

ARBOR Ciencia, Pensamiento y Cultura

Vol. 194-789, julio-septiembre 2018, a462 | ISSN-L: 0210-1963

<https://doi.org/10.3989/arbor.2018.789n3004>

MEDICINA, CIENCIA Y REALIDAD DE LAS ENFERMEDADES RARAS / *MEDICINE, SCIENCE AND REALITY OF RARE DISEASES*

ENFERMEDADES RARAS DE LA VISIÓN

RARE DISEASES OF SIGHT

José María Millán Salvador

Instituto de Investigación Sanitaria IIS La Fe.

Hospital Universitario La Fe

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7211-9129>

millan_jos@gva.es

Cómo citar este artículo/Citation: Millán Salvador, J. M. (2018). Enfermedades raras de la visión. *Arbor*, 194 (789): a462. <https://doi.org/10.3989/arbor.2018.789n3004>

Copyright: © 2018 CSIC. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia de uso y distribución Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

Recibido: 30 abril 2015. Aceptado: 13 mayo 2016.

RESUMEN: Existe un elevado número de patologías raras que afectan al ojo o a la visión. Una posible clasificación de las mismas podría venir definida por el tejido que está afectado. Así, podríamos definir tres tipos principales de patología rara ocular: 1) la patología neuro-ocular, que afecta básicamente a la retina y al nervio óptico, 2) las distrofias corneales y 3) la patología que implica deficiencias en el desarrollo del globo ocular o en alguna de sus partes. En todas ellas existe una clara base genética mendeliana y actualmente no existe tratamiento para casi ninguna de ellas. En este artículo se lleva a cabo una revisión sobre este conjunto de patologías.

PALABRAS CLAVE: Distrofias hereditarias de la retina; nervio óptico; distrofias corneales; defectos del desarrollo ocular.

ABSTRACT: A large number of rare pathologies affect the eye or sight. A possible classification of these is according to the tissue that is affected. We can, therefore, define three main types of rare ocular disorders: 1) neuro-ocular pathologies, which basically affects the retina and optic nerve, 2) corneal dystrophies and 3) pathologies caused by deficiencies in the development of the eyeball or any of its parts. In all of them there is a clear Mendelian genetic basis and, currently, there is almost no treatment for any of them. The aim of this article is to provide a review of this set of pathologies.

KEYWORDS: Inherited retinal dystrophies; optic nerve; corneal dystrophies; disorders of eye development.

1. RETINA, COROIDES Y NERVIÓ ÓPTICO

De los tres tipos de patologías oculares raras, las distrofias retinianas (DR) son con diferencia las más numerosas, heterogéneas y complejas. Existen muchos tipos de DR dependiendo del patrón de herencia, el tipo de fotorreceptor y el tipo celular que se ve afectado inicialmente.

Las características que mejor definen las DR son su elevada variabilidad clínica y heterogeneidad genética. Actualmente se conocen más de 260 genes y más de 300 *loci* responsables de algún tipo de DR (<https://sph.uth.edu/retnet/>). A modo de ejemplo, existen 64 genes responsables de retinosis pigmentaria (RP) o 22 responsables de amaurosis congénita de Leber. Además, distintas mutaciones en un mismo gen pueden dar lugar a cuadros clínicos diferentes o al mismo cuadro clínico pero con diferentes patrones de herencia (Ayuso y Millán, 2010).

Clasificación en función de la clínica y de los patrones de herencia

La RP es el paradigma de DR. Los estudios epidemiológicos realizados en nuestro país indican que la forma autosómico dominante de la enfermedad está implicada en alrededor de un 15% de los casos mientras que las formas autosómico recesivas suponen el 34% y las formas ligadas al cromosoma X un 7%. Se han descrito unos pocos casos en el mundo de RP de herencia digénica (la combinación de mutaciones en heterocigosis en dos genes distintos en un mismo individuo produce la enfermedad), oligogénica, y existen formas de DR de herencia mitocondrial. Además, cabe destacar que cerca del 20% de las DR son formas sindrómicas que asocian la afectación de otros órganos (Khanna y Baehr, 2012).

DR no sindrómicas

Aunque, en general, las DR afectan al conjunto de la retina en sus estadios más avanzados, suelen empezar afectando a un tipo de fotorreceptores.

Según el tipo de fotorreceptor que se ve afectado primariamente, las DR se pueden clasificar en cuatro grupos:

1. Distrofias de bastones

Son DR que inicialmente afectan a los bastones y progresivamente se extienden también a los conos.

Los bastones son los fotorreceptores encargados de la visión en blanco y negro y en ambientes de baja luminosidad (visión escotópica). De ahí que en las distrofias de bastones los síntomas iniciales

sean la pérdida de visión nocturna y de visión periférica (visión en túnel). Ejemplos de este tipo de DR son la RP, que se caracteriza por los síntomas anteriores y unos depósitos de pigmento característicos en la retina, o la ceguera nocturna (nictalopia) estable, caracterizada por una dificultad para adaptarse a la oscuridad pero que no es progresiva como la RP (Lodha, Loucks, Beaulieu, Parboosingh y Bech-Hansen, 2012).

2. Distrofias de conos

Los conos son los encargados de la visión en color y en ambientes de alta luminosidad (visión fotópica). Se localizan fundamentalmente en la mácula. Los síntomas iniciales de las distrofias de conos son la pérdida de visión central y de agudeza visual, así como la dificultad para percibir colores. La distrofia de conos más frecuente es la enfermedad de Stargardt, de herencia recesiva, pero existen un gran número de distrofias maculares que reciben distintos nombres en función del patrón que presentan en los estudios de fondo de ojo (Roosing *et al.*, 2014).

La acromatopsia se caracteriza por daltonismo, nistagmo, fotofobia y agudeza visual muy reducida a causa de la ausencia o de la deficiencia en el funcionamiento de los tres tipos de conos y la causan distintos genes, todos ellos con patrón de herencia autosómico recesivo. Además, existe una forma incompleta de acromatopsia que se produce por deficiencias en los genes de las opsinas roja y verde que se localizan en un *cluster* génico en el cromosoma X (Hamel, 2007).

3. Distrofias de conos y bastones

En este caso la muerte de los conos precede a la de los bastones. Existe una entidad clínica de inicio muy temprano, la amaurosis congénita de Leber (ACL), que se caracteriza por una pérdida visual muy severa de forma congénita o antes del primer año de vida motivada por la pérdida simultánea de conos y bastones. Otras entidades de inicio más tardío son las distrofias de conos y bastones, que a diferencia de la ACL son progresivas. Ambas entidades clínicas presentan también una amplia heterogeneidad genética. La ACL suele ser autosómica recesiva aunque se han descrito genes que dan lugar a un patrón autosómico dominante. Las distrofias de conos y bastones pueden ser autosómicas dominantes, recesivas y ligadas al cromosoma X (Roosing *et al.*, 2014; Hamel, 2007).

4. Otras distrofias de retina

Algunas de las DR son difíciles de catalogar porque, aunque afectan a la retina, se asocian además a alteraciones de otras estructuras oculares. La co-roideremia es una DR ligada al cromosoma X caracterizada por una degeneración progresiva de la coroides, el epitelio pigmentario de la retina (EPR) y la retina; la retinosquisis, también ligada al cromosoma X, se caracteriza por una degeneración macular temprana; el albinismo, tanto oculocutáneo como ocular, presenta patología retiniana debida a la ausencia de melanina en la retina, y la ausencia de decusación del nervio óptico supone que los pacientes carezcan o tengan muy reducida la visión tridimensional; el síndrome de Goldmann-Favre es una distrofia vitreo-retiniana muy poco frecuente con un patrón de herencia autosómico recesivo.

DR Sindrómicas

La mayoría de las formas sindrómicas de DR son debidas a defectos de la estructura de los cilios. El cilio es un orgánulo de gran importancia no solo en los fotorreceptores sino también en el desarrollo de la córnea, la función renal, hígado, corazón, cerebelo, etc.; por ello, la mayoría de las formas sindrómicas de DR se conocen como ciliopatías retinianas (Ramamurthy y Cayouette, 2009). De entre ellas, el síndrome de Usher es con diferencia la más prevalente. Asocia sordera neurosensorial, RP y, en algunos casos, disfunción vestibular. Es una enfermedad heterogénea tanto clínica como genéticamente que, desde el punto de vista sanitario, tiene un elevado interés por el alto grado de incomunicación social que representa para los pacientes. Su modo de transmisión es autosómico recesivo y su prevalencia la convierte en la asociación de sordera y ceguera de origen genético más frecuente.

En el síndrome de Bardet-Biedl, la segunda forma más frecuente de RD sindrómica, la distrofia retiniana se asocia a polidactilia, obesidad, hipogenitalismo, disfunción renal y discapacidad intelectual leve. Su patrón de herencia es siempre autosómico recesivo.

Otras DR sindrómicas extremadamente raras con prevalencias inferiores al 1/100.0000 son el síndrome de Alstrom, de Joubert, Senior-Loken o Norrie (Ramamurthy y Cayouette, 2009).

Otras patologías neurológicas de la visión: las atrofas del nervio óptico

La atrofia óptica (AO) se caracteriza por la degeneración bilateral de los nervios ópticos que causa la

pérdida de visión habitualmente durante la primera década de vida. Las atrofas ópticas afectan principalmente a las células ganglionares y a sus axones, que forman el nervio óptico.

Desde el punto de vista genético se distinguen la AO autosómica dominante (AOD), la AO ligada al cromosoma X (AOLX), la AO autosómica recesiva (AOR) y la neuropatía óptica hereditaria de Leber con un patrón de herencia mitocondrial (NOHL).

Tanto los genes nucleares responsables de AO como los mitocondriales, responsables de NOHL alteran funciones mitocondriales como la fusión mitocondrial, el metabolismo energético y del calcio mitocondrial, el control de la apoptosis o el mantenimiento de la integridad del genoma mitocondrial (You, Gupta, Li, Klistorner y Graham, 2013).

Los distintos tipos de patologías, los genes responsables de las mismas y su patrón de herencia se reflejan en la tabla 1.

Los genes que producen DR pueden afectar procesos biológicos tan distintos como la fototransducción, el ciclo visual, la fagocitosis de los discos del segmento externo, la estructura del fotorreceptor, la estructura y función ciliar, el desarrollo de la retina, el procesamiento del RNA mensajero, la degradación de proteínas en el EPR, el intercambio iónico, el tráfico de moléculas en el terminal sináptico, etc. Una descripción más completa de cada uno de estos procesos y de las distintas patologías que pueden producir puede verse en la revisión de Ayuso y Millán en 2010 (Ayuso y Millán, 2010).

Mecanismos fisiológicos implicados en la progresión de las DR

Las DR son, en general, enfermedades progresivas en las que la función de los fotorreceptores va disminuyendo con el tiempo. Los fotorreceptores mueren por apoptosis. Sin embargo, los mecanismos que disparan la cascada apoptótica no están bien esclarecidos. Los estudios en los modelos de RP indican que la muerte de los fotorreceptores comienza con la degeneración de los bastones y posteriormente de los conos, que no pueden sobrevivir mucho debido a la hiperoxia provocada por la muerte de los bastones que conduciría a un estrés oxidativo y a un proceso inflamatorio que activaría la apoptosis y la muerte neuronal (Cepko, 2005).

Tabla 1. Relación de los genes implicados en cada distrofia de retina descrita en el artículo

Distrofias de retina no síndrómicas			
Tipo	Enfermedad	Gen/genés	Tipo de herencia
Distrofias de bastones	Retinosis pigmentaria	<i>BEST1, CA4, CRX, FSCN2, GUCA1B, IMPDH1, KLHL7, NR2E3, NRL, PRPF3, PRPF4, PRPF6, PRPF8, PRPF31, PRPH2, RDH12, RHO, ROM1, RP1, RP9, RPE65, SEMA4A, SNRNP200, TOPORS</i>	Autosómica dominante
	Retinosis pigmentaria	<i>ABCA4, ARL2BP, BEST1, C2orf71, C8orf37, CERKL, CLRN1, CNGA1, CNGB1, CRB1, DHDDS, DHX38, EMC1, EYS, FAM161A, GPR125, IDH3B, IMPG2, KIAA1549, KIZ, LRAT, MAK, MERTK, MVK, NEK2, NR2E3, NRL, PDE6A, PDE6B, PDE6G, PRCN, PROM1, RBP3, RGR, RHO, RLBP1, RP1, RPE65, SAG, SLC7A14, SPATA7, TTC8, TULP1, USH2A, ZNF513</i>	Autosómica recesiva
	Retinosis pigmentaria	<i>OFD1, RP2, RPGR</i>	Ligada al cromosoma X
	Ceguera nocturna congénita estable	<i>GNAT1, PDE6B, RHO</i>	Autosómica dominante
	Ceguera nocturna congénita estable	<i>CABP4, GNAT1, GPR179, GRK1, GRM6, LRIT3, RDH5, SAG, SLC24A1, TRPM1</i>	Autosómica recesiva
	Ceguera nocturna congénita estable	<i>CACNA1F, NYX</i>	Ligada al cromosoma X
Distrofias de conos	Enfermedad de Stargardt	<i>ABCA4, CNGB3, PROM1</i>	Autosómica recesiva
	Enfermedad de Stargardt	<i>ELOVL4</i>	Autosómica dominante
	Distrofias maculares	<i>BEST1, C1QTNF5, EFEMP1, ELOVL4, FSCN2, GUCA1B, HMCN1, IMPG1, PROM1, PRPH2, RP1L1, TIMP3</i>	Autosómica dominante
	Distrofias maculares	<i>ABCA4, CFH, IMPG1</i>	Autosómica recesiva
	Distrofias maculares	<i>RPGR</i>	Ligada al cromosoma X
	Acromatopsia	<i>CNGA3, CNGB3, GNAT2, PDE6C, PDE6H</i>	Autosómica recesiva
Distrofias de conos y bastones	Acromatopsia incompleta	<i>OPN1LW, OPN1MW</i>	Ligada al cromosoma X
	Amaurosis congénita de Leber	<i>CRX, IMPDH1, OTX2</i>	Autosómica dominante
	Amaurosis congénita de Leber	<i>AIPL1, CABP4, CEP290, CRB1, CRX, DTHD1, GDF6, GUCY2D, IQCB1, KCNJ13, LCA5, LRAT, NMNAT1, RD3, RDH12, RPE65, RRGRI1, SPATA7, TULP1</i>	Autosómica recesiva
	Distrofias de conos y bastones	<i>AIPL1, CRX, GUCA1A, GUCY2D, PITPNM3, PROM1, PRPH2, RIMS1, SEMA4A, UNC119</i>	Autosómica dominante
	Distrofias de conos y bastones	<i>ABCA4, ADAM9, C21orf2, C8orf37, CACNA2D4, CDHR1, CERKL, CNGB3, CNM4, KCN2, PDE6C, PDE6H, RAB28, RAX2, RDH5, RRGRI1, TLL5</i>	Autosómica recesiva
	Distrofias de conos y bastones	<i>CACNA1F, RPGR</i>	Ligada al cromosoma X
Otras distrofias de la retina	Coroideremia	<i>CHM</i>	
	Retinosquias juvenil	<i>RS1</i>	Ligada al cromosoma X
	Albinismo oculocutáneo*	<i>TYR, OCA2, TYRP1, SLC45A2, MC1R, SLC24A5, C10orf11</i>	Autosómica recesiva
	Albinismo ocular	<i>GPR143</i>	Ligada al cromosoma X
Patología del nervio óptico	Enfermedad de Goldmann-Favre	<i>NR2E3</i>	Autosómica recesiva
	Atrofia óptica	<i>MFN2, NR2F1, OPA1</i>	Autosómica dominante
	Atrofia óptica	<i>TMEM126A</i>	Autosómica recesiva
	Neuropatía hereditaria óptica de Leber	<i>TIMM8A</i>	Ligada al cromosoma X
		<i>MT-ND1, MT-ND4, MT-ND6</i>	Mitocondrial
Distrofias de retina síndrómicas			
Síndrome	Gen/genés		Tipo de herencia
Síndrome de Usher	<i>CDH23, CIB2, CLRN1, DFNB31, GPR98, HARS, MYO7A, PCDH15, USH1C, USH1G, USH2A, PDZD7</i>		Autosómico recesiva
Síndrome de Bardet-Biedl	<i>ARL6, BBIP1, BBS1, BBS2, BBS4, BBS5, BBS7, BBS9, BBS10, BBS12, CEP290, IFT27, INPP5E, KCNJ13, LZTFL1, MKKS, MKS1, NPHP1, SDCCAG8, TRIM32, TTC8</i>		Autosómico recesiva
Síndrome de Senior-Loken	<i>CEP290, CEP164, NPHP1, NPHP3, INVS, IQCB1, NPHP4, SDCCAG8</i>		Autosómico recesiva
Síndrome de Joubert	<i>ARL13B, CSORF42, CEP41, CSPP1, INPP5E, KIF7, TCTN1, TMEM231, TMEM237, TMEM67</i>		Autosómico recesiva
Síndrome de Alström	<i>ALMS1</i>		Autosómico recesiva
Enfermedad de Refsum	<i>PYHY, PEX7</i>		Autosómico recesiva
Síndrome de Cockayne	<i>ERCC5, ERCC6, ERCC8</i>		Autosómico recesiva
Enfermedad de Norrie	<i>NDP</i>		Ligada al cromosoma X
Ataxia espinocerebelosa tipo 7	<i>ATXN7</i>		Autosómica dominante

*No se incluyen los síndromes de Hermansky-Pudlak y Chediak-Higashi.

Fuente: RetNet; <https://sph.uth.edu/retnet/sum-dis.htm#B-diseases>.

2. DISTROFIAS CORNEALES

El término distrofia corneal (DC) abarca un grupo heterogéneo de enfermedades restringidas a la córnea, normalmente bilaterales no inflamatorias y determinadas genéticamente. Clínicamente, las DC pueden dividirse en tres grupos basados en la localización anatómica única o predominante de las anomalías:

1. El epitelio corneal y su membrana basal o capa de Bowman y el estroma corneal superficial (distrofias corneales anteriores).
2. El estroma de la córnea (distrofias corneales estromales)
3. La membrana de Descemet y el endotelio corneal (distrofias corneales posteriores).

La mayoría de las DC no tienen manifestaciones sistémicas y presentan una clínica variable en forma de opacidades de la córnea, de una córnea clara o turbia, y afectan a la agudeza visual en diferentes grados. Al igual que las distrofias hereditarias de la retina, las DC pueden presentarse de forma autosómica dominante, autosómica recesiva o ligadas al cromosoma X.

La caracterización genética de las distrofias corneales ha revelado tanto heterogeneidad genética como fenotípica. Una misma entidad clínica puede estar causada por distintos genes y un único gen dar lugar a diferentes cuadros clínicos.

Estos avances producidos en la genética de las DC parecen demostrar que la separación en distintas entidades clínicas para esta categoría puede tener un sentido histórico más que práctico.

Los principales tipos de distrofias corneales y los genes responsables de cada una se reflejan en la tabla 2. Además de los genes descritos en la tabla, existe un cierto número de *loci* genéticos implicados en estas distrofias corneales cuyo gen no se ha identificado todavía (Klintworth, 2009).

3. DESARROLLO OCULAR

La etiología de las malformaciones oculares es compleja e incluye factores ambientales y genéticos. Las causas ambientales pueden corresponder a factores potencialmente teratógenos, como agentes químicos, biológicos o físicos, que interrumpen el desarrollo ocular normal. Los factores genéticos presentan tres tipos de origen: multifactorial, cromosómico y monogénico. Entre las formas monogénicas encontramos:

La anoftalmia: se refiere a la ausencia completa del globo ocular en presencia de los anexos oculares (párpados, la conjuntiva, y el aparato lagrimal). Por otra parte, la microftalmia se define como un globo con una longitud axial total (LAT) que es al menos dos desviaciones estándar por debajo de la media para la edad. Las anoftalmias/microftalmias (A/M) pueden ser unilaterales o bilaterales y son una condición heterogénea con diversas etiologías. Se ha descrito que aproximadamente un tercio de las personas con A/M presentan formas sindrómicas debidas tanto a anomalías cromosómicas como a mutaciones en un único gen.

La microftalmia se clasifica de acuerdo a la apariencia anatómica del globo y de la gravedad de la reducción de la longitud axial. La microftalmia grave se refiere a un globo con un diámetro corneal menor de 4 mm y un LAT menor de 10 mm en el nacimiento o inferior a 12 mm después del primer año de edad. La microftalmia simple se refiere a un ojo que es anatómicamente intacto a excepción de su corta LAT mientras que la microftalmia compleja se refiere a un ojo con disgenesia del segmento anterior o del posterior. El nanofthalmos es un subtipo de microftalmia simple caracterizado por microcórnea, LAT menor de 18 mm, hipermetropía alta (≥ 8 dioptrías) y en el que el glaucoma de ángulo cerrado es común. La disgenesia del segmento anterior incluye un espectro de anomalías en el desarrollo de la córnea, el iris, el ángulo iridocorneal y el cuerpo ciliar. Ejemplos de microftalmia compleja del segmento anterior son la anomalía de Axenfeld-Rieger, que presenta malformación del segmento anterior del ojo y en la que un 50% de los casos presenta ceguera por glaucoma y puede asociar alteraciones sistémicas; la anomalía de Peters, que asocia malformaciones en la cámara anterior como la opacidad corneal, y la esclerocórnea. En la disgenesia de segmento posterior nos encontramos la vasculatura fetal persistente, el coloboma coriorretiniano y la displasia de retina.

Mutaciones en los genes *SIX3*, *HESX1*, *BCOR*, *SHH*, *PAX6*, *RAX* o *SIX6* entre otros se asocian con A/M aislada. Otros genes se han relacionado con las formas sindrómicas, como son el gen *CHD7* para el síndrome de CHARGE, *IKBKKG* asociado a incontinentia pigmenti, *NDP* a la enfermedad de Norrie, *SOX2* a trastornos oculares relacionados con *SOX2* o *POMT1* asociado al síndrome de Walker-Warburg (tabla 3). Una de las malformaciones más frecuentemente asociadas a A/M es el coloboma. El coloboma es una anomalía del sector inferior del iris, o bien una escotadura en el margen pupilar que otorga a la pupila un aspecto de cerradura debida a la falta de cierre de la fisura corioidea durante el desarrollo (Fuhrmann, 2010).

Tabla 2. Tipos de distrofias corneales clasificadas en base a su situación en la córnea. Genes principales asociados a las mismas y patrón de herencia de cada una de ellas

Distrofia corneal		Tipo	Gen/Locus	Tipo de herencia
Anteriores	Epiteliales	De la membrana basal (EBMD)	<i>TGB1</i>	Autosómica dominante
		De Meesman (MECD)	<i>KRT3, KRT12</i>	Autosómica dominante
		Gelatinosa en gotas	<i>TACSTD2</i>	Autosómica recesiva
		con erosión epitelial recurrente (ERED)	<i>COL8A2, TGFB1, GSN, KRT3 y KRT12</i>	Autosómica dominante
		corneal epitelial de Lisch (LECD)	Xp22.3	Ligada al cromosoma X dominante
Estromales	De la capa de Bowman	De Reis-Bücklers (RBCD)	<i>TGFB1</i>	Autosómica dominante
		De Thiel-Benke (TBCD)	<i>TGFB1</i>	Autosómica dominante
		Lattice de tipo Gelsolin (LCD2)	<i>GSN</i>	Autosómica dominante
		Corneales tipo TGFB1	<i>TGFB1</i>	Autosómica dominante
		Variantes de distrofia corneal granular	<i>TGFB1</i>	Autosómica dominante
		Variantes de distrofia corneal Lattice	<i>TGFB1</i>	Autosómica dominante
		Corneal macular (MCD)	<i>CHST6</i>	Autosómica dominante
		Corneal de Schnyder (SCD)	<i>UB1AD1</i>	Autosómica recesiva
		Estromal congénita (CSCD)	<i>DCN</i>	Autosómica dominante
		Corneal moteada	<i>PIP5K3</i>	Autosómica dominante
Posteriores		Endotelial de Fuchs (FECD), variante inicio precoz	<i>COL8A2</i>	Esporádicos. Se ha informado de casos con herencia autosómica dominante
		Corneal posterior polimorfa tipo1 (PPCD1) tipo2 (PPCD2) tipo 3 (PPCD3)	20p11.2-q11.2 <i>COL8A2</i> <i>ZEB1</i>	Autosómica dominante
		Endotelial hereditaria congénita (CHED2)	<i>SLC4A11</i>	Autosómica dominante

La aniridia afecta principalmente al iris, pero esta afectación puede variar desde una hipoplasia que mimetiza al coloboma, hasta la ausencia completa de estructuras. Es común la afectación de la cámara anterior del ojo, la retina, la mácula y el nervio óptico. Entre las alteraciones del segmento anterior encontramos: queratopatía por disfunción limbar, ojo seco, glaucoma (presente en el 50% de los pacientes), cataratas, subluxación del cristalino y distintas anomalías del ángulo camerular. En el segmento posterior podemos encontrar: hipoplasia macular y del nervio óptico. La aniridia clásica presenta un patrón de herencia mendeliana autosómico dominante y está causado por mutaciones en el gen *PAX6*.

La aniridia puede presentarse de forma aislada o asociada a otras alteraciones como el síndrome de Rieger o

Axenfeld-Rieger; el síndrome de Peters, el síndrome de Gillespie, que presenta aniridia, ataxia y retraso mental, o el síndrome de WAGR, cuyo nombre corresponde a las siglas en lengua inglesa de las alteraciones presentes en el mismo (Wilms tumor, Aniridia, Genital abnormalities and Retardation). El WAGR es esporádico y está causado por deleciones de la región cromosómica 11p13 que incluye, entre otros, los genes *PAX6* y *WT1* (Fuhrmann, 2010).

4. APROXIMACIONES TERAPÉUTICAS

Actualmente, las DR no tienen tratamiento. Sin embargo, la retina es un tejido para el que las terapias avanzadas son muy prometedoras por su accesibilidad quirúrgica y su monitorización no invasiva, y por ello desde hace años se vienen ensayando distintas apro-

Tabla 3. Enfermedades raras relacionadas con defectos en el desarrollo ocular. Genes principales implicados y su tipo de herencia

Tejido	Enfermedad	Gen	Tipo de herencia
Desarrollo ocular	Aniridia	<i>PAX6</i>	Autosómica dominante
	Síndrome WAGR	[<i>PAX6 + WT1</i>]	Esporádico
	Síndrome de Peters	<i>PAX6, CYP1B1, PITX2, FOXC1</i>	Autosómica recesiva
	S. de Axenfeld-Rieger	<i>FOXC1, PITX2</i>	Autosómica dominante
	Anoftalmia/ Microftalmia	<i>PAX6, SIX3, HESX1, BCOR, SHH, RAX, IKBKG, NDP, SOX2, SIX6</i>	Autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al cromosoma X
	S. de Charge	<i>CHD7</i>	Autosómico dominante
	Enfermedad de Norrie	<i>NDP</i>	Ligada al cromosoma X
	S. de Walkerg-Warburg	<i>POMT1</i>	
	S. de Gillespie	<i>PAX6</i>	Autosómico dominante, autosómico recesivo
	Incontinentia pigmenti	<i>IKBKG</i>	Ligado al cromosoma X dominante

ximaciones en modelos animales y recientemente en humanos. Las aproximaciones terapéuticas actuales comprenden el uso de nutracéuticos encaminados a reducir el estrés oxidativo y los procesos inflamatorios que provocan la apoptosis de los fotorreceptores, terapias farmacológicas, terapia génica, terapia celular y, en las etapas finales de las DR cuando apenas queda resto visual, el uso de prótesis de retina y la optogenética.

El trasplante de córnea era hasta hace poco el único tratamiento para las DC aunque algunos de los alotrasplantados sufrían rechazo. Actualmente, el tratamiento varía en función del tipo de distrofia. Algunas se tratan

médicamente con métodos que extirpan el tejido corneal anómalo, tales como la queratoplastia lamelar endotelial profunda y la queratectomía fototerapéutica. Otras distrofias menos debilitantes o asintomáticas no requieren tratamiento. Recientemente, se están ensayando otras aproximaciones terapéuticas como el uso de agentes biológicos como inhibidores del VEGF-A para evitar procesos de neovascularización o anti TNF-alpha como el infliximab. Además de las terapias avanzadas (terapia celular, terapia génica e ingeniería tisular) en los estadios más avanzados de la distrofia corneal, el tratamiento de preferencia es el trasplante de córnea artificial.

BIBLIOGRAFÍA

- Ayuso, C. y Millán, J. M. (2010). Retinitis pigmentosa and allied conditions today: a paradigm of translational research. *Genome Medicine*, 2 (5), 34. <https://doi.org/10.1186/gm155>
- Cepko, C. L. (2005). Effect of gene expression on cone survival in retinitis pigmentosa. *Retina*, 25 (8), pp. S21-S24. <https://doi.org/10.1097/00006982-200512001-00008>
- Fuhrmann, S. (2010). Eye morphogenesis and patterning of the optic vesicle. *CURRENT Topics in Developmental Biology*, 93, pp. 61-84. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385044-7.00003-5>
- Hamel, C. P. (2007). Cone rod dystrophies. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2 (1), 7. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-7>
- Khanna, H. y Baehr, W. (2012). Retina ciliopathies: from genes to mechanisms and treatment. *Vision Research*, 75, p. 1. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2012.11.007>
- Klintworth, G. K. (2009). Corneal dystrophies. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 4 (1), 7. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-4-7>
- Lodha, N., Loucks, C. M., Beaulieu, C., Parboosingh, J. S. y Bech-Hansen, N. T. (2012). Congenital stationary night blindness: mutation update and clinical variability. En LaVail, M., Ash, J., Anderson R., Hollyfield, J. y Grimm, C. (eds.). *Retinal Degenerative Diseases. Advances in Experimental Medicine*

and Biology, pp. 371-379. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0631-0_48

Ramamurthy, V. y Cayouette, M. (2009). Development and disease of the photoreceptor cilium. *Clinical Genetics*, 76 (2), pp. 137-145. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2009.01240.x>

Roosing, S., Thiadens, A. A., Hoyng, C. B., Klaver, C. C., Hollander, A. I. den y Cremers, F. P. (2014). Causes and consequences of inherited cone disorders. *Progress in Retinal and Eye Research*, 42, pp. 1-26. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2014.05.001>

You, Y., Gupta, V. K., Li, J. C., Klistorner, A. y Graham, S. L. (2013). Optic neuropathies: characteristic features and mechanisms of retinal ganglion cell loss. *Reviews in the Neurosciences*, 24 (3), pp. 301-321. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2013-0003>