

Clase:
**Importancia y beneficios de los estudios genéticos en pacientes con
enfermedades de retina**

**Dra. M. Fernanda Madeira
Médica Pediatra y Genetista**

fernanda.madeira@heritas.com.ar

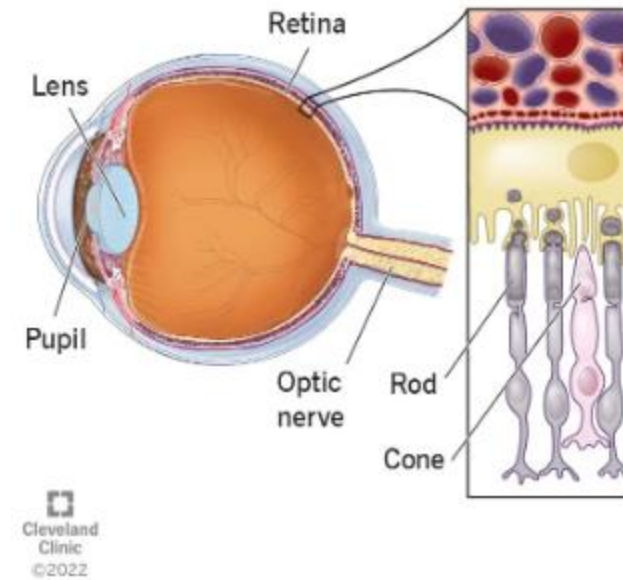
04 de Noviembre 2023

Enfermedades poco frecuentes o minoritarias (EPOF)

- Frecuencia: **<1/2000** habitantes
- Existen aproximadamente **7000** enfermedades poco frecuentes
- Población mundial **350 millones** de personas sufren una EPOF
- Proporción tienen riesgo de vida (hasta 30% antes de los 5 años) o son crónicamente debilitantes y/o discapacitantes
- Alrededor de un **80%** tienen un origen genético conocido
- Entre **50-75%** muestran un comienzo al nacimiento o en infancia
- Promedio tiempo de diagnóstico seguro: **4.8 años** “Odisea diagnóstica”

Distrofias de retina hereditarias (DRH):

- Grupo de enfermedades poco frecuentes
- Amplia heterogeneidad clínica y genética
- Causada por mutaciones en genes que ocasionan la degradación de fotorreceptores bastones y conos, o epitelio pigmentario de retina (EPR)
- Degradación retinal progresiva es frecuentemente irreversible, con manifestaciones clínicas que incluyen ceguera nocturna o de colores, defectos visual periféricos y posteriormente pérdida de visión.



Fotorreceptores bastones: región externa de la retina, visión nocturna y periférica, visión en blanco y negro, información figura y formas

Fotorreceptores conos: localización más central (mácula), visión diurna, percepción del color y visión central o agudeza visual

Distrofias hereditarias de la retina (DHR)

Retinosis pigmentaria: + común. Prevalencia **1/3.000-1/7.000**. Degeneración fotorreceptores bastones en primera etapa y luego conos. Manifiesta con ceguera nocturna, desarrollo de «visión en túnel», lenta y progresiva pérdida visión central . Asociar cataratas subcapsular posterior (30-70%), miopía alta, astigmatismo y queratoconus. Herencia AR/AD/LXR. **OMIM: +90 genes**

Enfermedad de Stargardt: «Distrofia macular juvenil» Es la 2º luego de RP. **1/10.000**. Desarrollo en niños, adolescentes o adultos jóvenes. Pérdida visión central (borrosa o distorsionada), dificultad ver colores, dificultad ajustar visión de zonas brillantes a oscuras. Progreso lento, deterioro mayor después de 40 años. Puede conservar visión periférica. Mayoría AR. **OMIM: ABCA4 (AR); ELOVL4 (AD); PROM1 (AD)**

Amaurosis congénita de Leber (LCA): 5% DHR. **1/30.000-1/80.000**. Usualmente presente al nacimiento. Pérdida profunda de la visión y nistagmus pendular. Causa + frec. de ceguera en la infancia. Predominante herencia AR. **OMIM: 20 genes**

Coroideremia: **1/50.000-1/100.000**. Degeneración de la coroides y de la retina (fotorreceptores y EPR). Ceguera nocturna en primera infancia, progresa con pérdida campo visual periférico «visión en túnel» y etapas tardías pérdida o disminución agudeza visual. Afecta varones. Herencia LXR. **OMIM: gen CHM**

Ceguera nocturna estacionaria (CSNB): Desorden de la retina no progresivo que puede causar afectación visual nocturna, disminución AV, nistagmus, miopía y estrabismo. Herencia: AR/AD/LXR. **OMIM: 14 genes**

Acromatopsia: **1/30.000-1/50.000**. Degeneración fotorreceptores «conos» ausentes. Presente desde el nacimiento o temprana infancia con fotofobia, nistagmus, severa reducción de AV y ceguera de los colores. Herencia AR/LXR. **OMIM: 7 genes**

Distrofias de conos y bastones: **1/30.000**. Infancia o adulto joven. Primero afectación de conos seguidos de los bastones. Pérdida de AV, visión de colores y fotofobia, luego ceguera nocturna y pérdida de campo visual periférico. Herencia AR/AD/XLR. **OMIM: 20 genes**

Retinosquiasis juvenil ligada al X: **1/5.000-1/25.000**. Disminución AV. Infancia estrabismo, nistagmus , desprendimiento retina y hemorragia intraocular. Herencia LXR **OMIM: gen RS1**

COMPLEJIDAD EN RETINITIS PIGMENTARIA (RP)

RP OVERLAP GENÉTICA CON OTRAS DHR

HETEROGENEIDAD GENÉTICA

- **Heterogeneidad de locus:** variantes patogénicas en diferentes genes causan un mismo fenotipo
- **Heterogeneidad alélica:** variantes patogénicas en el mismo gen causan diferentes fenotipos

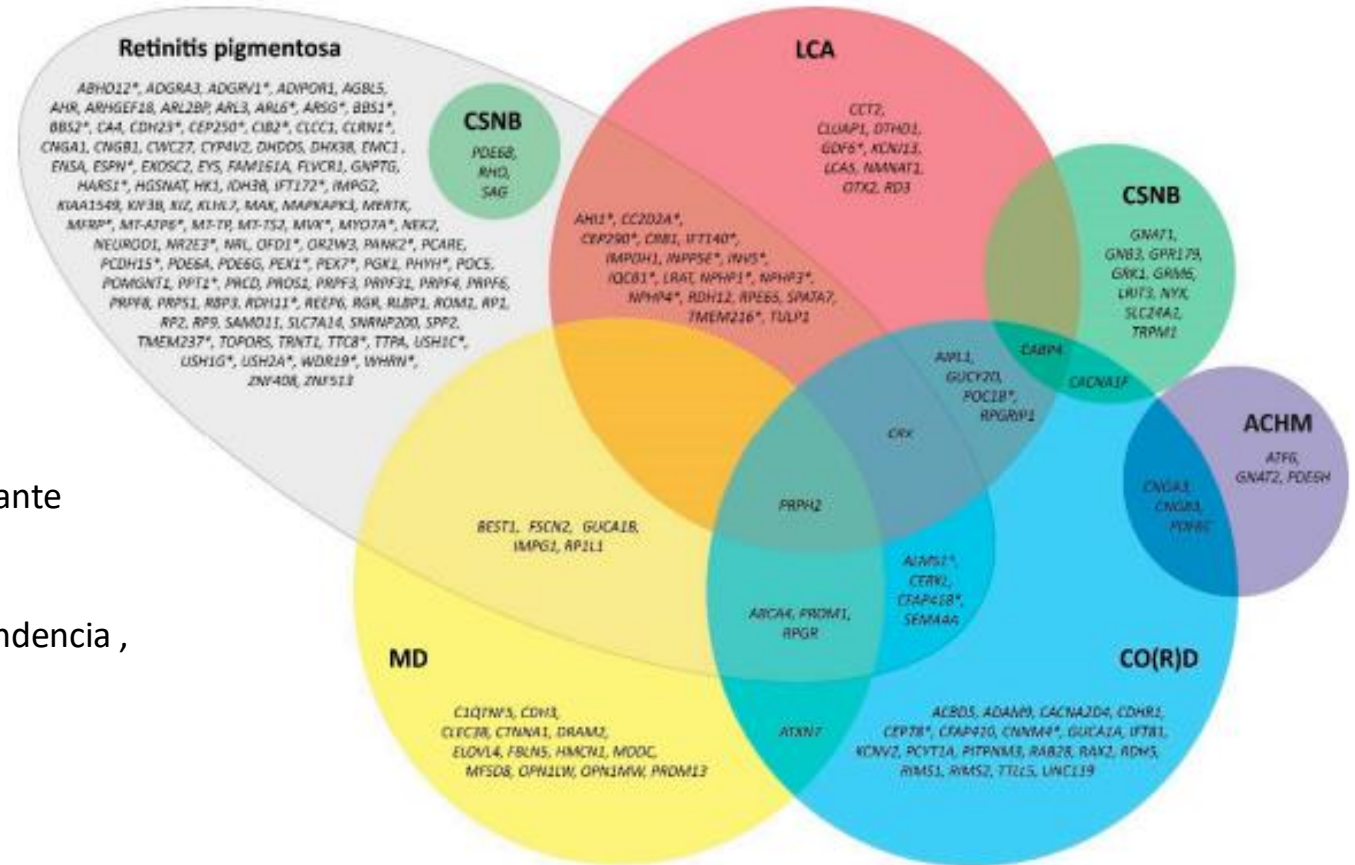
MECANISMO DE HERENCIA: AD/AR/LXR

EXPRESIVIDAD VARIABLE: Fenotipo y severidad difiere con igual variante
«Factores genéticos y/o medioambientales»

PENETRANCIA INCOMPLETA: Portar la variante y transmitir la descendencia ,
pero no expresar la patología.

CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO

- **Genotipo:**
“Constitución o carga genética de un individuo”
- **Fenotipo:**
“Expresión o apariencia externa”



* 180069

RETINOID ISOMEROHYDROLASE RPE65; RPE65

HGNC Approved Gene Symbol: *RPE65*

Cytogenetic location: *1p31.3* Genomic coordinates (GRCh38): 1:68,428,822-68,449,954 (from NCBI)

Gene-Phenotype Relationships

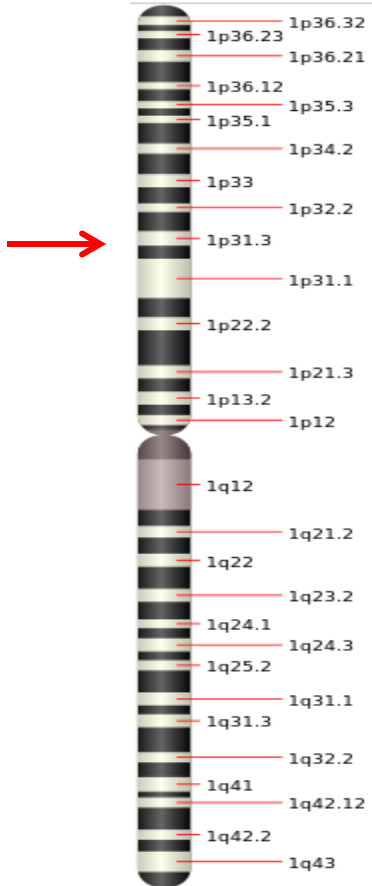
Location	Phenotype	View Clinical Synopses	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key
<i>1p31.3</i>	Leber congenital amaurosis 2		204100	AR	3
	Retinitis pigmentosa 20		613794	AR	3
	Retinitis pigmentosa 87 with choroidal involvement		618697	AD	3

Gen *RPE65* codifica proteína : retinal pigment epithelium-specific 65 kDa protein (RPE65)

Variantes en gen *RPE65*: +200 reportadas BD

Relación genotipo-fenotipo?

Terapia génica de reemplazo (Luxturna): Esta terapia introduce una copia sana del gen *RPE65*, recuperando la funcionalidad proteica. La disfunción de RPE65 es principalmente responsable de un subtipo de amaurosis congénita de Leber (LCA)



* 601691

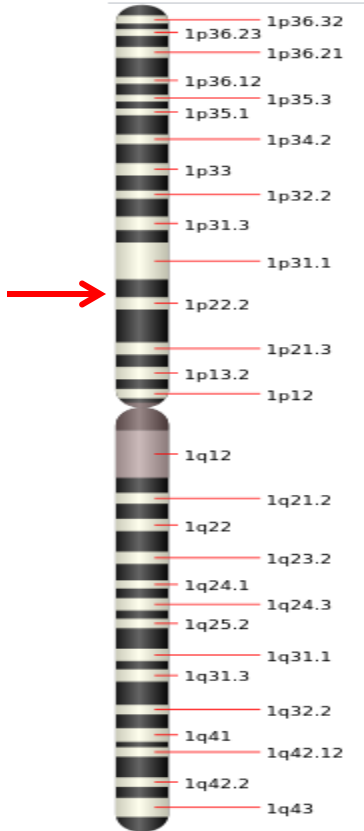
ATP-BINDING CASSETTE, SUBFAMILY A, MEMBER 4; ABCA4

HGNC Approved Gene Symbol: *ABCA4*

Cytogenetic location: *1p22.1* Genomic coordinates (GRCh38): 1:93,992,834-94,121,148 (from NCBI)

Gene-Phenotype Relationships

Location	Phenotype View Clinical Synopses	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key
1p22.1	{Macular degeneration, age-related, 2}	153800	AD	3
	Cone-rod dystrophy 3	604116	AR	3
	Fundus flavimaculatus	248200	AR	3
	Retinal dystrophy, early-onset severe	248200	AR	3
	Retinitis pigmentosa 19	601718	AR	3
	Stargardt disease 1	248200	AR	3



* 312610

RETINITIS PIGMENTOSA GTPase REGULATOR; RPGR

HGNC Approved Gene Symbol: RPGR

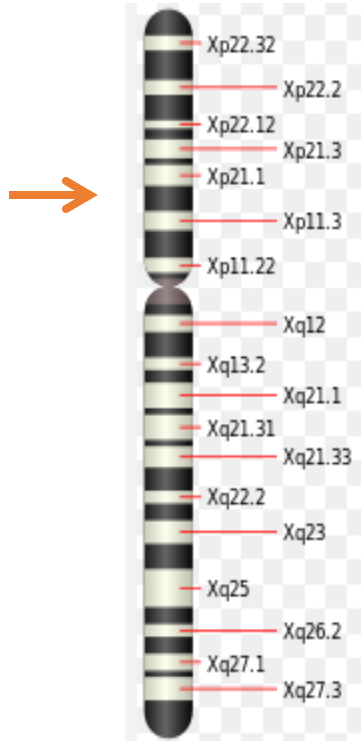
Cytogenetic location: Xp11.4 Genomic coordinates (GRCh38): X:38,269,163-38,327,509 (from NCBI)

Gene-Phenotype Relationships

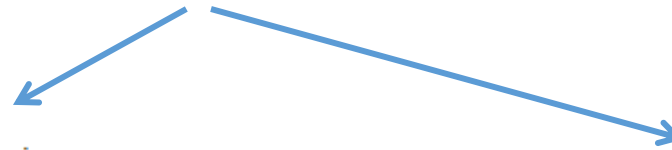
Location	Phenotype	View Clinical Synopses	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key
Xp11.4	Cone-rod dystrophy, X-linked, 1		304020	XLR	3
	Macular degeneration, X-linked atrophic		300834	XLR	3
	Retinitis pigmentosa 3		300029	XL	3
	Retinitis pigmentosa, X-linked, and sinorespiratory infections, with or without deafness		300455	XL	3

RPGR: 70%-90% de los casos de RP ligadas al cromosoma X

Varones fenotipo es severo. Mujeres portadores: asintomáticas-RP severa



Clasificación Retinitis pigmentarias



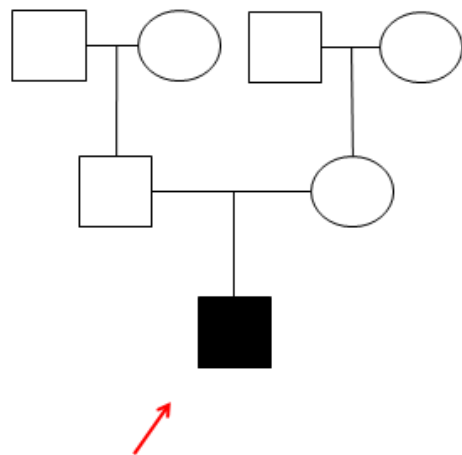
Causes of Nonsyndromic Retinitis Pigmentosa by Mode of Inheritance

Mode of Inheritance	Proportion of All RP Probands	
Autosomal dominant RP (adRP)	15%-25%	30-40%
Autosomal recessive RP (arRP)	5%-20%	50-60%
<u>X-linked RP (xlRP)</u>	5%-15%	5-15%
Unknown: <u>simplex</u> ¹	<u>40%-50%</u>	
Digenic RP	Very rare	

RP No Síndromicas (no afectan otro órgano o tejido)

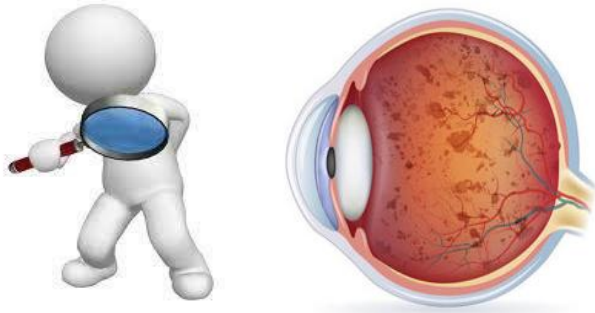
RP Síndromicas (afectan otros sistemas neurosensoriales, o son sistémicas) 15% síntomas extraoculares

- Síndrome de Usher (RP + Hipoacusia)
- Errores innatos del metabolismo
- Ciliopatías: Sme de Joubert; Sme de Bardet-Biedl; Sme Senior-Loken

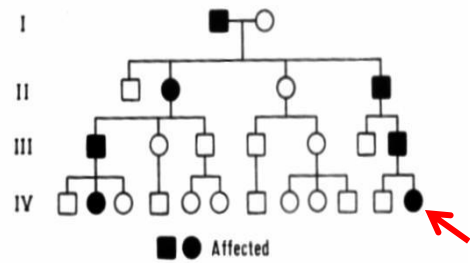




Historia Clínica Personal



Examen físico + Datos oftalmología



Genealogía y antecedentes familiares

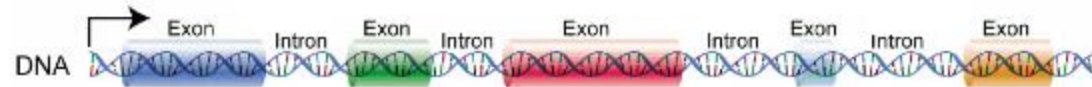


Trabajo interdisciplinario-multidisciplinario

HIPÓTESIS DIAGNÓSTICA?

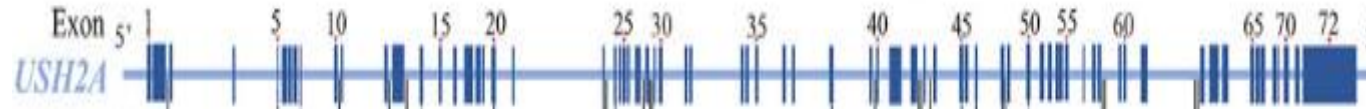
GEN:

Secuencia de ADN que se requiere para la producción de un producto funcional



EXONES:

Regiones codificantes de un gen

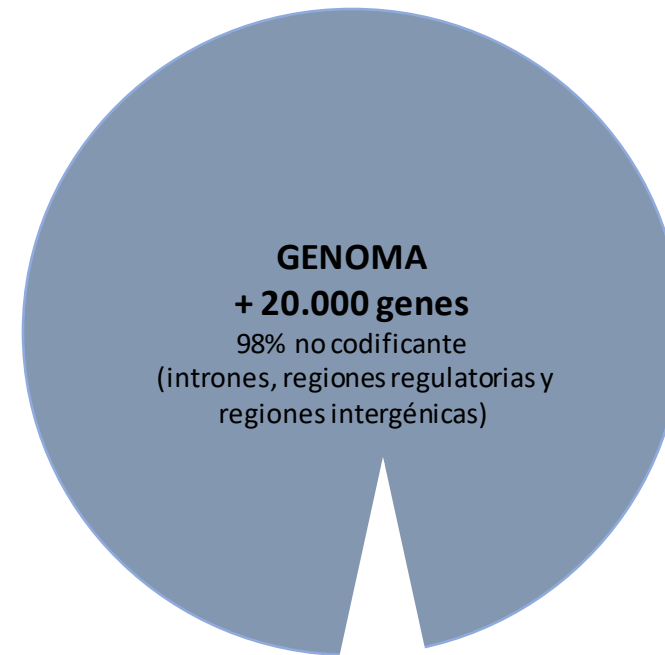


INTRONES y

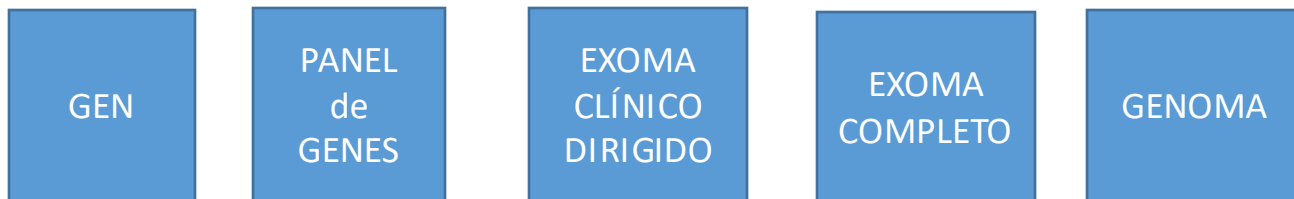
REGIONES REGULATORIAS:

No codificantes

Aprox. 7000 genes asociados a patologías OMIM® Online Mendelian Inheritance in Man® An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders



<2% EXOMA:
 Conjunto de todos exones (200.000 exones)
 Regiones codificantes: exones y regiones intrónicas adyacentes (+/-10pb)
85% mutaciones



Historia clínica

Paciente femenina de 66 años de edad en estudio por compromiso visual progresivo desde los 40 años de edad. Inicia con ceguera nocturna, y actualmente presenta pérdida de visión periférica que avanza en forma progresiva. No refiere antecedentes familiares significativos. Por sospecha de etiología genética se solicita estudio molecular dirigido a sus manifestaciones clínicas.

PANELES

DISTROFIA RETINAL CONOS Y BASTONES, ENFERMEDAD DE STARGARDT Y DISTROFIAS MACULARES, RETINITIS PIGMENTARIA.

DISTROFIA RETINAL CONOS Y BASTONES

ABCA4, ADAM9, AIPL1, ALMS1, C8orf37, CABP4, CACNA1F, CDHR1, CEP290, CRB1, CRX, GDF6, GUCA1A, GUCY2D, IFT140, IMPDH1, IQCB1, KCNJ13, LCA5, LRAT, NMNAT1, OTX2, PITPNM3, POC1B, PROM1, PRPH2, RAB28, RD3, RDH12, RIMS1, RPE65, RPGRIP1, SEMA4A, TLL5, TULP1, UNC119.

ENFERMEDAD DE STARGARDT Y DISTROFIAS MACULARES

ABCA4, CRB1, CRX, NMNAT1, PROM1, PRPH2, RDH12, RPGRIP1, BEST1, C1QTNF5, CDH3, CERKL, CNGB3, CTNNA1, EFEMP1, ELOVL4, FSCN2, GUCA1B, IMPG1, IMPG2, KCNV2, MFSD8, RAX2, RBP3, RDH5, RLBP1, RP1L1, RPGR, RS1, TIMP3.

RETINITIS PIGMENTARIA

ABCA4, C8orf37, CDHR1, CRB1, IMPDH1, PROM1, PRPH2, RDH12, RPE65, SEMA4A, TULP1, BEST1, GUCA1B, IMPG2, RBP3, RPGR, BBS2, CA4, CHM, CLRN1, CNGB1, DHDDS, EYS, FAM161A, HGSNAT, KLHL7, MAK, MERTK, NR2E3, NRL, OFD1, PCARE, PDE6A, PDE6B, PDE6G, POMGNT1, PRPF31, PRPF6, PRPF8, RHO, ROM1, RP1, RP2, RP9, SNRNP200, TOPORS, TTC8, ZNF513.

ACMG SF 3.1

ACTA2, ACTC1, ACVRL1, APC, APOB, ATP7B, BAG3, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BTBD, CACNA1S, CASQ2, COL3A1, DES, DSC2, DSG2, DSP, ENG, FBN1, FLNC, GAA, GLA, HFE, HNF1A, KCNH2, KCNQ1, LDLR, LMNA, MAX, MEN1, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, MYBPC3, MYH11, MYH7, MYL2, MYL3, NF2, OTC, PALB2, PCSK9, PKP2, PMS2, PRKAG2, PTEN, RB1, RBM20, RET, RPE65, RYR1, RYR2, SCN5A, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SMAD3, SMAD4, STK11, TGFB1, TGFB2, TMEM127, TMEM43, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TP53, TPM1, TRDN, TSC1, TSC2, TTN, TTR, VHL, WT1.

Adicionalmente se utilizaron los siguientes términos HPO (Human Phenotype Ontology, <https://hpo.jax.org/>) para el análisis de variantes en genes asociados a los mismos.

Términos HPO utilizados: Nyctalopia HP:0000662; Progressive night blindness HP:0007675; Peripheral visual field loss HP:0007994

Paneles de genes solicitados

ACMG: Panel de Hallazgos secundarios

Términos HPO

RESULTADOS DEL ANÁLISIS	
DETECTADO	GENES CON HALLAZGOS CLÍNICOS RELEVANTES (Ver sección hallazgos genéticos/interpretación) <i>USH2A</i>
NO SOLICITADO	CNVs -
NO DETECTADO	HALLAZGOS SECUNDARIOS -

Hallazgos germinales con significado clínico

Cambio detectado ¹			
GEN	Condición Profundidad (Balance alélico)	Nomenclatura HGVS	Significado clínico ²
<i>USH2A</i>	Heterocigosis 173 (0.50)	NM_206933.4:c.10073G>A (p.Cys3358Tyr)	Patogénico
Cambio detectado ¹			
GEN	Condición Profundidad (Balance alélico)	Nomenclatura HGVS	Significado clínico ²
<i>USH2A</i>	Heterocigosis 169 (0.40)	NM_206933.4:c.13335_13347delinsCTTG (p.Glu4445_Ser4449delinsAspLeu)	Probablemente patogénico

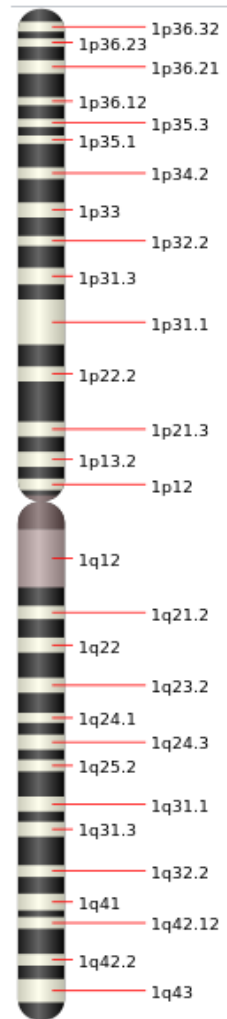
¹ Se ha empleado la nomenclatura recomendada por la Human Genome Variation Society (HGVS).

² Según clasificación ACMG: patogénico, probablemente patogénico, significado clínico incierto.

Exón 51/72
 Reportada en BD
 Predictores *in silico*: carácter deletéreo
 Sin estudios funcionales

Exón 63/72
 Reportada en BD
 Sin estudios funcionales

USH2A



Location	Phenotype View Clinical Synopses	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key
1q41	Retinitis pigmentosa 39	613809	AR	3
	Usher syndrome, type 2A	276901	AR	3

Variantes patogénicas bialélicas (en homocigosis o heterocigosis compuesta) con pérdida de función en el gen *USH2A* (OMIM*608400, 1q41) se asocian a *Retinitis pigmentaria 39* o *Retinitis pigmentaria 39 no sindrómica* (RP39, OMIM#613809). Desorden caracterizado por hallazgos típicos de retinitis pigmentaria, incluyendo constricción de campo visual y reducción visual, con fundus mostrando depósito pigmentario en "espículas de hueso" y atenuación de vasos de retina. Otro fenotipo asociado a *USH2A* es Síndrome de Usher tipo 2A (USH2A, OMIM#276901). Desorden autosómico recesivo, caracterizado por hipoacusia congénita neurosensorial bilateral, leve-moderada en bajas frecuencias y severa-profunda en altas frecuencias, sin trastorno en la respuesta vestibular y retinitis pigmentaria progresiva.

Conclusiones

La paciente en estudio es **portadora** en **heterocigosis** de las variantes **c.10073G>A** y **c.13335_13347delinsCTTG** en el gen **USH2A** clasificadas según lineamientos ACMG como **patogénica** y **probablemente patogénica**, respectivamente. Las cuales han sido priorizadas en relación a las manifestaciones clínicas, posiblemente compatibles con el diagnóstico de *Retinitis pigmentaria 39*. Se recomienda confirmar su configuración en *trans* (distintos alelos) para definir el diagnóstico.

Los resultados del presente estudio han de ser evaluados teniendo en cuenta la clínica de la paciente. La familia debe recibir asesoramiento genético en una consulta especializada.

Cuestiones a tener en cuenta:

- Asesoramiento genético pre-test y post-test
- «Caso índice más adecuado para realizar el test»
- Resultado de estudio genético:

Diagnóstico: variante identificada compatible con clínica, patrón de herencia y reportada en BD: clasificación variantes patogénicas o probablemente patogénicas

No diagnóstico: no identifico variantes con significado clínico, variante identificada se clasifica de significado clínico incierto (VUS), o requiero avanzar con otros estudios genéticos

- Ventajas:

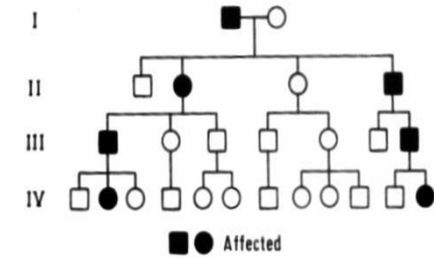
Confirmar un diagnóstico

Conocer el mecanismo fisiopatológico: Permitir investigación en estas enfermedades minoritarias con el fin de encontrar tratamientos terapéuticos que permitan detener la progresión o incluso curar la enfermedad

Información: posible evolución/pronóstico, prevención y/o tratamiento dirigido

Asesoramiento familiar: Identificar portadores en riesgo de transmitir a su descendencia. Diagnóstico preimplantatorio

- Limitaciones: Tipo de estudio realizado ej. panel de genes, exoma clínico dirigido, exoma completo, genoma o genoma mitocondrial



Muchas gracias!



www.heritas.com.ar



info@heritas.com.ar



[Héritas](#)



[HeritasArg](#)