



# DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE

Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina

E' un gruppo di malattie rare a prevalenza non nota, caratterizzate da un'alterazione morfofunzionale conseguente a modificazioni del normale trofismo retinico. Si riconoscono otto diverse forme:

1. amaurosi congenita di Leber
2. distrofia dei coni
3. distrofia ialina della retina
4. distrofia vitelliforme di Best
5. distrofia vitreoretinica
6. malattia di Stargardt
7. retinite pigmentosa
8. retinite puntata albescens

## **AMAUROSIS CONGENITA DI LEBER**

### **Sinonimi:**

- Amaurosi congenita di origine retinica
- Assenza congenita di coni e bastoncelli
- Cecità retinica congenita
- Degenerazione o displasia tappeto-retinica congenita di Leber
- Disgenesia neuroepiteliale della retina
- Retinite pigmentosa congenita

### **Cos'è**

E' una distrofia dei coni e dei bastoncelli a esordio nei primi sei mesi di vita, che in alcuni casi può essere progressiva. Si ha pertanto cecità o ipovisione, associate a nistagmo. Nella maggior parte dei casi lo sviluppo psicomotorio è nella norma e non vi sono malformazioni o disfunzioni associate a carico di altri organi e apparati.

## Origini e diffusione

Incidenza 3/100.000 nati vivi. Rappresenta il 10-18% di tutte le distrofie retiniche congenite.

Le caratteristiche cliniche neuroftalmologiche sono: grave e precoce compromissione della visione, reazioni pupillari torpide, nistagmo e movimenti caotici degli occhi, comportamenti stereotipati (in particolare il segno oculodigitale di Franceschetti, caratterizzato da strofinamento, compressione e spostamento, con il dito indice, dei globi oculari).

I reperti riscontrati all'esame del *fundus* sono variabili: pallore del disco ottico, vasi retinici assottigliati, accumuli irregolari di pigmento ( retina a "sale e pepe"), presenza di zone del tutto atrofiche con aree più conservate, fino a presentare un fondo normale. Da un punto di vista strumentale, invece, i potenziali evocati visivi (PEV) sono alterati o non evocabili e l'elettroretinogramma è estinto o marcatamente ridotto, sia nella componente fotonica che scotopica. Nella maggior parte dei casi la patologia si caratterizza per la presenza di segni esclusivamente oculari; tuttavia in una piccola percentuale di casi sono descritti segni e sintomi extraoculari: ritardo mentale, ipotonia, epilessia, malformazioni cerebrali, cardiopatia, nefropatia, sordità. Il decorso è variabile: esistono forme stabili a fianco di un numero minore di forme ad andamento progressivo; l'andamento sembrerebbe correlato al tipo di difetto di base.

Tuttavia intorno ai 5-6 anni è possibile riscontrare dei miglioramenti, sia perché il bambino impara a utilizzare meglio il suo residuo visivo, sia per il fisiologico processo di maturazione della retina che avviene nei primi anni di vita e che pertanto al momento della diagnosi non è ancora completato.

Si tratta di una patologia ereditaria a trasmissione autosomica recessiva nella stragrande maggioranza dei casi, in piccolissima parte può essere invece autosomica dominante. Sinora sono stati individuati sei geni diversi, la cui mutazione porta al manifestarsi della malattia; si tratta di geni responsabili dello sviluppo, della funzionalità e del mantenimento della retina. Tuttavia

questi geni rendono conto solo del 16% dei casi. E' stato effettuato un tentativo di ricercare una correlazione fenotipo-genotipo che però al momento non è pienamente soddisfacente neppure per i casi che hanno documentata la mutazione, in quanto molte caratteristiche cliniche sono comuni a forme determinate da alterazioni genetiche diverse.

### **Criteri diagnostici**

Accanto alle informazioni fornite dall'obiettività sono necessari: esame del fondo oculare e valutazione neuroftalmologica completa, PEV, ERG; generalmente si effettua uno studio RMN dell'encefalo per escludere malformazioni del sistema nervoso centrale. Lo studio delle mutazioni genetiche sinora individuate viene effettuato attualmente a scopo di ricerca.

### **Diagnosi differenziale**

Retinite pigmentosa (esordio più tardivo, assenza del nistagmo, per definizione patologia progressiva) e quadri neurologici o sindromici più complessi che hanno reperti neuroftalmologici sovrapponibili (sindrome di Joubert, sindrome di Senior-Loken, sindrome di Saldino-Mainzer, malattie mitocondriali, etc..) per cui può porsi l'indicazione a eseguire ulteriori accertamenti strumentali finalizzati a escludere il coinvolgimento di altri apparati.

### **Terapia**

Al momento non è disponibile una terapia risolutiva per l'amaurosi congenita di Leber; tuttavia la ricerca si sta muovendo in più direzioni: trapianto di cellule retiniche, terapia farmacologica (per il miglioramento del residuo visivo in pazienti con una funzionalità residua dei bastoncelli), trapianto di cellule staminali, impianto di microchips.

Un recente studio in modelli murini con mutazione REP65 hanno dimostrato miglioramenti a breve termine a livello neurofisiologico con implementazione dietetica di Vitamina A.

## **DISTROFIA DEI CONI**

### **Sinonimi:**

- Degenerazione combinata cono-bastoncelli
- Degenerazione progressiva cono-bastoncelli
- Distrofia cono-bastoncelli
- Distrofia retinica cono- bastoncelli
- Distrofia retinica dei cono

### **Cos'è**

La distrofia dei cono è una patologia ereditaria della retina; numerosi sono tuttavia i casi apparentemente isolati. E' caratterizzata da degenerazione di cono e bastoncelli e dalla conseguente alterazione della capacità visiva.

### **Origini e diffusione**

E' una patologia molto rara. Non è nota l'esatta incidenza, ma colpisce ugualmente entrambi i sessi.

La malattia esordisce generalmente nel primo/terzo decennio di vita. Le manifestazioni principali consistono in perdita progressiva dell'acuità visiva, fotofobia e deficit della visione dei colori.

Al contrario di quanto accade nella retinite pigmentosa, la perdita della visione periferica e la cecità notturna si presentano raramente nella distrofia dei cono.

All'esame del fundus oculi, in regione maculare si riscontrano lesioni tipo *Bull's eye* prodotte da un'area centrale di epitelio sano.

La malattia riconosce un'eziologia genetica e una modalità di trasmissione autosomica dominante.

Analisi di linkage hanno permesso di stabilire che il gene coinvolto è localizzato sul cromosoma 6, in regione 6q 25-q26. Nel 1986 è stato descritto

un caso di distrofia dei coni associato a ritardo mentale e dimorfismi facciali dovuto a una traslocazione cromosomica, i cui punti di rottura coinvolgevano la regione suddetta.

### **Criteri diagnostici**

Il sospetto clinico si può confermare attraverso l'esame del fundus oculi, l'elettroretinogramma, la fluorangiografia retinica e l'esame campimetrico.

### **Diagnosi differenziale**

Deve essere posta nei confronti delle altre distrofie retiniche ereditarie quali la retinite pigmentosa, la malattia di Oguchi, la malattia di Stargardt.

### **Terapia**

Non esiste alcuna terapia risolutiva del quadro clinico. Gli ausili per ipovedenti possono essere utili se l'acuità visiva è ridotta. Possono essere inoltre necessarie lenti protettive per la luce. E' utile l'esecuzione di una consulenza genetica da parte dei genitori e/o del paziente. E' bene ricordare che ad oggi, nonostante innumerevoli passi in avanti in campo diagnostico-terapeutico, non è disponibile alcun trattamento causale per le varie forme di distrofie retiniche ereditarie.

## **DISTROFIA IALINA DELLA RETINA**

### **Sinonimi:**

- Degenerazione ialoido-retinica di Favre
- Degenerazione ialoide-tappeto-retinica
- Degenerazione microfibrillare vitreoretinica di Favre
- Malattia di Golman-Favre

### **Cos'è**

Malattia caratterizzata da perdita graduale della vista o cecità notturna e da segni oculari che comprendono la liquefazione del corpo vitreo, la retinoschisi maculare e l'atrofia e la pigmentazione periferica dell'epitelio pigmentato della retina. L'elettroretinogramma è estinto o marcatamente anomalo.

### **Origini e diffusione**

E' una malattia rara a prevalenza non nota. Maschi e femmine sono affetti in eguale misura.

I pazienti giungono all'osservazione clinica nel corso delle prime due decadi di vita per una cecità notturna associata a retinopatia pigmentaria insidiosa spesso bilaterale. Possono evidenziarsi retinoschisi periferica e ampie zone di degenerazione tipo lattice che provocano lacune retiniche.

Segni oculari associati possono essere la liquefazione del corpo vitreo e la presenza di membrane epiretinarie. I pazienti possono sviluppare precocemente cataratta e distacco di retina. I vasi periferici retinici appaiono opachi o sclerotici. L'elettroretinogramma è estinto o marcatamente alterato già nei primi anni di vita. L'acuità visiva rimane relativamente stabile nelle prime due decadi, ma più tardivamente mostra un peggioramento significativo. E' una malattia genetica a trasmissione autosomica recessiva. Il gene responsabile non è noto.

### **Criteri diagnostici**

La diagnosi rimane clinica e strumentale. Non esiste al momento un test genetico di conferma diagnostica.

### **Diagnosi differenziale**

E' necessario differenziare dalle altre forme di distrofia retinica: amaurosi congenita di Leber; distrofia vitelliforme di Best; distrofia vitreoretinica; retinite pigmentosa; retinite puntata albescens; malattia di stargardt.

## **Terapia**

Non esiste al momento alcun trattamento causale della malattia. E' possibile effettuare un trattamento profilattico delle rotture retiniche asintomatiche per prevenire il distacco di retina.

## **DISTROFIA VITELLIFORME DI BEST**

### **Sinonimi:**

- Cisti congenita vitelliforme della macula
- Degenerazione maculare vitelliforme
- Distacco centrale essudativo della retina
- Distrofia cistoide centrale
- Distrofia maculare atipica vitelliforme

### **Cos'è**

La malattia di Best, nota anche come distrofia maculare vitelliforme, è una forma ereditaria di degenerazione maculare caratterizzata da perdita della visione centrale.

### **Origini e diffusione**

Malattia rara a prevalenza sconosciuta. Maschi e femmine sono affetti in eguale misura.

La malattia di Best colpisce la macula, parte centrale della retina responsabile per la visione fine e dettagliata e della percezione dei colori. Sebbene l'età di esordio sia variabile, di solito viene diagnosticata durante l'infanzia o l'adolescenza. Negli stadi iniziale una cisti color giallo lucente si forma sotto l'epitelio pigmentato della retina, al di sotto della macula. All'esame funduscopico la cisti appare a forma ovalare ("a sole nascente").

Nonostante la presenza della cisti l'acuità visiva può rimanere normale o pressochè normale (fra 20/30 e 20/50) per molti anni. La visione periferica in genere non è compromessa.

In molti individui la cisti può andare incontro a rottura. Depositi liquorali possono così diffondere attraverso la macula, con aspetto fundoscopico ("a uova strapazzate"). A causa della rottura della cisti la macula, e il sottostante epitelio pigmentato retinico vanno incontro ad atrofia con conseguente peggioramento del deficit visivo. La visione centrale tende così a peggiorare progressivamente fino a 20/200 in senescenza. Non sempre i due occhi sono coinvolti in maniera simile. Molti individui conservano un'acuità visiva di circa 20/40 nell'occhio meno compromesso.

Malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante.

### **Criteri diagnostici**

La diagnosi è clinico-fundoscopica. E' stato mappato un gene sul braccio corto del cromosoma 11 (locus 11q13).

### **Diagnosi differenziale**

Retinopatia sierosa centrale, distrofia foveale progressiva, degenerazione maculare pseudovitelliforme.

### **Terapia**

Al momento non è possibile un trattamento causale della malattia. Pazienti affetti da malattia di Best possono beneficiare di ausili per l'ipovisione e di training per l'orientamento spaziale.

## **DISTROFIA VITREORETINICA**

### **Sinonimi:**

- Cisti gigante della retina
- Cisti retinica congenita
- Retinoschisi della fovea
- Retinoschisi giovanile X-linked

### **Cos'è**

La distrofia vitreoretinica è una malattia ereditaria diagnosticata durante l'infanzia, che causa la perdita progressiva della visione centrale e periferica secondaria a degenerazione retinica.

### **Origini e diffusione**

Malattia rara a prevalenza non conosciuta. Netta prevalenza nel sesso maschile.

La distrofia vitreoretinica è una malattia che colpisce quasi esclusivamente il sesso maschile. Sebbene la condizione abbia un esordio patogenetico congenito, i sintomi diventano evidenti solo verso i dieci anni.

Il sintomo iniziale nel 50% circa dei casi è rappresentato da un deficit visivo; altri sintomi ad insorgenza precoce sono lo strabismo e il nistagmo o la presenza di movimenti oculari anomali. Il deficit visivo è dovuto a una fenditura della retina che si divide in due strati.

Tale fenditura riguarda principalmente la macula, porzione centrale della retina responsabile della visione fine e dettagliata e della discriminazione dei colori. All'esame fundoscopico si riscontrano a livello della fovea strisce raggiformi. Gli spazi creati dalla fenditura retinica sono spesso occupati da vescicole e da vasi sanguigni, che vanno incontro a rottura con conseguente sanguinamento nel corpo vitreo.

Ciò comporta un ulteriore aggravamento del deficit visivo. Il corpo vitreo può degenerare ed eventualmente distaccarsi dalla retina. Anche l'intera retina può andare incontro a un distacco dal tessuto sottostante.

Il grado e l'estensione del deficit visivo sono variabili nei diversi pazienti: il deficit centrale è quasi sempre presente, mentre quello periferico in circa il 50% dei casi. Alcuni pazienti conservano un discreto residuo visivo fino all'età adulta, ma altri presentano un deficit rapidamente progressivo durante l'infanzia.

La patologia prevede un meccanismo di trasmissione recessivo legato al cromosoma X. I maschi sono affetti, le femmine sono portatrici sane. In alcune femmine portatrici sono stati evidenziati segni minori di malattia a livello retinico. Il gene responsabile è ancora sconosciuto.

### **Criteri diagnostici**

La diagnosi è clinica e fundoscopica, non essendo disponibili test molecolari di conferma diagnostica.

### **Diagnosi differenziale**

La distrofia vitreoretinica si pone in diagnosi differenziale con altre patologie retiniche degenerative, come la retinite pigmentosa, la distrofia vitreoretinica di Goldmann-Favre, la sindrome di Stickler.

Un'attenta valutazione oftalmoscopica, comprendente test di valutazione della funzione retinica come l'ERG e lo studio del campo visivo, in associazione a una valutazione anamnestica personale e familiare permette di distinguere queste diverse forme.

### **Terapia**

Al momento non è possibile un trattamento causale. Il distacco retinico può essere trattato chirurgicamente. I pazienti possono beneficiare di ausili per l'ipovisione e di training per l'orientamento spaziale.

## **MALATTIA DI STARGARDT**

### **Sinonimi:**

- Degenerazione maculare giovanile
- Distrofia maculare pura
- Fundus flavimaculato con degenerazione maculare

### **Cos'è**

E' la più comune forma di degenerazione maculare giovanile; si caratterizza per la riduzione della visione centrale con preservazione della visione periferica.

### **Origini e diffusione**

Malattia rara a incidenza sconosciuta. Descritti più di 50 casi. Non vi è prevalenza di sesso.

La malattia di Stargardt viene diagnosticata in genere in individui di età inferiore ai 20 anni, quando viene notata per la prima volta la riduzione della visione centrale. All'esame fundoscopico la retina degli individui affetti mostra una lesione maculare circondata da macchie bianco-giallastre a margini irregolari. A livello della regione maculare si possono osservare ad un attento esame fundoscopico alterazione dell'EPR . La progressione del deficit visivo è variabile. A 50 anni più del 40% dei pazienti presenta un'acuità visiva uguale o inferiore a 20/200 (cecità legale). Sono evidenti alterazioni fotopiche dell'ERG. In fase tardiva si può riscontrare un recupero discreto nella visione dei colori.

La malattia è ereditata nella maggior parte dei casi secondo una modalità autosomica recessiva. Nel 1997 è stato isolato il gene della malattia, gene

ABCR, che produce una proteina implicata nel trasporto energetico ai e dai fotorecettori nella retina. Mutazioni del gene ABCR, che causano la malattia di Stargardt, producono una proteina non funzionante che non permette tale trasporto energetico. Di conseguenza le cellule fotorecettoriali degenerano con deficit visivo.

### **Criteri diagnostici**

La diagnosi rimane clinica e fundoscopica.

### **Diagnosi differenziale**

Si pone con la retinite puntata albescens, corpi di Drusen, retina a chiazze, tipo Kandori.

### **Terapia**

Sebbene al momento non esista un trattamento causale della malattia, i pazienti possono beneficiare di ausili per l'ipovisione e di training per l'orientamento spaziale.

## **RETINITE PIGMENTOSA**

### **Sinonimi;**

- Degenerazione retinica pigmentaria
- Distrofia dei coni e dei bastoncelli

### **Cos'è**

Il termine indica un gruppo di patologie che colpiscono la retina, caratterizzate da una degenerazione progressiva delle cellule fotorecettoriali con conseguente progressivo deficit visivo.

## Origini e diffusione

La patologia provoca la degenerazione della retina, tessuto composto da diversi strati cellulari che contiene i fotorecettori (coni e bastoncelli) deputati alla conversione dello stimolo luminoso in stimolo elettrico, trasferendo al SNC le percezioni visive. La sintomatologia clinica varia secondo il tipo di cellule coinvolte e include emeralopia (cecità notturna), perdita della visione periferica (visione a tunnel), perdita della capacità di discriminare i colori. Nella forma autosomica recessiva che è la più comune (30-40% dei casi) l'esordio è tipicamente nelle prime due decadi di vita e in genere il deficit visivo progredisce fino a divenire severo nella quinta decade.

L'esordio nella forma autosomica dominante è più variabile dalla prima fino alla quinta decade, i sintomi iniziali sono lievi, la progressione lenta e la visione centrale può rimanere conservata fino alla sesta- settima decade. La forma X-linked è la più rara ma anche la più severa, con un deficit visivo marcato fin dalla quarta decade. Le tipiche anomalie retiniche riscontrate sono: pallore del disco ottico, gruppi di pigmento nella regione equatoriale, assottigliamento delle arteriose. A livello dell'epitelio pigmentato si evidenziano puntini bianchi, un aspetto sale e pepe, caratterizzato da piccoli gruppi di pigmento circondati da aloni di depigmentazione, o diffusa depigmentazione evidenziabile facilmente alla fluorangiografia.

Gli studi elettrofisiologici risultano precocemente alterati. L'ERG è tipicamente estinto e molto appiattito, e anche i PEV sono alterati fin dalle fasi iniziali della malattia.

La malattia è estremamente eterogenea geneticamente in quanto esistono forme a trasmissione autosomica dominante, forme autosomiche recessive e forme X-linked recessive.

Per le varie forme sono stati localizzati oltre trenta loci distinti, e almeno nove geni responsabili. La maggioranza di questi geni codifica per proteine implicate nel ciclo della visione; le mutazioni geniche più frequenti riguardano il gene della rodopsina localizzato sul cromosoma 3 (3q21-q24). In questa forma

sono state identificate mutazioni a carico di un altro gene, la periferina, localizzato sul cromosoma 6 (6p21.1-cen).

Altri loci genici della forma autosomica dominante, sono stati individuati sul cromosoma 7,8,17 e19. Per la retinite pigmentosa autosomica recessiva sono state identificate quattro mutazioni, presenti in meno del 10% dei pazienti affetti, riguardanti il gene della rodopsina, della subunità b della fosfodiesterasi GMPc. Nella forma X-linked gli studi di linkage effettuati dimostrarono inizialmente l'esistenza di due diversi loci codificati, a seconda della posizione sul cromosoma X. Poi sono stati evidenziati altri due loci. La maggior parte delle mutazioni a livello patogenetico colpisce selettivamente i bastoncelli e attraverso meccanismi ignoti causa la morte cellulare dei coni per apoptosi. I coni d'altro canto sono a volte selettivamente colpiti, provocando perdita della visione centrale e successivamente cecità completa.

### **Criteri diagnostici**

La diagnosi è clinico strumentale; è possibile un'analisi molecolare per ricercare mutazioni note.

### **Diagnosi differenziale**

Molte altre patologie degenerative della retina condividono alcune caratteristiche cliniche della retinite pigmentosa.

Queste differiscono però per la presenza di sintomi associati che permettono la diagnosi differenziale. La più comune è la sindrome di Usher; altre rare condizioni sono la sindrome di Bardet-Biedl, la malattia di Best, la coroideremia, l'atrofia girata, l'amaurosi congenita di Leber, la malattia di Stargardt.

## **Terapia**

Sono stati proposti molti protocolli terapeutici aventi un effetto sul metabolismo del fotorecettore (vitamina A, antocianosidi, etc..), ma nessuno si è dimostrato in grado nè di guarire né di modificare la progressione della malattia.

La terapia con ossigeno potrebbe essere di notevole utilità poiché l'ossigeno influisce positivamente riducendo il tasso di morte cellulare dei fotorecettori.

Sono stati messi a punto numerosi modelli animali di retinite pigmentosa che hanno migliorato la comprensione dei meccanismi patogenetici della malattia e dei possibili presidi terapeutici.

In particolare la terapia genica potrebbe rivelarsi utile; fattori specifici di crescita e supplementazioni vitaminiche potrebbero rallentare o interrompere i processi di degenerazione dei fotorecettori. L'utilizzo di cellule staminali potrebbe sostituire le cellule perdute con possibile recupero funzionale

## **RETINITE PUNTATA ALBESCENS**

### **Sinonimi:**

- Retinopatia punteggiata albescente

### **Cos'è**

E' una forma atipica di retinite pigmentosa con modalità di trasmissione autosomica recessiva, caratterizzata dalla presenza di chiazze retiniche biancastre. La forma è progressiva.

### **Origini e diffusione**

La malattia è rara a prevalenza non nota. Maschi e femmine sono affetti in eguale misura.

La retinite puntata albescens si caratterizza per la presenza regolare su tutto il territorio retinico di chiazze bianche, che possono precedere o coesistere

con la pigmentazione tipica della retinite pigmentosa. I sintomi peculiari sono l'emeralopia e il difetto campimetrico, caratterizzato inizialmente da uno scotoma centrale e, successivamente, da un restringimento concentrico che comporta una visione tubolare.

L'ERG è alterato o estinto.

Malattia genetica a trasmissione autosomica recessiva. Il gene responsabile non è ancora noto.

### **Criteri diagnostici**

La diagnosi rimane clinica e strumentale. In particolare l'ERG risulta alterato o estinto. Non esiste al momento un test genetico di conferma diagnostica.

### **Diagnosi differenziale**

Si pone con la retinite pigmentosa nella sua forma tipica e con altre forme atipiche: retinite pigmentosa senza pigmento, unilaterale, e la distrofia tappeto-retinica cristallina di Bietti

### **Terapia**

Non esistono, a tutt'oggi, terapie causali. L'utilizzo di singoli farmaci quali vasodilatatori, biostimolanti, aminoacidi essenziali non risulta particolarmente valida. L'efficacia è solo transitoria, probabilmente grazie all'aumento transitorio del metabolismo locale.





Redatto Comunicazione, Relazioni esterne aziendali, Ufficio stampa, URP  
ASUGI su testo fornito dalla Clinica Oculistica, approvato dalla Società  
Oftalmologia Italiana

**Unità Clinica Operativa CLINICA OCULISTICA**

**Direttore: Prof. Daniele Tognetto**

Tel: 040 – 399 2243; Fax: 040 – 772 449

e-mail: [tognetto@units.it](mailto:tognetto@units.it)

**Coordinatore Infermieristico Reparto: Elena Kiss**

Tel: 040 – 399 2536; Fax: 040 – 399 2572

e-mail: [elena.kiss@asugi.sanita.fvg.it](mailto:elena.kiss@asugi.sanita.fvg.it)

Revisione 01 – maggio 2022