

# Hallazgos clínicos y genéticos en una familia con retinosis pigmentaria recesiva ligada al X

## Autores:

Dres. M. A. Moussalli (1), M. Ontivero (3), A. Bastien (2), G. Gossn (1,2), M. Redal (4)

<sup>1</sup> División Genética Ocular. Oftalmología. Hospital Italiano de Buenos Aires. <sup>2</sup> División Retina. Oftalmología. Hospital Italiano de Buenos Aires. <sup>3</sup> Residente. Oftalmología. Hospital Italiano de Buenos Aires. <sup>4</sup> División Genética. Departamento de Medicina. Hospital de Clínicas José de San Martín. Universidad de Buenos Aires. MED genómica.

Contacto: [maria.moussalli@hospitalitaliano.org.ar](mailto:maria.moussalli@hospitalitaliano.org.ar)

Recibido: 17/8/2021

Aceptado: 8/12/2021

Disponible en [www.sao.org.ar](http://www.sao.org.ar)

Arch. Argent. Oftalmol. 2021; 19: 43-52



## Resumen

La retinosis pigmentaria (RP) es una de las formas más comunes de distrofia retiniana hereditaria. Está causada por la pérdida de fotorreceptores y caracterizada por depósitos de pigmento retiniano. Afecta predominantemente los campos visuales periféricos, mientras que la agudeza visual central puede disminuirse por edema macular. Este tipo de padecimiento condiciona una discapacidad visual, suele ser progresivo y comenzar durante la adolescencia.

Presentamos el caso clínico de una familia con diagnóstico de retinosis pigmentaria con herencia recesiva ligada al X. Paciente masculino de 23 años (probando), quien consultó por nictalopía, fotofobia y disminución del campo visual. Su sobrino de 8 años, consultó por trastornos de conducta, sin embargo, por su antecedente familiar se realizó un examen oftalmológico completo que determinó, asociado a la RP, una maculopatía bilateral. Tam-

bién se estudió a la madre (hermana del paciente probando) quien resultó ser portadora del mismo fenotipo.

Las mutaciones que afectan al gen regulador de la GTPasa de la retinosis pigmentaria (RPGR) son la causa más común de RP recesiva ligada al cromosoma X. El fenotipo es uno de los más graves entre todas las formas de RP, característico por su inicio temprano y rápida progresión a la ceguera en personas jóvenes.

**Palabras clave:** Retinitis pigmentosa, enfermedad hereditaria, gen RPGR

## Abstract

*Retinitis pigmentosa (RP) is one of the most common forms of inherited retinal dystrophy. It is caused*

by the loss of photoreceptors and characterized by retinal pigment deposits. It predominantly affects the peripheral visual fields, whereas central visual acuity can be decreased by macular edema. This type of condition conditions a visual disability, it is usually progressive and begins during adolescence.

The clinical case of a family with a diagnosis of retinitis pigmentosa with X-linked recessive inheritance is presented. 23-year-old male patient (proband), who consulted with nyctalopia, photophobia and dissemination of the visual field. His 8-year-old nephew consulted for conduct disorders; however, due to his family history, a complete ophthalmological examination was performed, which determined a bilateral maculopathy associated with RP. The mother was also studied (sister of proband patient) who turned out to be a carrier of the same phenotype.

Mutations affecting the retinitis pigmentosa GTPase regulatory gene (RPGR) are the most common cause of recessive X-linked RP. The phenotype is one of the most serious among all causes of RP, characteristic for its early onset and rapid progression to blindness in young people.

**Key Words:** Retinitis pigmentosa, hereditary disease, RPGR gene

## Introducción

Las degeneraciones retinianas hereditarias (DRH) se refieren a un grupo heterogéneo de trastornos mendelianos causados por mutaciones en más de 200 genes. En esta afección existe una disfunción visual debido a la pérdida de estructura y función de fotorreceptores (bastón y/o cono).<sup>1</sup>

Entre las causas genéticas más comunes de DHR se encuentran las mutaciones en el gen RPGR ubicado en el cromosoma X. Existen mutaciones en todo el gen, sin embargo, la mayoría de las mutaciones RPGR se localizan en el exón ORF15. La pérdida de su función puede causar retinosis pigmentaria (RP).

A partir del siguiente trabajo describiremos a una familia con RP de herencia recesiva ligada al X con compromiso del gen RPGR, cuya particularidad es la localización poco frecuente de la mutación del gen en el exón 11, una variante no reportada en las bases de datos consultada. (Global Variome shared leiden open variation database (LOVD): all variants in the RPGR gene).

## Caso clínico

Paciente masculino de 23 años es derivado a la sección de genética ocular. Consultó por nictalopía precoz, fotofobia y disminución del campo visual periférico. Como antecedente general presentaba sinusitis, bronquiectasias y asma, sin tratamiento médico. Además, presentaba como antecedente familiar de importancia compromiso por retinitis pigmentaria, su primo materno, había sido secuenciado con resultado positivo para la mutación del gen RPGR; su hermano, fallecido, también presentaba, al igual que su abuelo materno, el diagnóstico fenotípico de retinosis pigmentaria.

Al examen oftalmológico, su agudeza visual mejor corregida era en el ojo derecho de 20/50 y en ojo izquierdo de 20/60. El examen biomicroscópico, motilidad ocular, examen pupilar era sin particularidades. En el fondo de ojos presentaba en ambos

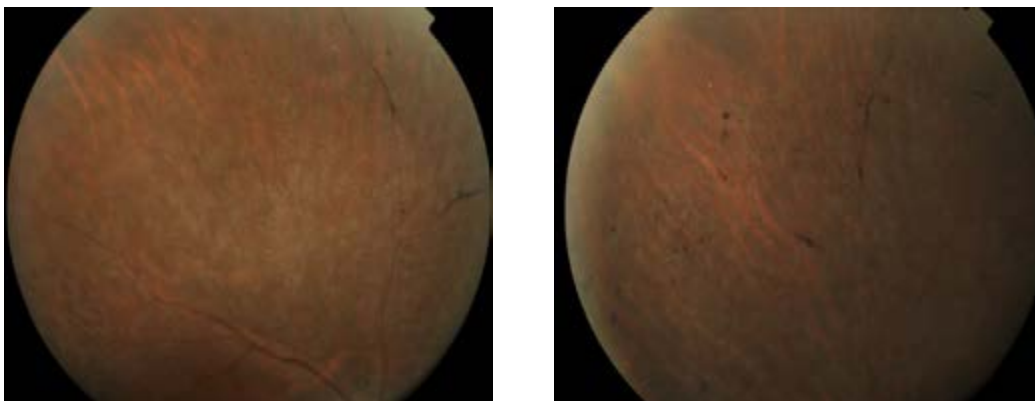


Figura 1 - RG: espículas óseas periféricas y afinamiento vascular.

ojos cambios miópicos, afinamiento vascular generalizado y espículas óseas. (Fig. 1 y 2)  
 Se realizó una Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) donde se evidenciaba la atrofia de capas externas extrafoveales. (Fig. 3) También se solicitó un Campo Visual Computarizado (CVC) donde se observaba un escotoma anular bilateral. (Fig. 4) Se solicitaron estudios electrofisiológicos, un electroretinograma (ERG) y electrooculograma metabólico (EOG), ambos con resultados abolidos. (Fig. 5 y 6) También se realizó un potencial evocado (PEV) damero cuyo resultado fue de forma anormal y latencias prolongadas en ambos ojos. (Fig. 7). Las pruebas electrofisiológicas se basan en las reacciones químicas que se producen al excitar las células visuales retinianas. Estas reacciones químicas desencadenan fenómenos eléctricos que propagan los influjos sensoriales a lo largo de las vías ópticas hasta la corteza occipital.

Los estudios electrofisiológicos solicitados son de suma importancia para evaluar la función eléctrica de la retina y de acuerdo a los registros de los mismos podemos saber si es una distrofia de conos, de bastones, de conos y bastones, e incluso la respuesta de células ganglionares. La respuesta anormal pone en evidencia la disfunción de la retina, la falta de respuesta son casos irreversibles. El descenso de amplitud en el ERG, en algunos casos, indica disfunción de la mácula previa a las células ganglionares. Nos ayuda al diagnóstico y seguimiento de las distrofias hereditarias de la retina y en cuadros en donde se solapan con otras afecciones hereditarias, como glaucoma o neuropatías ópticas o trastornos tóxicos que afectan a la retina, y el nervio óptico se altera también el potencial evocado visual. El EOG es dato de valor diagnóstico en las distrofias maculares como la viteliforme de Best y en patologías difusas como la retinosis pigmentaria se altera también.<sup>2</sup>

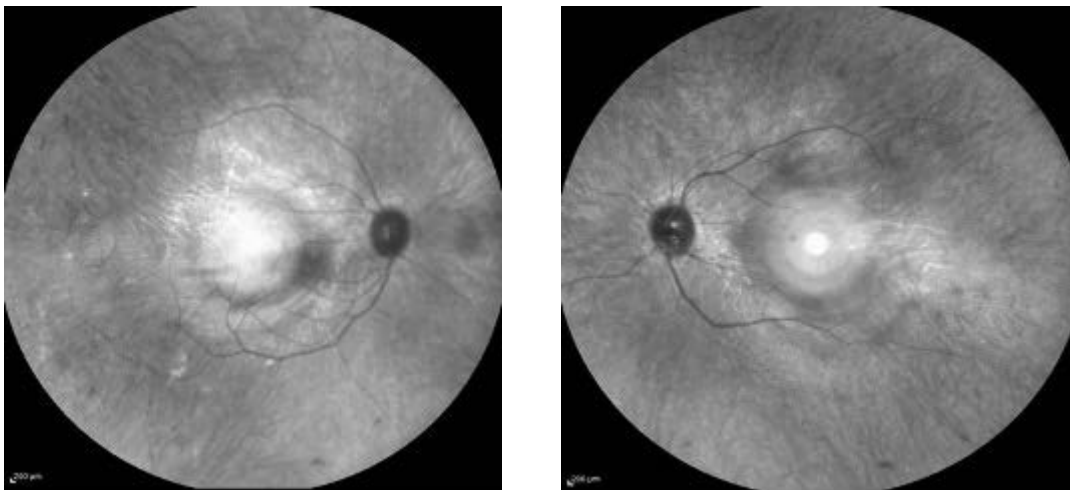


Figura 2 - AF: afinamiento vascular a predominio periférico.

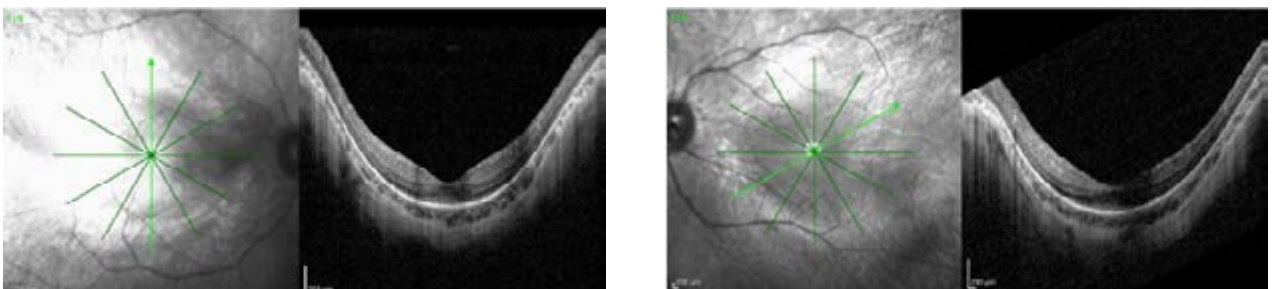


Figura 3 - OCT: atrofia de capas externas extrafoveales

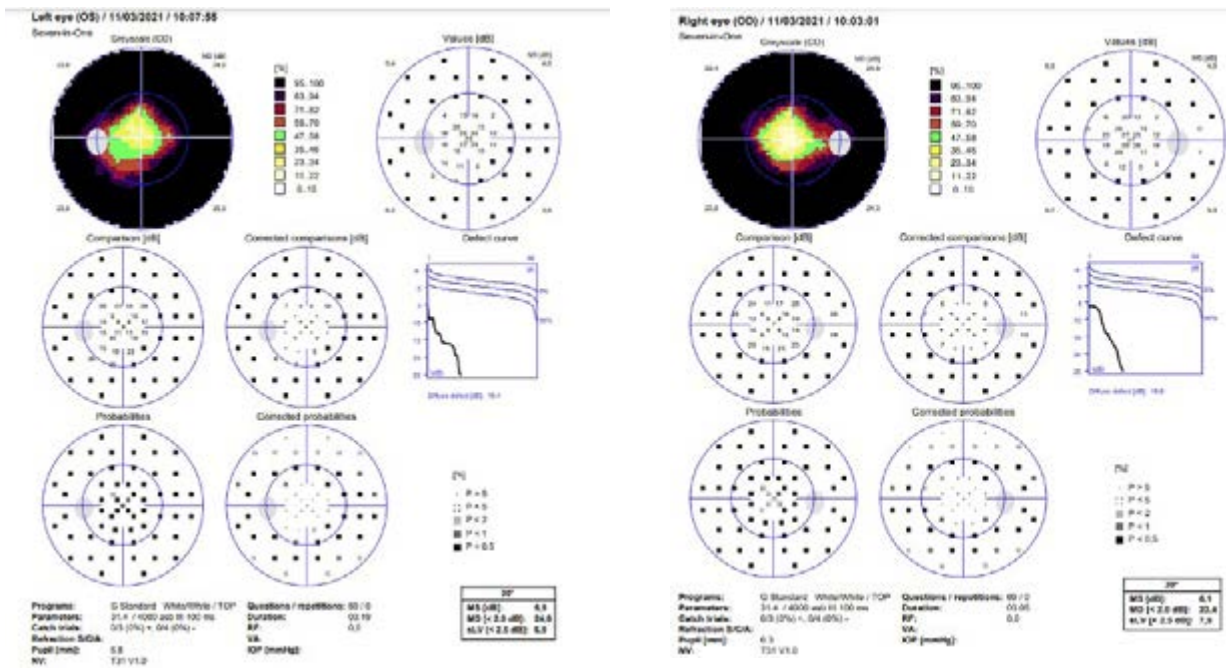
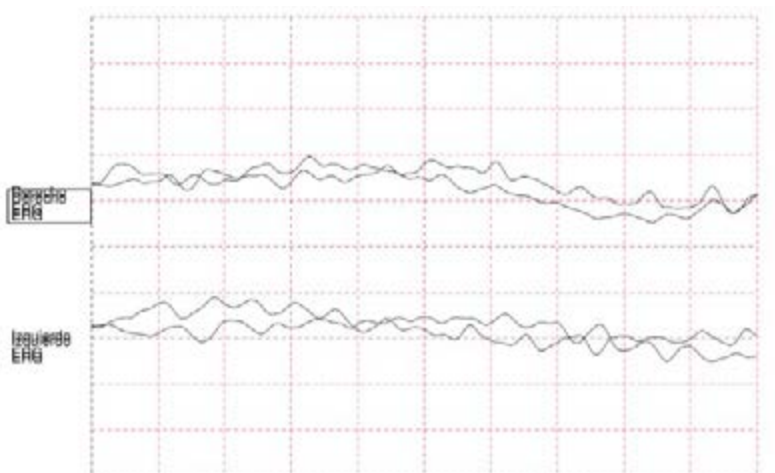


Figura 4 - CVC: escotoma anular.



	Derecho ERG	Derecho ERG	Izquierdo ERG	Izquierdo ERG
T. Analisis ms.	100	100	100	100
Filtro Alta Hz	500	500	500	500
Filtro Baja Hz	1.5	1.5	1.5	1.5
Frec. Hz	0.50	0.50	0.50	0.50
Tipo Est.	Flash	Flash	Flash	Flash
Promediaciones	12	15	13	13
Rechazados	0	0	0	0
uV/Dir.	10,000	10,000	10,000	10,000
Marca a (ms)	14,40	10,60	18,60	16,90
Marca b (ms)	32,90 - 7,44 uV	38,20 - 1,79 uV	41,00 - 7,61 uV	39,20 - 3,03 uV

Figura 5 - ERG: forma anormal, sin flexiones mensurables.

El PEV es la respuesta producida en la corteza cerebral por los estímulos visuales. La respuesta obtenida está originada por las fibras que provienen de la retina central; por tanto, depende de la integridad del ojo, retina, nervio óptico, quiasma, radiaciones ópticas y córtex occipital. El registro simultáneo del PEV y ERG-es muy útil para diferenciar si la alteración es macular o del nervio óptico.<sup>2</sup> Si el PEV da bien en un paciente con amaurosis en algunos casos los pacientes pueden ser candidatos a terapias como las de retina artificial en desarrollo o colocación de implantes de retina como el Argus II.

Hoy en día para ser candidato a una terapia génica son requisitos fundamentales antes de reclutar un paciente que desee participar en ensayos o aplicar la misma. Asimismo, para enfocar el consejo genético y asesorar al paciente sobre su pronóstico y evolución de su enfermedad.

Se propuso realizar estudio molecular para hacer la correlación del fenotipo y genotipo. Se realizó un exoma dirigido completo para retina con un panel diseñado de 581 genes relacionados con las patologías de la visión. Teniendo en cuenta los antecedentes familiares de una mutación detectada en el gen RPGR se realiza en primera instancia la búsqueda de esta variante mediante la extracción y purificación del ADN de una muestra de sangre periférica. El paciente presentó la variante hemicigota c.1345C>T p.(Arg449Ter) en el exon 11 del gen

RPGR (NM\_000328.2), compatible con el cuadro clínico de retinosis pigmentaria ligada al X. En contexto de sus hallazgos y por sus antecedentes familiares se realizó examen oftalmológico y estudio genético al resto de la familia.

Su sobrino, paciente masculino de 8 años de edad consultó en la sección de genética ocular. Se encontraba en estudio por sospecha de discapacidad intelectual y trastorno de la conducta.

El paciente fue nacido a término de un embarazo controlado, sin complicaciones. La madre refería que presentaba trastornos de motricidad fina y del aprendizaje. Con respecto a sus antecedentes oftalmológicos presentaba miopía y los mismos antecedentes familiares de compromiso de RP que su tío, y además su padre presentaba discromatopsia.

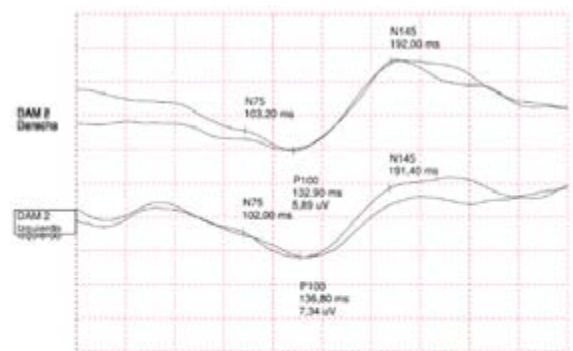
Al examen oftalmológico, la agudeza visual mejor corregida del ojo derecho era de 20/40 y del ojo izquierdo de 20/50. El examen biomicroscópico no presentaba particularidades. La motilidad ocular y el examen pupilar eran normales. En el fondo de ojos se observaban en ambos ojos la retina aplicada con espículas óseas en periferia, afinamiento vascular generalizado y además se observaba maculopatía en ojo de Buey. (Fig. 8 y 9)

Se solicitó un OCT donde se observaban cambios miópicos y atrofia de la capa de fotorreceptores. (Fig. 10) A nivel de los nervios ópticos se observaba en ojo izquierdo disminución del espesor de la capa



	Derecho EOG	Izquierdo EOG	Derecho EOG	Izquierdo EOG
T. Analisis ms.	10000	10000	10000	10000
Filtro Alta Hz	30	30	30	30
Filtro Baja Hz	1.5	1.5	1.5	1.5
Frec. Hz	Manual	Manual	Manual	Manual
Tipo Est.	Flash	Flash	Flash	Flash
Promediaciones	1	1	1	1
Rechazaradas	0	0	0	0
uV. Div.	80.000	80.000	80.000	80.000

Figura 6 - EOG: plano bilateral.



	DAM 2 Derecho	DAM 2 Derecho	DAM 2 Izquierdo	DAM 2 Izquierdo
T. Analisis ms.	300	300	300	300
Filtro Alta Hz	100	100	100	100
Filtro Baja Hz	0.5	0.5	0.5	0.5
Frec. Hz	2.00	2.00	2.00	2.00
Tipo Est.	Damero	Damero	Damero	Damero
Promediaciones	20	20	20	20
Rechazaradas	0	0	0	0
uV. Div.	10.000	10.000	10.000	10.000
Marca N75 (ms)	91.80	103.20	103.80	102.00
Marca P100 (ms)	102.00 - 0.13 uV	132.90 - 5.89 uV	99.60 - 0.56 uV	136.80 - 7.34 uV
Marca N145 (ms)	132.60	192.00	138.60	191.40

Figura 7 - PEV: forma anormal y latencias prolongadas para ambos ojos.

de fibras nerviosas. (Fig. 11) Se solicitó un ERG flash en condiciones fotópicas el cual presentaba registros abolidos en ambos ojos. Sin embargo, el PEV damero presentó como resultado valores de onda p100 de latencia y amplitud conservada.

También se realizó un electroencefalograma donde se evidenciaba espigas ondas temporo-occipitales bilaterales a predominio derecho sincrónicas y asincrónicas con difusión a regiones anteriores. Se solicitó una resonancia de órbitas y cerebro, cuyo resultado informó focos de gliosis inespecíficas y leve dilatación de las astas occipitales de los ventrículos laterales.

Se solicitaron diversos laboratorios, con resultados normales, entre ellos hemograma, hepatograma, glucemia, insulina, ionograma, estado ácido-base, función renal, ácido láctico, amonio, CPK, fosfato

cálcico, perfil tiroideo, cupremia, isoelectroforesis de transferrina, ceruloplasmina, aminoácidos plasmáticos, carnitinas, acilcarnitinas, homocisteína, vitamina b12, ácido fólico, uricemia, y GAGS en orina que presentaban patrón de excreción normal. Se descartó lipofuscinosis tomándose muestra de sangre en papel de filtro para determinar actividad enzimática.

Otros estudios solicitados, considerando posibles alteraciones metabólicas, fueron una ecografía abdomino-renal y un ecocardiograma, cuyos resultados fueron normales.

Se realizó un manejo interdisciplinario junto con el servicio de neurología pediátrica, psico-neurología y pediatría clínica.

La conducta clínica, ante un fondo de ojos característicos a esta edad amerita descartar otras

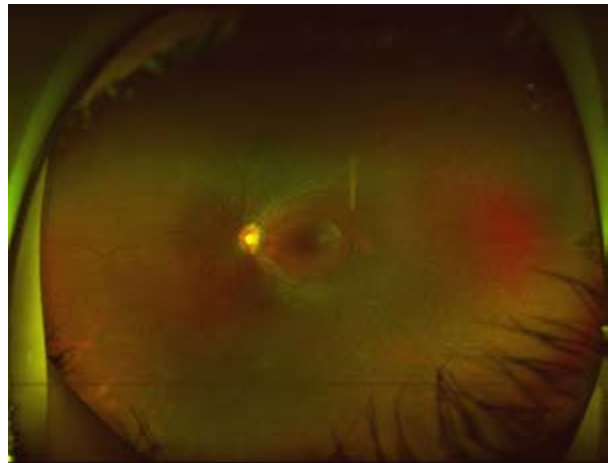
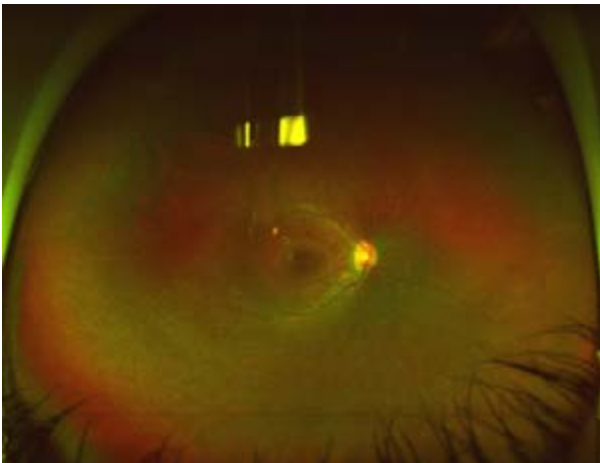


Figura 8 - RG: maculopatía en ojo de buey y espículas óseas.

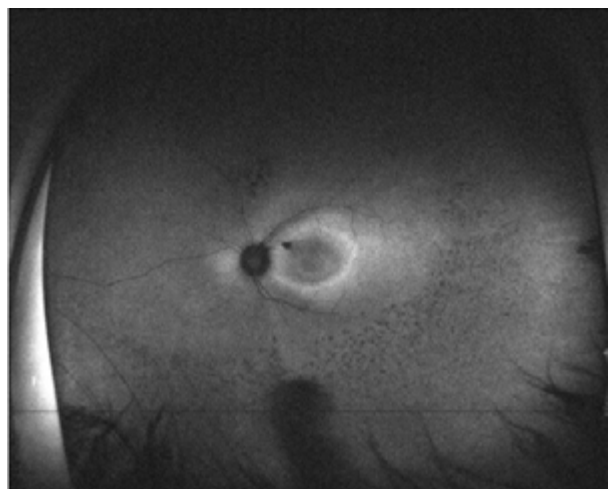
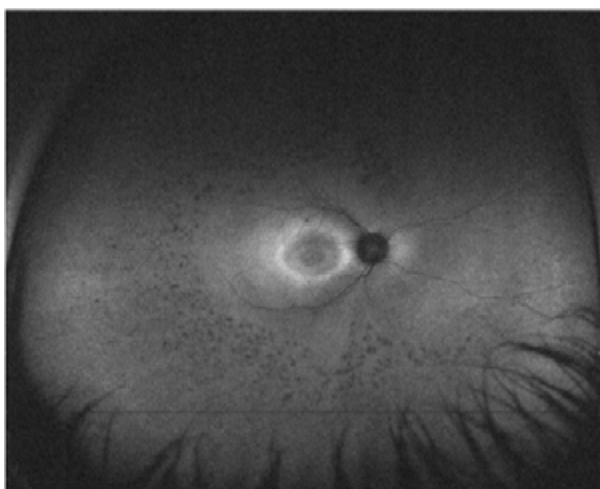


Figura 9 - AF: a nivel macular hipoautofluorescencia central rodeada de un halo hiperautofluorescente típico de una maculopatía en ojo de buey. Puntos hipoautofluorescentes por fuera de las arcadas vasculares.

patologías asociadas, que pueden manifestarse de la misma manera o solaparse, dada la diversidad de fenotipos y genotipos asociados a las distrofias hereditarias de la retina. En las mutaciones del gen RPGR de inicio temprano severo se puede asemejar a amaurosis congénita de Leber.

Su madre, es decir, la hermana del paciente probando, tenía 32 años, era asintomática. Al examen oftalmológico presentaba miopía elevada, se constata agudeza visual mejor corregida en cada ojo de 20/20. El resto del examen oftalmológico era normal. En el fondo de ojos también presentaba espículas óseas a predominio inferior en ambos

ojos, con mácula conservada. (Fig. 12 y 13) Se realizó un CVC en donde se observaban defectos campimétricos correspondientes a los hallazgos en la periferia en la retina. (Fig. 14) Sus hallazgos clínicos corresponden al fenotipo de una RP.

**Discusión**

Esta familia presentaba Retinosis Pigmentaria con herencia recesiva ligada al X. Se encontraba afectado el gen RPGR, regulador de la GTPasa de RP, el cual se localiza en el brazo corto del cromosoma X (Xp21.1). Es uno de los genes más frecuentes (10-

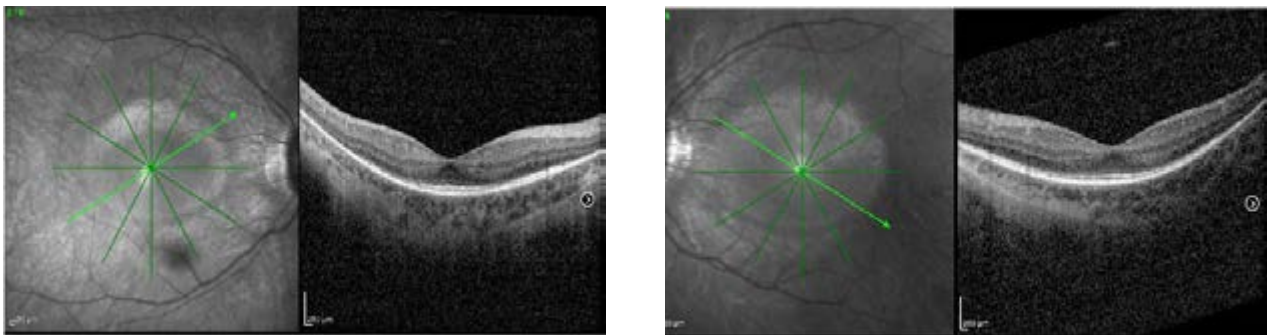


Figura 10 - OCT macular: cambios miópicos y atrofia de la capa de fotorreceptores, línea elipsoides en centro foveal conservada.

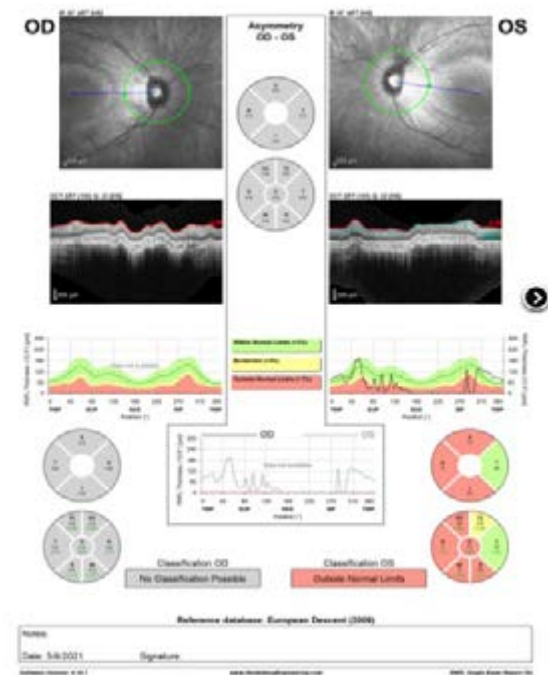


Figura 11 - OCT discos: OI disminución del espesor de la capa de fibras nerviosas, OD no confiable.

20%) causantes de esta enfermedad y explica el 70-90% de los casos ligados al cromosoma X.<sup>2,3</sup> La proteína RPGR se encuentra en los cilios de conexión especializados que conectan los segmentos internos con los externos de los fotorreceptores, por lo que este gen juega un papel en la función de la puerta ciliar, que controla el acceso de las proteínas solubles al segmento externo del fotorreceptor.<sup>3,5</sup>

También se expresa dentro del revestimiento epitelial de los tejidos bronquiales y sinusales humanos, y en la cóclea fetal humana, incluidas la estría vascular, las células suprastriales y la región apical, porción del limbo espiral.<sup>6,4</sup>

La mutación sustituye la función RPGR. Existen 240 mutaciones diferentes en el gen RPGR, el 95% se asocia con XLRP, el 3% con distrofia de conos, conos-bastones o atrofia macular atrófica, y el 2% con distrofias retinianas sindrómicas con discinesia ciliar e hipoacusia.<sup>4,7</sup>

El gen exhibe un patrón de expresión complejo con 10 isoformas. Las dos principales isoformas de proteínas RPGR asociadas con RP ligada al X son el RRGREx1-19, la cual tiene 19 exones y la variante RRGRRORF15 específica de la retina contiene 15 exones.<sup>2,6</sup> Nuestro paciente presentó la variante hemicigota c.1345C>T p. (Arg449Ter) en el exón 11 del gen RPGR (NM\_000328.2).

Dicha variación corresponde a una mutación *non-sense*, producida por una transición de una citosina por una timidina, generando un codón de terminación temprano en la posición 449 de la proteína RPGR. Esto produciría la generación de una proteína trunca. Esta mutación está reportada en Clin-

Var (Allele ID 857048, Variation ID 866558) como "variante patogénica". La variante hallada de esta mutación c.1345C>T p. (Arg449Ter), no se encuentra hasta la fecha reportada.

El fenotipo expresado por mutaciones en el gen RPGR es una de las causas más graves de la RP, suelen progresar rápidamente a la ceguera a edades más jóvenes debido a su inicio temprano.<sup>8</sup> La valoración de la enfermedad hereditaria de la retina incluye estudios como las pruebas electrofisiológicas entre otros, como el campo visual, la refracción, test de contrastes, visión de los colores, microperimetría y OCT de campo amplio y autofluorescencia.

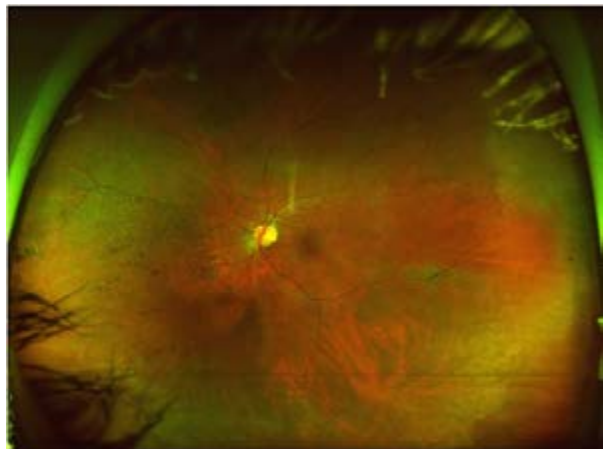
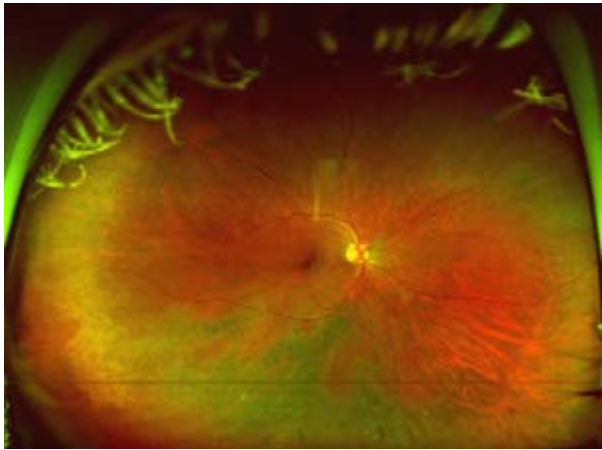


Figura 12 - RG: espículas óseas a predominio inferior en ambos ojos.

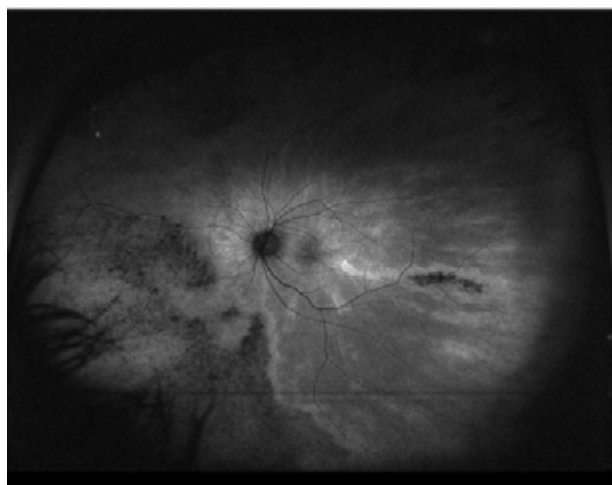
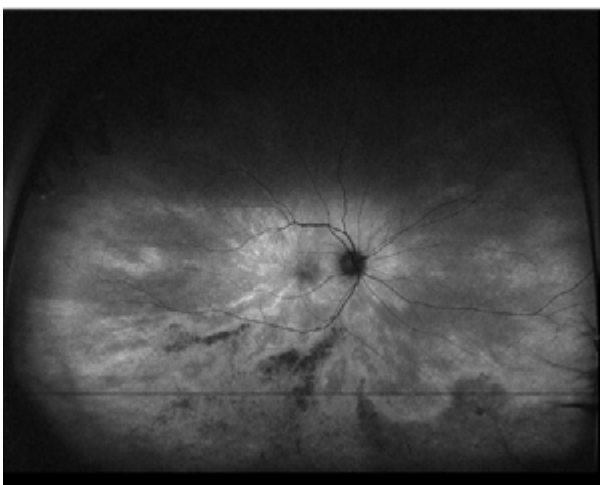


Figura 13 - AF: lesiones autofluorescentes a predominio inferior en ambos ojos.

**Conclusión**

Las mutaciones en RPGR son responsables del 10-20% de todos los pacientes con RP y causan una enfermedad grave para la que no hay tratamiento.<sup>4,9</sup>

Las retinopatías ligadas al cromosoma X representan una proporción significativa de enfermedades retinianas monogénicas. Incluyen afecciones progresivas y estacionarias, con y sin características sindrómicas.

Muchos son recesivos ligados al cromosoma X, pero varios exhiben un fenotipo en mujeres portadoras, lo que puede ayudar a establecer el diagnóstico y brindar información sobre los mecanismos de la enfermedad. La presencia de portadores afectados puede sugerir de manera engañosa una herencia autosómica dominante.

Las distrofias hereditarias de la retina, ligada al cromosoma X, surgen con frecuencia de la pérdida de función, lo que implica un potencial de beneficio de las estrategias de reemplazo de genes.<sup>10</sup>

La valoración en el niño de estudios neurológicos ante la sospecha de la mutación RPGR y la marcada alteración de la conducta y motricidad es porque este gen se expresa en los cilios de todo el organismo, incluso el cerebro, alterando el estado cognitivo. A más temprana edad el pronóstico es sombrío y requiere un estudio detallado para encaminar la rehabilitación. Esta enfermedad se considera una ciliopatía, con graves trastornos de la audición, renales y neurológicos.<sup>11</sup>

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Duncan, J. L. et al. Inherited Retinal Degenerations: Current Landscape and Knowledge Gaps. *Transl. Vis. Sci. Technol.* 7, 6 (2018).
2. Fishman GA. The electroretinogram, en Fishman GA, Birch DG, Holder GE, Brigell MG. *Electrophysiologic testing in disorders of the retina, optic nerve and visual pathway.* (2ª ed). Ophthalmology Monograph 2. The Foundation of the American Academy of Ophthalmology, San Francisco 2001: 1-155.
3. Cehajic Kapetanovic, J, McClements, M E, Martinez-Fernandez de la Camara, C. & MacLaren, R E Molecular Strategies for RPGR Gene Therapy. *Genes* 10, (2019).

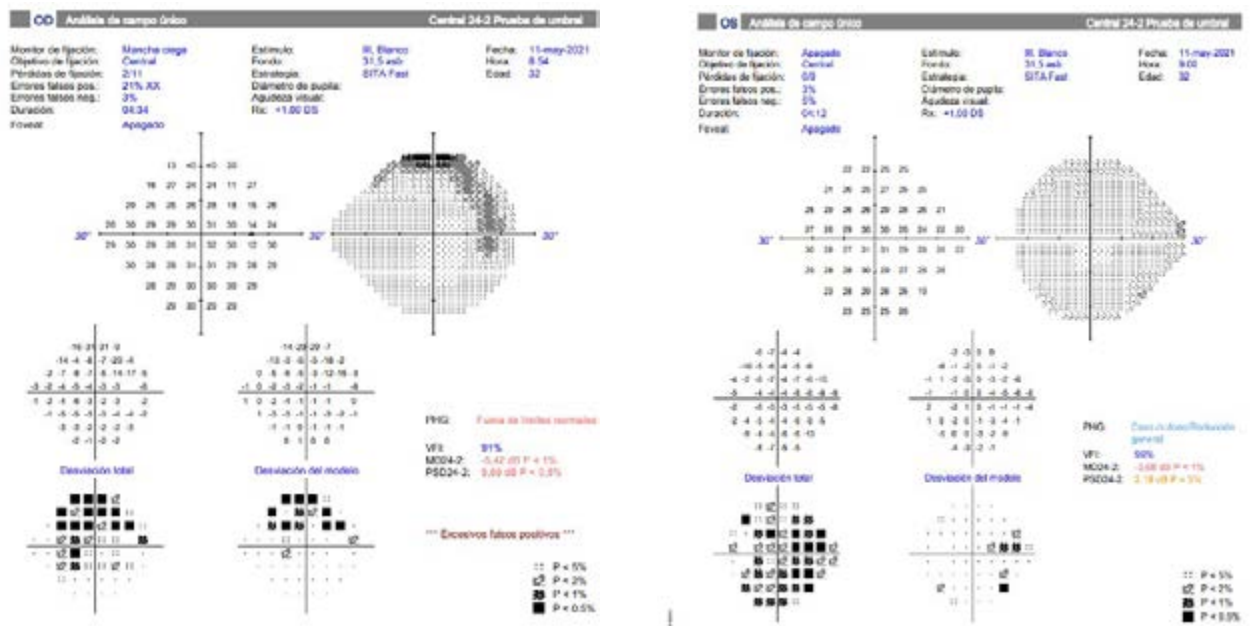


Figura 14 - CVC con defectos campimétricos correspondientes a los hallazgos en la periferia en la retina.

4. Megaw, R. D., Soares, D. C. & Wright, A. F. RPGR: Its role in photoreceptor physiology, human disease, and future therapies. *Exp. Eye Res.* 138, 32–41 (2015).
5. He, S. et al. Retinitis Pigmentosa GTPase Regulator (RPGR) protein isoforms in mammalian retina: insights into X-linked Retinitis Pigmentosa and associated ciliopathies. *Vision Res.* 48, 366–376 (2008).
6. Hong, D. H. et al. RPGR isoforms in photoreceptor connecting cilia and the transitional zone of motile cilia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 44, 2413–2421 (2003).
7. Sharon, D. et al. RP2 and RPGR mutations and clinical correlations in patients with X-linked retinitis pigmentosa. *Am. J. Hum. Genet.* 73, 1131–1146 (2003).
8. Talib, M. et al. Clinical and genetics characteristics of male patients with RPGR-associated retinal dystrophies: A Long-Term Follow-up Study. *Retina* 39, 1186–1199 (2019).
9. Pelletier, V. et al. Comprehensive survey of mutations in RP2 and RPGR in patients affected with distinct retinal dystrophies: genotype-phenotype correlations and impact on genetic counseling. *Hum. Mutat.* 28, 81–91 (2007).
10. Silva, S. R. D. et al. The X-linked retinopathies: Physiological insights, pathogenic mechanisms, phenotypic features and novel therapies. *Progress in Retinal and Eye Research* vol. 82 100898 (2021).
11. Focşa IO, Budişteanu M, Bălgrădean M. Clinical and genetic heterogeneity of primary ciliopathies (Review). *Int J Mol Med.* 2021.