T, Tuohy T, Auricchio A, Hildinger M, Tivnan A, McNally N, Humphries MM, Kiang AS, Humphries P, Kenna PF, Farrar GJ. RNA interference-mediated suppression and replacement of human rhodopsin in vivo. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 127-135. Epub 2007 May 23.
101. Lund R. Cell-based therapies to limit photoreceptor degeneration. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2008; 83: 457-464.
102. Pinilla I, Cuenca N, Sauvé Y, Wang S, Lund RD. Preservation of outer retina and its synaptic connectivity following subretinal injections of human RPE cells in the Royal College of Surgeons rat. *Exp Eye Res* 2007; 85: 381-392. Epub 2007 Jun 14.
103. Vecino E. Gene therapy against retinosis pigmentary. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2008; 83: 213-214.
104. Mooney I, LaMotte J. A review of the potential to restore vision with stem cells. *Clin Exp Optom* 2008; 91: 78-84.
105. Arnhold S, Absenger Y, Klein H, Addicks K, Schraermeyer U. Transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells rescue photoreceptor cells in the dystrophic retina of the rhodopsin knockout mouse. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245: 414-422. Epub 2006 Aug 4.
106. Haruta M. Embryonic stem cells: potential source for ocular repair. *Semin Ophthalmol* 2005; 20: 17-23.
107. Sieving PA, Caruso RC, Tao W, Coleman HR, Thompson DJ, Fullmer KR, Bush RA. Ciliary neurotrophic factor (CNTF) for human retinal degeneration: phase I trial of CNTF delivered by encapsulated cell intraocular implants. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 3896-3901. Epub 2006 Feb 27.
108. Besch D, Sachs H, Szurman P, Gülicher D, Wilke R, Reinert S, Zrenner E, Bartz-Schmidt KU, Gekeler F. Extraocular surgery for implantation of an active subretinal visual prosthesis with external connections: feasibility and outcome in seven patients. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 1361-1368. Epub 2008 Jul 28.
109. Thanos S, Heiduschka P, Stupp T. Implantable visual prostheses. *Acta Neurochir Suppl* 2007; 97: 465-472.



110. Gekeler F, Szurman P, Grisanti S, Weiler U, Claus R, Greiner TO, Völker M, Kohler K, Zrenner E, Bartz-Schmidt KU. Compound subretinal prostheses with extra-ocular parts designed for human trials: successful long-term implantation in pigs. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245: 230-241.
111. Avila-Fernandez A, Riveiro-Alvarez R, Vallespin E, Wilke R, Tapias I, Cantalapiedra D, Aguirre-Lamban J, Gimenez A, Trujillo-Tiebas MJ, Ayuso C. CERKL mutations and associated phenotypes in seven Spanish families with autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 2709-2713.
112. Michaelides M, Hardcastle AJ, Hunt DM, Moore AT. Progressive cone and cone-rod dystrophies: phenotypes and underlying molecular genetic basis. *Surv Ophthalmol* 2006; 51: 232-258.
113. Simunovic MP, Moore AT. The cone dystrophies. *Eye* 1998; 12: 553-565.
114. Hamel CP. Cone rod dystrophies. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 7.
115. Weleber RG, Eisner A. Cone Degeneration (Bull's eye dystrophies) and colour vision defects in retinal dystrophies and degenerations. *DA Newsome*. New York. Raven Press. 1988; pp. 233-56.
116. Kelsell RE, Evans K, Gregory C, Moore AT, Bird AC, Hunt DM. Localisation of a gene for autosomal dominant cone-rod dystrophy CORD 6 to chromosome 17p. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 587-600.
117. Nakazawa M, Kikawa E, Chida Y, Wada Y, Shiono T, And Tamai M. Autosomal dominant cone-rod dystrophy associated with mutations in codon 244 (Asn211His) and codon 184 (Tyr184Ser) of the peripherin/RDS gene. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 72-78.
118. Payne AM, Downes SM, Bessant DAR, Taylor R, Holder GE, Warren MJ, Bird AC, Bhattacharya SS. A mutation in guanylate cyclase activator 1A (GUCA1A) in an autosomal dominant cone dystrophy pedigree mapping to a new locus on chromosome 6p21.1. *Hum Mol Genet* 1998; 2: 273-277.
119. Small KW, Syrquin M, Mullen L, Gehrs K. Mapping of autosomal dominant cone degeneration to chromosome 17p. *Am. J. Ophthalmol* 1996; 121: 13-18.
120. Jacobsen DM, Thompson HS, Bartley JA. X-linked progressive cone dystrophy. Clinical characteristics in affected males and female carriers. *Ophthalmology* 1989; 96: 885.
121. Young RS, Krefman RA, Fishman GA. Visual improvements with red-tinted glasses in a patient with cone dystrophy. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 268-271.
122. Jonsson AC, Burstedt MS, Golovleva I, Sandgren O. Tinted contact lenses in Bothnia dystrophy. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85: 534-539. Epub 2007 Mar 22.
123. Yzer S, Leroy BP, De Baere E, de Ravel TJ, Zonneveld MN, Voeselek K, Kellner U, Ciriano JP, de Faber JT, Rohrschneider K, Roepman R, den Hollander AI, Cruysberg JR, Meire F, Casteels I, van Moll-Ramirez NG, Allikmets R, van den Born LI, Cremers FP. Microarray-based mutation detection and phenotypic characterization of patients with Leber congenital amaurosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 1167-1176.
124. Alström CH, Olson OA. Heredo-retinopathia congenitalis monohybrida recessiva autosomalis. *Hereditas* 1957; 43: 1-178.
125. Edwards WC, Price WD, Macdonald R Jr. Congenital amaurosis of retinal origin (Leber). *Am J Ophthalmol* 1971; 72: 724-728.
126. den Hollander AI, Roepman R, Koenekoop RK, Cremers FP. Leber congenital amaurosis: genes, proteins and disease mechanisms. *Prog Retin Eye Res* 2008; 27: 391-419. Epub 2008 Jun 1.
127. Dagi LR, Leys MJ, Hansen RM, Fulton AB. Hyperopia in complicated Leber's congenial amaurosis. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 709-712.
128. Wagner Rs, Caputo AR, Nelson LB, Zanoni D. High hyperopia in Leber's congenial amaurosis. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1507-1509.
129. Chew E, Deutman A, Pinckers A, Aan de Kerk A. Yellowish flecks in Leber's congenial Amaurosis. *Br J Ophthalmol* 1984; 68: 727-731.
130. Heher KI, Traboulsi EI, maumenee IH. The natural history of Leber's congenial amaurosis: age related findings in 35 patients. *Ophthalmology* 1992; 99: 241-245.
131. Lambert SR, Kriss A, Taylor d, et al. Follow-up and diagnostic reappraisal of 75 patients with Leber's congenial amaurosis. *Am J Ophthalmol* 1989; 107: 624-631.



132. Smith D, Oestreicher J, Musarella MA. Clinical spectrum of Leber's congenital amaurosis in the second to fourth decades of life. *Ophthalmology* 1990; 97: 1156-1161.
133. Franceschetti A, Dieterle P. Importance diagnostique et pronostique de l'électroretinogramme (ERG) dans les dégénérescences tapéto-rétiniennes avec rétrécissement du champ visuel et héméralopie. *Confin Neurol* 1954; 14: 184-186.
134. Chaker N, Mghaieth F, Baccouri R, Merdassi A, Turki F, El Matri L. Clinical and angiographic characteristics of Bietti's corneoretinal dystrophy: a case study of an 8-year-old girl. *J Fr Ophthalmol* 2007; 30: 39-43.
135. Giuffre G. Progression of Bietti's crystalline dystrophy. *J Fr Ophthalmol* 1991; 14: 249-254.
136. Humbert G, Delettre C, Sénéchal A, Bazalgette C, Barakat A, Bazalgette C, Arnaud B, Lenaers G, Hamel CP. Homozygous deletion related to Alu repeats in RLBP1 causes retinitis punctata albescens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 4719-4724.
137. Ellis DS, Heckenlively JR. Retinitis punctata albescens; fundus appearance and functional abnormalities. *Retina* 1983; 3: 27-31.
138. Marmor MF. Defining fundus albipunctatus. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1977; 13: 227-234.
139. Pearlman JT, Flood TP, Siff SR. Retinitis pigmentosa sine pigmento. *Am J Ophthalmol* 1976; 81: 417-419.
140. Van Woerkom C, Ferrucci S. Sector retinitis pigmentosa. *Optometry* 2005; 76: 309-317.
141. de Crecchio G, Alfieri MC, Cennamo G, D'Esposito F, Forte R. Pericentral pigmentary retinopathy: long-term follow-up. *Eye* 2006; 20: 1408-1410. Epub 2006 Feb 3.
142. Choi JY, Sandberg MA, Berson EL. Natural course of ocular function in pigmented paravenous retinochoroidal atrophy. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 763-765.
143. Porta A, Pierrotet C, Aschero M, Orzalesi N. Preserved para-arteriolar retinal pigment epithelium retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 1992; 113: 161-164.
144. Henkes HE. Does Unilateral retinitis pigmentosa really exist? An ERG and EOG study of the fellow eye. In Burian HM, Jacobson JH, editors: *Clinical electroretinography: proceedings of the Third International Symposium held in October, 1964*. Oxford, New York. Pergamon Press. 1966, pp. 327-350.
145. Carr RE, Siegel IM. Unilateral retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1973; 90: 21-26.
146. Foxman SG, Heckenlively JR, Bateman JB, Wirtschafter JD. Classification of congenital and early onset retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1502-1506.
147. Spekrijse H, Apkarian P. The use of a system analysis approach to electrodiagnostic (ERG and VEP) assessment. *Vision Res* 1986; 26: 195-219.
148. Rubin ML, Fishman RS, McKay RA. Choroideremia; study of a family and literature review. *Arch Ophthalmol* 1966; 76: 563-574.
149. McCulloch C, McCulloch RJP. A hereditary and clinical study of choroideremia. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 52nd Annual Mtg. 1947, publ 1948, pp. 160-190.
150. Renner AB, Kellner U, Cropp E, Preising MN, MacDonald IM, van den Hurk JA, Cremers FP, Foerster MH. Choroideremia: variability of clinical and electrophysiological characteristics and first report of a negative electroretinogram. *Ophthalmology* 2006; 113: 2066.e1-10. Epub 2006 Aug 28.
151. Seabra MC, Brown MS, Goldstein JL. Retinal degeneration I choroideremia: deficiency of Rab geranylgeranyl transferase. *Science* 1993; 259: 377.
152. Hayasaka S, Shoji K, Kanno C-I et al. Differential diagnosis of diffuse choroidal atrophies, diffuse choriocapillaris atrophy, choroideremia, and gyrate atrophy of the choroid and retina. *Retina* 1985; 5: 30-37.
153. Kurstjens JH. Choroideremia and Gyrate atrophy of the choroid and retina. *Doc Ophthalmol* 1965; 19: 1.
154. Van der Hurk JA, Van Zandvoort PM, Brunsmann F, et al. Prenatal exclusion of choroideremia. *Am J Med Genet* 1992; 44: 822-823.
155. Wilson DJ, Weleber RG, Green WR. Ocular clinicopathologic study of gyrate atrophy. *Am J Ophthalmol*. 1991; 111: 24-33.



- 156.** Kaiser-Kupfer MI. et al. Systemic manifestations of gyrate atrophy of the choroid and retina. *Ophthalmology* 1981; 88: 302.
- 157.** Takki K Gyrate atrophy of the choroid and retina with hyperornithinemia *Br J Ophthalmol* 1974; 58: 53.
- 158.** Kaiser-Kupfer MI et al. Gyrate atrophy of the choroid and retina: improved visual function following reduction of plasma ornithine by diet. *Science* 1980; 210: 1128.
- 159.** Kaiser-Kupfer MI, Caruso RC, Valle D. Gyrate atrophy of the choroid and retina. Long-term reduction of ornithine slows retinal degeneration. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1539-1548.
- 160.** Carr RE. Congenital stationary night blindness. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1974; 72: 448-487.
- 161.** Watanabe I, Taniguchi Y, Morioka K, Kato M. Congenital stationary night blindness with myopia: a clinicopathologic study. *Doc Ophthalmol* 1986; 63: 55-62.
- 162.** Strom TM, Nyakatura G, Apfelstedt-Sylla E, et al. An L-type calcium-channel gene mutated in incomplete X-linked congenital stationary night blindness. *Nat Genet* 1998; 19: 260-263.
- 163.** Rao VR, Cohen GB, Oprian DD. Rhodopsin mutation G90D and a molecular mechanism for congenital night blindness. *Nature* 1994; 367: 639-642.
- 164.** Ripps H. Night blindness revisited from man to molecules. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982; 23: 588-609.
- 165.** Dryja TP, Hahn LB, Reboul T, Arnaud B. Missense mutation in the gene encoding the alpha subunit of rod transducin in the Nougaret form of congenital stationary night blindness. *Nat Genet* 1996; 13: 358-360.
- 166.** Miyake Y, Yagasaki K, Horiguchi M, Kawase Y, Kanda T. Congenital stationary night blindness with negative electroretinogram: a new classification. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 1013-1020.
- 167.** Young RS, Krefman RA, Anderson RJ, Fishman GA. Two additional benefits of dark glasses on rod vision in patients with congenital achromatopsia. *Am J Optom Physiol Opt.* 1983; 60: 56-60.
- 168.** Rajak SN, Currie AD, Dubois VJ, Morris M, Vickers S. Tinted contact lenses as an alternative management for photophobia in stationary cone dystrophies in children. *J AAPOS* 2006; 10: 336-339.
- 169.** Nathans J, Thomas D, Hogness DS. Molecular genetics of human colour vision: the genes encoding blue green and red pigments. *Science* 1986; 232: 193-202.
- 170.** Reichel E, Bruce AM, Sandberg MA, Berson EL An electroretinographic and molecular genetic study of x-linked cone degeneration. *Am J Ophthalmol* 1989; 108: 540-547.
- 171.** Neitz J, Neitz M. Color vision defects. In *Molecular Genetics of Inherited Eye Disorders*. Jay B. and Wright AF eds. Harwood academic publishers. New York, New York. 1994: Vol 2: Chap 9; pp. 217-57.
- 172.** Van Driel MA, Maugeri A, Klevering BJ, et al. ABCR unites what ophthalmologist divide. *Ophthalmic Genet* 1998; 19: 117-122.
- 173.** Riveiro-Alvarez R, Aguirre-Lamban J, Lopez-Martinez MA, Trujillo-Tiebas MJ, Cantalapiebra D, Vallespin E, Avila-Fernandez A, Ramos C, Ayuso C. Frequency of ABCA4 mutations in 278 Spanish controls: an insight into the prevalence of autosomal recessive Stargardt disease (arSTGD). *Br J Ophthalmol* 2008 Oct 31. [Epub ahead of print].
- 174.** Allikmets R, Singh N, Shroyen SH, et al. A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular Dystrophy. *Nat Genet* 1997; 15: 236-246.
- 175.** Mandal NA, Ambasudhan R, Wong PW, et al. Characterization of mouse orthologue of ELOVL4: genomic organization and spatial and temporal expression. *Genomics* 2004; 83: 626-635.
- 176.** Cideciyan AV, Aleman TS, Swider M, et al. Mutations in ABCA4 results in accumulation of lipofuscin before slowing of the retinoid cycle: a reappraisal of the human disease séquence. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 525-534.
- 177.** De Laey JJ, Veroughstraete C. Hyperlipofuscinosis and subretinal fibrosis in Stargardt's disease. *Retina* 1995; 15: 399-406.
- 178.** Shroyen NF, Lewis RA, Allikmets R, et al. The rod photoreceptor ATP-binding cassette transporter gene, ABCR and retinal disease: from monogenic to multifactorial. *Vis Res* 1999; 39: 2537-2544.
- 179.** Mata NL, Weng J, Travis GH. Biosynthesis of a major lipofuscin fluorophore in mice and human retinal and macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 13: 7154-7159.



180. Pacione LR, Szego MJ, Ikeda S, et al. Progress toward understanding the genetic and biochemical mechanisms of inherited photoreceptor degenerations. *Annu Rev Neurosci* 2003; 26: 657-700.
181. Paloma E, Coco R, Martínez-Mir A, Vilageliu L, Balcells S, González-Duarte R. Análisis de ABCA4 in mixed Spanish Familias segregating different retinal dystrophies. *Hum Mutat* 2002; 20: 476-483.
182. Gass JDM, Steroscopic atlas of macular diseases: diagnosis and treatment, 4th ed. St Louis, MO: CV Mosby; 1997: pp. 326-333.
183. Cideciyan AV, Swider M, Aleman TS, Sumaroka A, Schwartz SB, Roman MI, Milam AH, Bennett J, Stone EM, Jacobson SG. ABCA4-associated retinal degenerations spare structure and function of the human parapapillary retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 200; 46: 4739-4746.
184. Fishman GA, Stone EM, Grover S, et al. Variation of clinical expression in patients with Stargardt dystrophy and sequence variations in the ABCR gene. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 504-510.
185. Kang Derwent JJ, Derlacki DJ, Hetling JR, et al. Dark Adaptation of rod photoreceptors in normal subjects, and in patients with Stargardt disease and an ABCA4 mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 2447-2456.
186. Lachapelle P, Little JM, Roy MS. The electroretinogram in Stargardt's disease and fundus flavimaculatus. *Doc Ophthalmol* 1989; 73: 395-404.
187. Shastry BS. Evaluation of the common variants of the ABCA4 gene in families with Stargardt disease and autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Int J Mol Med* 2008; 21: 715-720.
188. Lois N, Holder GE, Fitzke FW, et al. Intrafamilial variation of phenotype in Stargardt Macular Dystrophy-Fundus Flavimaculatus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 2668-2675.
189. Ergun E, Hermann B, Wirtsch M, Unterhuber A, Ko TH, Sattmann H, Scholda C, Fujimoto JG, Stur M, Drexler W. Assessment of central visual function in Stargardt's disease/fundus flavimaculatus with ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 310-316.
190. Sunness JS, Ziegler MD, Applegate CA. Issues in quantifying atrophic macular disease using retinal autofluorescence. *Retina* 2006; 26: 666-672.
191. Sunness JS, Steiner JN. Retinal function and loss of autofluorescence in stargardt disease. *Retina* 2008; 28: 794-800.
192. Oh KT, Weleber RG, Oh DM, Billingslea AM, Rosenow J, Stone EM. Clinical phenotype as a prognostic factor in Stargardt disease. *Retina* 2004; 24: 254-262.
193. Oh KT, Weleber RG, Stone EM, Oh DM, Rosenow J, Billingslea AM. Electroretinographic findings in patients with Stargardt disease and fundus flavimaculatus. *Retina* 2004; 24: 920-928.
194. Schuchard RA. Adaptation to macular scotomas in persons with low vision. *Am J Occup Ther* 1995; 49: 870-876.
195. Altpeter E, Mackeben M, Trauzettel-Klosinski S. The importance of sustained attention for patients with maculopathies. *Vision Res* 2000; 40: 1539-1547.
196. Radu RA, Mata NL, Bagla A, et al. Light exposure stimulates formation of A2E oxiranes in a mouse model of Stargardt's macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101: 5928-5923.
197. Radu RA, Yuan Q, Hu J, Peng JH, Lloyd M, Nusinowitz S, Bok D, Travis GH. Accelerated accumulation of lipofuscin pigments in the RPE of a mouse model for ABCA4-mediated retinal dystrophies following Vitamin A supplementation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 3821-3829. Epub 2008 May 30.
198. Radu RA, Mata NL, Nusinowitz S, et al. Treatment with isotretinoin inhibits lipofuscin accumulation in a mouse model of recessive Stargardt's macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100: 4742-4747.
199. Kong J, Kim SR, Binley K, Pata I, Doi K, Mannik J, Zernant-Rajang J, Kan O, Iqbal S, Naylor S, Sparrow JR, Gouras P, Allikmets R. Correction of the disease phenotype in the mouse model of Stargardt disease by lentiviral gene therapy. *Gene Ther* 2008; 15: 1311-1320. Epub 2008 May 8.
200. Zhang K, Kniazeva M, Hutchinson A, et al. The ABCR gene in recessive and dominant Stargardt diseases: a genetic pathway in macular degeneration. *Genomics* 1999; 60: 234-237.



- 201.** Donoso LA, Edwards AO, Frost A, et al. Autosomal Dominant Stargardt-like macular dystrophy. *Surv Ophthalmol* 2001; 46: 149-163.
- 202.** Sorsby A, Crick RP. Central areolar choroidal sclerosis. *Br J Ophthalmol* 1953; 37: 129-139.
- 203.** Carr RE. Central areolar choroidal dystrophy. *Arch Ophthalmol* 1965; 73: 32-35.
- 204.** Noble KG. Central areolar choroidal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1977; 84: 310-318.
- 205.** Gass JDM. Stereoscopic atlas of macular diseases: diagnosis and treatment, 4th ed. St Louis, MO: CV Mosby; 1997: pp. 334-336.
- 206.** Gamundi MJ, Hernan I, Muntanyola M, Trujillo MJ, García-Sandoval B, Ayuso C, Baiget M, Carballo M. High prevalence of mutations in peripherin/RDS in autosomal dominant macular dystrophies in a Spanish population. *Mol Vis* 2007; 13: 1031-1037.
- 207.** Sorsby A. Choroidal angiosclerosis with special reference to its hereditary character. *Br J Ophthalmol* 1939; 23: 433-444.
- 208.** Wells J, Wroblewski J, Keen J, et al: Mutations in the human retinal degeneration slow (rds) gene can cause either retinitis pigmentosa or macular dystrophy. *Nat Genet* 1992; 3: 213-217.
- 209.** Klevering BJ, van Driel M, van Hogerwou AJ, van De Pol DJ, Deutman AF, Pinckers AJ, Cremers FP, Hoyng CB. Central areolar choroidal dystrophy associated with dominantly inherited drusen. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 91-96.
- 210.** Hoyng CB, Deutman AF. The development of central areolar choroidal dystrophy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996; 234: 87-93.
- 211.** Best F. Über eine hereditäre maculaaffektion: Beitrag zur vererbungslehre. *Z Augenheilkd* 1905; 13: 199-212.
- 212.** Blodi C, Stone E. Best's vitelliform dystrophy. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1990; 11: 49-59.
- 213.** Stone E, Nichols B, Streb L, Kimura A, Sheffield V. Genetic linkage of vitelliform macular degeneration (Best disease) to chromosome 11q13. *Nat Genet* 1992; 1: 246-250.
- 214.** Forsman K, Graff C, Nordstrom S, et al. The gene for Best's macular dystrophy is located at 11q13 in a Swedish family. *Clin Genet* 1992; 42: 156-159.
- 215.** Marquardt A, Stohr H, Passmore L, Kramer F, Rivera A, Weber B. Mutations in a novel gene, VMD2, encoding a protein of unknown properties cause juvenile onset vitelliform macular dystrophy (Best's disease). *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1517-1525.
- 216.** Petrukhin K, Koisti M, Bakall B, et al. Identification of the gene responsible for Best macular dystrophy. *Nat Genet* 1998; 19: 241-247.
- 217.** Francois J, De Rouck A, Fernandez-Sasso D. Electro-oculography in vitelliform degeneration of the macula. *Arch Ophthalmol* 1967; 77: 726-733.
- 218.** Deutman AF. Electro-oculography in families with vitelliform dystrophy of the fovea. *Arch Ophthalmol* 1969; 81: 305-316.
- 219.** Marmor MF. Vitelliform lesions in adults. *Ann Ophthalmol* 1979; 11: 1705-1712.
- 220.** Gass JD, Jallow S, Davis B. Adult vitelliform macular detachment occurring in patients with basal laminar drusen. *Am J Ophthalmol* 1985; 99: 445-459.
- 221.** Meunier I, Cohen SY, Debibie C, Quentel G. Five-year evolution of basal laminar drusen combined with vitelliform macular detachment. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 1566-1567.
- 222.** Barbazetto IA, Yannuzzi NA, Klais CM, Merriam JE, Zernant J, Peiretti E, Yannuzzi LA, Allikmets R. Pseudo-vitelliform macular detachment and cuticular drusen: exclusion of 6 candidate genes. *Ophthalmic Genet* 2007; 28: 192-197.

