

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA**  
**“San Vicente Mártir”**



**RETINOSQUISIS LIGADA AL CROMOSOMA X.  
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA A PROPÓSITO DE UN CASO**

**TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL  
TÍTULO DE  
“GRADO EN MEDICINA”**

**Presentado por:**

D<sup>a</sup> CARMEN CASTRO ROMERO

**Tutor/a:**

Dra EMMA MARÍN PAYÁ



Universidad  
Católica  
de Valencia  
San Vicente Mártir

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

## **AGRADECIMIENTOS**

*A mi tutora, la Dra Marín, por su ayuda, tiempo y dedicación.*

*A la Universidad Católica de Valencia, por darme la oportunidad de estudiar esta maravillosa carrera y formarme como persona.*

*A mi familia. Principalmente mis padres y mi hermana, por empujarme a cumplir mi sueño y ser mi apoyo incondicional durante estos años.*

*A ti, abuelo, lo he conseguido.*

*A mis amigas y futuras compañeras de profesión, por haber sido un pilar fundamental en este camino.*

## ÍNDICE

<b>1. RESUMEN</b>	
1.1- Resumen .....	VIII
1.2- Abstract .....	IX
<b>2. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
2.1- Definición .....	1
2.2- Epidemiología .....	1
2.3- Etiología .....	1
2.4- Clínica .....	3
2.5- Diagnóstico .....	6
2.6- Diagnóstico diferencial .....	9
2.7- Complicaciones .....	11
2.8- Tratamiento .....	13
<b>3. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO</b> .....	18
<b>4. HIPÓTESIS</b> .....	19
<b>5. OBJETIVOS</b> .....	20
5.1- Objetivo principal .....	20
5.2- Objetivos secundarios .....	20
<b>6. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	21
6.1- Diseño y estrategia de búsqueda .....	21
6.2- Criterios de inclusión y exclusión .....	22
6.3- Procedimiento de selección .....	23
<b>7. RESULTADOS</b> .....	25
7.1- Caso clínico .....	25
7.2- Resultados de la revisión bibliográfica .....	30
<b>8. DISCUSIÓN</b> .....	34
<b>9. CONCLUSIONES</b> .....	40
<b>10. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	41
<b>11. ANEXO</b> .....	49

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Pedigrí típico en una familia con retinosquiasis .....	2
<b>Figura 2.</b> Imágenes de fondo de ojo .....	4
<b>Figura 3.</b> Fotografías de fondo de ojo con láser de gran anular.....	5
<b>Figura 4.</b> Imágenes de SD-OCT.....	7
<b>Figura 5.</b> Electrorretinograma de campo completo de ambos ojos.....	8
<b>Figura 6.</b> Imagen de retinosquiasis senil inferotemporal .....	10
<b>Figura 7.</b> Fotografía de fondo de ojo. Hemorragia vítrea. ....	12
<b>Figura 8.</b> Exploraciones con OCT en visita inicial y después de tratamiento .....	16
<b>Figura 9.</b> Diagrama de flujo de selección de los artículos .....	24
<b>Figura 10.</b> Imagen de OCT ojo derecho del caso clínico descrito.....	27
<b>Figura 11.</b> Imagen de OCT ojo izquierdo del caso clínico descrito .....	28

## ÍNDICE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Artículos en los que se realiza un estudio observacional a pacientes con retinosquiasis ligada a cromosoma X .....	31
---	----

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- **Anti-VEGF:** Anti factor de crecimiento del endotelio vascular.
- **AO:** Ambos ojos.
- **AV:** Agudeza visual
- **BMA:** Biomicroscopía anterior
- **CAI:** Inhibidores de la anhidrasa carbónica
- **OD CC:** Ojo derecho con corrección
- **OI CC:** Ojo izquierdo con corrección
- **ERG:** Electrorretinografía
- **FO:** Fondo de ojo
- **OCT:** Tomografía de coherencia óptica
- **OD:** Ojo derecho
- **OI:** Ojo izquierdo
- **SD-OCT:** Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral
- **ST:** Estenopeico
- **WOS:** Web of Science
- **XLRS:** Retinosquiasis congénita ligada al cromosoma X

## 1. RESUMEN

### 1.1- Resumen

**Fundamento y objetivos.** El objetivo principal de este trabajo es describir un caso clínico diagnosticado de Retinosquiasis ligada al cromosoma X. El objetivo secundario es realizar una revisión bibliográfica sobre la Retinosquiasis ligada al cromosoma X analizando casos publicados en los últimos 20 años.

**Material y método.** El trabajo se centra en un caso clínico de un paciente varón con sospecha diagnóstica de Retinosquiasis ligada al X en el Servicio de Oftalmología del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia. La búsqueda de la literatura previa se realizó a través de las bases de datos Medline (Pubmed) y Web of Science (WOS) hasta marzo de 2023.

**Resultados.** El diagnóstico de la Retinosquiasis ligada al cromosoma X es frecuente en la primera década de vida, por empeoramiento de la agudeza visual. El caso clínico trata de un varón de 5 años con problemas de lectura y atención en clase, y con disminución de AV en el examen pediátrico ambulatorio. Su diagnóstico fue confirmado tanto por la prueba OCT, mostrando esquiasis de las capas intraretinianas, como por la prueba genética, que refleja mutación en el gen RS1. Actualmente, se encuentra en revisiones periódicas para controlar la posible aparición de complicaciones asociadas.

**Conclusiones.** La Retinosquiasis ligada al cromosoma X es una enfermedad que padecen los hombres, las mujeres son portadoras de la enfermedad. El síntoma principal de consulta es el empeoramiento de la agudeza visual. Las pruebas diagnósticas esenciales son la fundoscopia y la OCT. La confirmación diagnóstica la da el estudio genético. Las complicaciones más comunes son la hemorragia vítrea y el desprendimiento de retina.

**Palabras clave.** *Retinosquiasis ligada a cromosoma X, OCT, estudio genético.*

## 1.2- Abstract

**Background and objectives.** The main objective of this paper is to describe a clinical case diagnosed with X-linked retinoschisis. The secondary objective is to perform a literature review on X-linked retinoschisis in general by analysing published cases.

**Material and method.** The study focuses on a clinical case of a male patient diagnosed with retinoschisis in the Ophthalmology Department of the Hospital Arnau de Vilanova in Valencia. The previous literature search was carried out through the Medline (Pubmed) and Web of Science (WOS) databases until March 2023.

**Results.** Diagnosis of X-linked retinoschisis is common in the first decade of life, due to worsening visual acuity. The clinical case is a 5-year-old boy with reading and attention problems in class, and with decreased VA on paediatric outpatient examination. His diagnosis was confirmed both by OCT, showing schisis of the intraretinal layers, and by genetic testing, reflecting mutation in the RS1 gene. He is currently undergoing regular check-ups to monitor for possible associated complications.

**Conclusions.** X-linked retinoschisis is a disease suffered by males, females are carriers. It is diagnosed when the patient experiences a worsening of visual acuity. This is the first clinical symptom that the patient manifests, which is the reason why he/she comes for consultation. The most commonly used tests are fundoscopy and OCT, and a genetic study is carried out to confirm the diagnosis. The most common complications are vitreous haemorrhage and retinal detachment.

**Keywords.** *X-linked Retinoschisis, OCT, genetic study.*

## **2. INTRODUCCIÓN:**

### **2.1. Definición**

La Retinosquiasis congénita ligada al cromosoma X (XLRS) es una enfermedad retiniana de herencia autosómica recesiva, que se manifiesta en varones en la primera década de vida(1). Se caracteriza por una afectación de la mácula bilateral y cursa consecuentemente con disminución de la agudeza visual, siendo el síntoma de inicio más frecuente reportado problemas con la lectura (2)

Esta reducción en la agudeza visual que se inicia en la infancia y adolescencia, se estabiliza durante la edad adulta, sufriendo posteriormente una nueva disminución a partir de los 50-60 años (3)

El fenotipo de XLRS fue documentado por el oftalmólogo Josef Haas en el año 1889 (4). Pero no fue hasta 1953, cuando Jaeger definió el término “Retinosquiasis ligada al cromosoma X” para hacer referencia a esta enfermedad genética (5)

La XLRS es una de las retinopatías degenerativas más comunes (5)

### **2.2. Epidemiología**

La XLRS tiene una prevalencia que oscila entre 1:5000 y 1:20000 (2)

La forma de presentación más frecuente en la que encontramos la Retinosquiasis ligada a cromosoma X es bilateral y simétrica, comenzando generalmente con cambios a nivel macular que se pueden apreciar al explorar el fondo de ojo del paciente (1)

En lo que respecta a la edad, afecta a niños en edad pediátrica, en la mayoría de los casos, en un rango entre 5 y 10 años (6)

### **2.3. Etiología**

La XLRS es una enfermedad genética ligada al cromosoma X, por lo que afecta predominantemente a hombres, siendo las mujeres portadoras, sin presentar manifestaciones clínicas (2)



El gen RS1 codifica una proteína, la retinosquisina 1, la cual está compuesta por 224 aminoácidos. La función de esta proteína implica la adhesión celular y el desarrollo y mantenimiento de la arquitectura de la retina (8)

Esta proteína, retinosquisina 1, es secretada por las células fotorreceptoras de la retina externa y las células bipolares de la retina interna (9)

Una vez secretada, se libera al espacio extracelular, donde desempeña un papel esencial en mantener la integridad estructural y funcional retiniana, participando en la unión de célula a célula (estabilización y organización celular) y en la transducción de señales entre fotorreceptores y células bipolares (5)

Por tanto, cuando existe una mutación del gen RS1, se produce una alteración en la codificación de la retinosquisina, por lo que la estructura laminar de la retina se desordena (7)

Este desorden de la estructura laminar altera la integridad estructural de la retina, lo que lleva a la formación de quistes y cavidades de esquisis, que pueden desarrollarse en todas las capas de la retina (10)

La mutación del gen RS1, además, altera la estructura tridimensional de la retinosquisina y provoca que la proteína se quede atrapada entre las células de la retina, favoreciendo así los problemas estructurales que causa esta patología (11)

No hay correlación entre el mecanismo molecular por el cual se produce esta patología y la gravedad, pero se sospecha que existen otros factores que influyen en la gravedad de la enfermedad, como puede ser factores ambientales y los modificadores genéticos (12)

#### **2.4. Clínica**

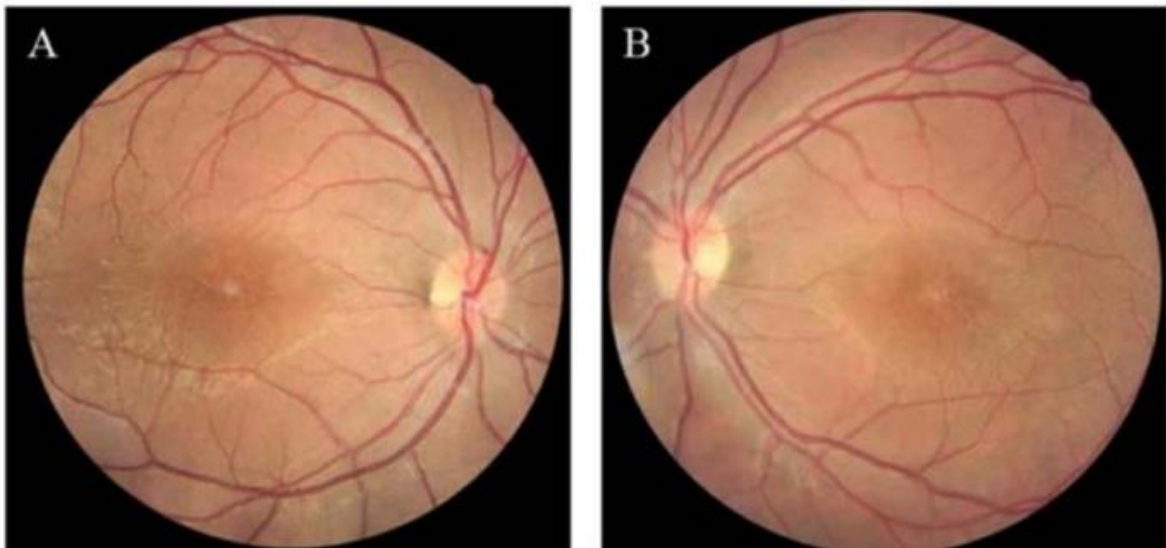
La expresión de la enfermedad suele ser en la mayor parte de casos simétrica y bilateral. Aunque podemos apreciar cierta asimetría en casos en los que surgen complicaciones adicionales, como son el Desprendimiento de retina o la Hemorragia Vítrea (13)

La agudeza visual se deteriora durante la primera y segunda década de vida, posteriormente se mantiene estable, hasta que vuelve a descender cuando se alcanza la quinta o sexta década, donde puede surgir una atrofia macular que será lentamente progresiva (1,14)

La pérdida de visión es la presentación clínica más común en pacientes que padecen esta patología. Este cambio en la agudeza visual se detecta a menudo, como se ha mencionado anteriormente, en niños de entre 5 y 10 años por dificultad con la lectura en el colegio (aunque a veces se puede presentar incluso antes) (15)(16)

Los hallazgos clínicos oftalmológicos que podemos observar son, una agudeza visual disminuida en ambos ojos, característicamente entre 20/60 y 20/120 (1)

En el examen de fondo de ojo se puede observar esquisis foveal bilateral en la mácula, que se presenta como un patrón característico de “rueda de radios”(17). Este hallazgo clínico es el más común, se presenta en 98%-100% de los pacientes. (14)



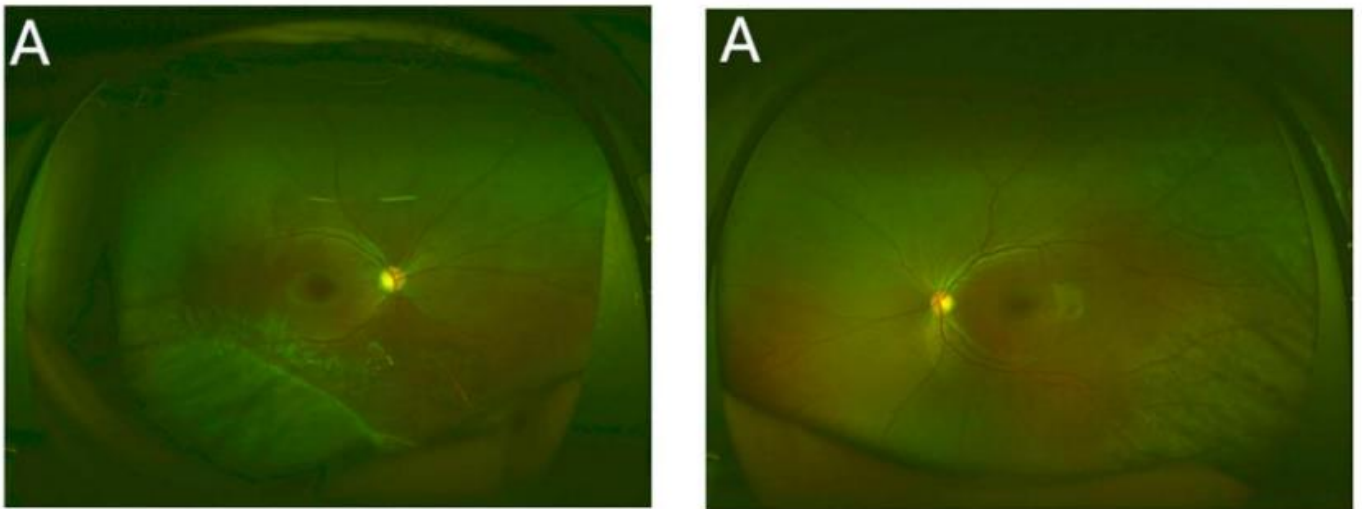
*Figura 2: Imágenes de fondo de ojo. (A) OD (Ojo derecho). (B) OI (Ojo izquierdo). Se observa una apariencia típica de “rueda de radios” en la mácula central de ambos ojos (18)*

También podemos encontrar Retinosquisis periférica, que comúnmente se encuentra en el cuadrante temporal inferior, y se presenta en el 50% de los pacientes aproximadamente. (19) (20)(21)

La esquisis periférica involucra la capa de células ganglionares, en cambio, la esquisis foveal tiene más involucradas las capas nuclear interna y retina externa. (22)

Se pueden producir cambios a nivel periférico, como patrones dendritiformes, vainas perivasculares, neovascularización, moteado pigmentario, etc (23)

También se pueden observar velos vítreos, que son láminas neurales que flotan en la cavidad vítrea. En un porcentaje determinado de los afectados podemos encontrar anomalías en el vítreo en forma de proliferación vitreoretiniana, degeneración del vítreo o vítreo primario hiperplásico persistente (24)



*Figura 3: Fotografías de fondo de ojo con láser de gran angular muestran una división retiniana periférica en el ojo derecho y un pliegue macular en el ojo izquierdo. (4)*

En las personas mayores de 50 años podemos encontrar cambios pigmentarios y atrofia del epitelio pigmentario de la retina en la mácula. (14)

La pérdida visual puede acabar progresando a ceguera legal con el paso de la vejez (agudeza <20/200) (1)

En los casos graves, puede observarse tanto nistagmo como desprendimiento de retina de espesor total, que puede acabar produciendo alteración de la visión o ceguera. (25) (1) Éste último, con mayor frecuencia es regmatógeno y ocurre en el 5-20% de casos. (14)

## **2.5. Diagnóstico**

Para el diagnóstico de la Retinosquiasis ligada al cromosoma X, en primer lugar, realizaremos una completa anamnesis preguntando antecedentes médicos oculares y familiares. Posteriormente, iniciaremos la exploración oftalmológica. Se realiza toma de la agudeza visual del paciente, y una biomicroscopía con lámpara de hendidura y examen de fondo de ojo dilatado. (26)

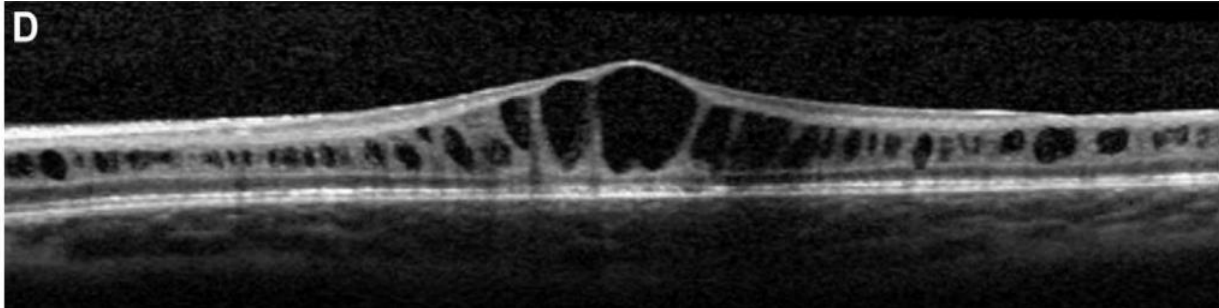
Actualmente, la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT), es la principal técnica para el diagnóstico de la XLRS (1).

Es una prueba de imagen no invasiva que mediante interfotometría de baja coherencia emite imágenes de gran resolución. Por medio de un haz de luz se escanea una zona concreta del ojo. La exploración OCT se puede dirigir a dos segmentos, al segmento anterior (córnea, ángulo camerular e iris) y al segmento posterior (retina y nervio óptico).(27)

Esta técnica de OCT es un procedimiento no invasivo a través de la cual se explora el área foveolar al completo. (14)

En los niños afectados de Retinosquiasis congénita, a menudo se observan pequeños espacios quísticos perifoveales y grandes espacios quísticos dentro de la fovea. Después de la adolescencia, estos espacios quísticos dejan de ser tan evidentes ya que los quistes sufren un aplanamiento con el aumento de la edad. (14)

Las imágenes obtenidas con la OCT, muestran con claridad la división de la retina, que en muchos casos puede involucrar más de una capa. (28)



*Figura 4: Imagen de SD-OCT que muestra la división de las capas retinianas, que en muchos casos puede involucrar más de una capa. (5)*

Una ventaja de la OCT es que puede mostrar la división de capas de la retina incluso cuando ésta no se observa clínicamente, o cuando al realizar el examen de fondo de ojo no lo vemos del todo claro. (28)

También puede ser particularmente útil para poder diferenciar el Desprendimiento de retina de la Retinosquiasis. (15)

Otra técnica diagnóstica interesante, aunque en la actualidad ha dejado de ser imprescindible para el diagnóstico, es el electroretinograma (ERG). En más del 50% de los hombres afectados, el ERG muestra cambios característicos, como la disminución de la onda b, mientras que la onda a se mantiene preservada. (1)

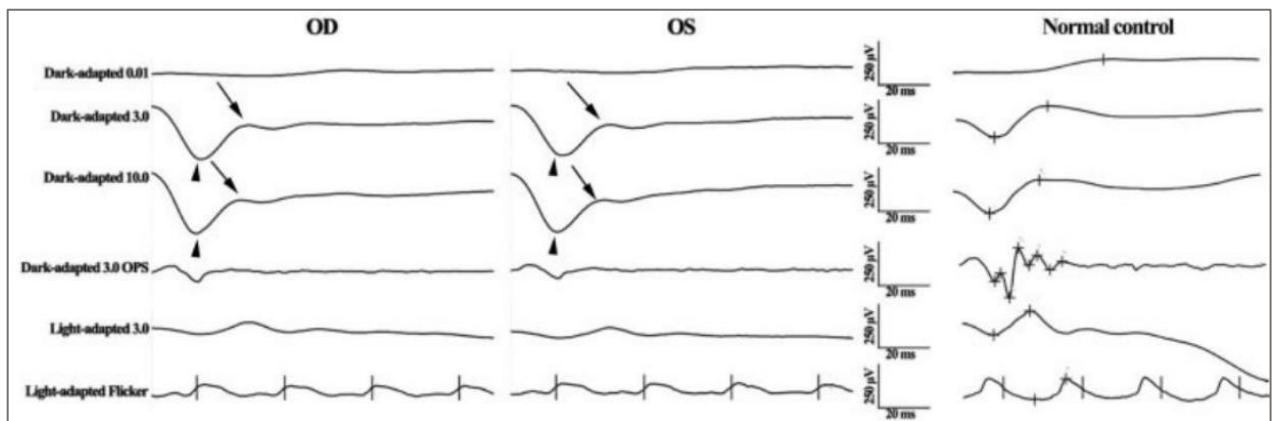
La combinación de una amplitud de onda b reducida y una onda a normal en el electroretinograma da como resultado un ERG electronegativo, lo cual es un patrón característico de esta enfermedad. (2)

Los pacientes más jóvenes al inicio de la enfermedad tienen una onda a normal, aunque es cierto que conforme envejecen, con la participación de los fotorreceptores, hay una reducción de la onda a. (2)

A nivel anatómico, la formación de estos quistes (a nivel foveal o perifoveal) alteran la arquitectura de las capas de la retina, y causa una disfunción en la sinapsis entre el fotorreceptor y la célula bipolar. Esto puede causar como resultado un ERG negativo, que se caracteriza por una onda a más grande que la onda b. (8)

Únicamente el 50% de los pacientes con XLRS muestran el ERG negativo. De hecho, el ERG es más variable de lo que se espera en esta enfermedad. Por tanto, hay que recalcar que un ERG relativamente normal no excluye XLRS. (8)

La aplicación más fácil y rápida del SD-OCT en comparación con ERG ha disminuido el papel diagnóstico del ERG para la XLRS. (13)



*Figura 5: Electrorretinograma de campo completo de ambos ojos de un paciente varón de 25 años. (A) Ojo derecho. (B) Ojo izquierdo. Se presencia ausencia de la onda b escotópica (representada por la flecha negra) y una onda a prácticamente normal (punta de la flecha negra). La escala horizontal representa el tiempo pico y la vertical mide la amplitud. (29)*

Otras pruebas además de las anteriores descritas, que también pueden ayudar en el diagnóstico de la enfermedad son:

- La angiografía con fluoresceína, la cual aparece normal en niños pequeños al diagnóstico, pero en personas mayores puede mostrar cambios atróficos y afectación del epitelio pigmentario de la retina (1)

- La autofluorescencia. Un aumento de la fluorescencia en el fondo de ojo ayuda a resaltar las áreas de esquisis foveal (14) Sirve para detectar exudados en la mácula, antes de que se hagan visibles en la exploración clínica. (30)

Por otro lado encontramos las pruebas genéticas moleculares, en las que se incluye tanto la combinación de pruebas dirigidas a genes, como las pruebas genómicas integrales según el fenotipo. (1)

Mediante el análisis genético molecular por secuenciación directa del gen RS1 se pueden detectar mutaciones en aproximadamente el 90% de los pacientes. (25)

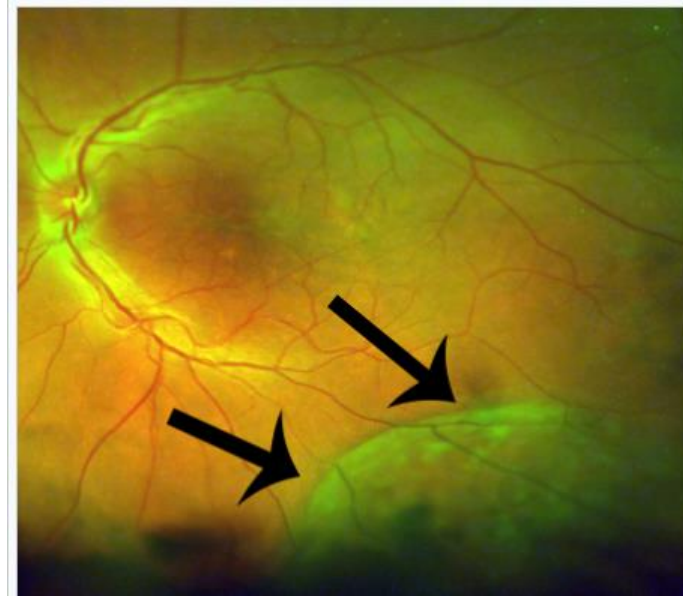
Estas pruebas moleculares han podido facilitar el diagnóstico de la enfermedad en casos atípicos, además de mejorar el asesoramiento genético para las familias que la padecen. Desafortunadamente, no tienen valor para predecir el pronóstico visual del paciente a largo plazo. (31)

## **2.6. Diagnóstico diferencial**

La primera patología con la que hay que realizar diagnóstico diferencial es con la Retinosquiasis del adulto, (también llamada senil, degenerativa o adquirida). (32)

Esta entidad se suele dar en personas mayores de 50 años, aunque también se ha encontrado en pacientes más jóvenes. No tiene patrón hereditario conocido. Es prevalente en hipermetropes (hasta un 70%) y en la mayor parte de casos es asintomática. (32)

Histológicamente, la XLRs aparece en la capa nuclear interna o retina externa, mientras que en la Retinosquiasis del adulto, el nivel de separación es variable, y normalmente es más común que se produzca en zonas más profundas de la retina. Los cambios precoces suelen afectar a la zona inferotemporal de ambos ojos, aunque la progresión puede producirse de forma circunferencial hasta que afecta a toda la periferia del fondo de ojo.(32)



*Figura 6: Imagen de Retinosquiasis senil con localización inferotemporal típica marcada por las flechas negras. (33)*

La Retinosquiasis ligada al cromosoma X es una enfermedad que puede presentar algunas características comunes con otros trastornos, y deberemos diferenciarlos con ayuda del examen oftalmológico y genético (13)

El Síndrome de Goldmann-Favre (síndrome del cono S mejorado), es un trastorno de carácter recesivo. Se inicia en la primera década de vida. A nivel de la retina podemos encontrar esquias foveal o periférica. El ERG es bastante diferente al típico del XLRS, por tanto permite distinguirlo de este síndrome. (15)

El Síndrome de Norris ligado al cromosoma X (SN), ligado al cromosoma X, se puede presentar al nacimiento o durante la infancia(15). Puede presentar desprendimiento de retina completo al nacimiento. (34)

Una variante menos grave de Síndrome de Norris es la vitreorretinopatía exudativa familiar ligada a cromosoma X (FEVR) (13)

La Retinitis Pigmentosa es un trastorno dominante, recesivo y ligado al cromosoma X, se presenta entre la primera y segunda década de vida. (25)

Se observa una atrofia periférica del epitelio pigmentario de la retina. (15)

En la Ceguera Nocturna Estacionaria Congénita también encontramos una onda b negativa o reducida, al igual que en la XLRS. (2)

## **2.7. Complicaciones**

Aunque ya hemos explicado la clínica típica de pacientes que presentan Retinosquiasis Congénita Ligada al X, dicha patología puede presentar complicaciones secundarias.

Entre ellas, destacamos la Hemorragia Vítrea y el Desprendimiento de Retina, produciendo ambas un empeoramiento del curso clínico de XLRS. Se dan en aproximadamente el 5% de los varones afectados. (13)

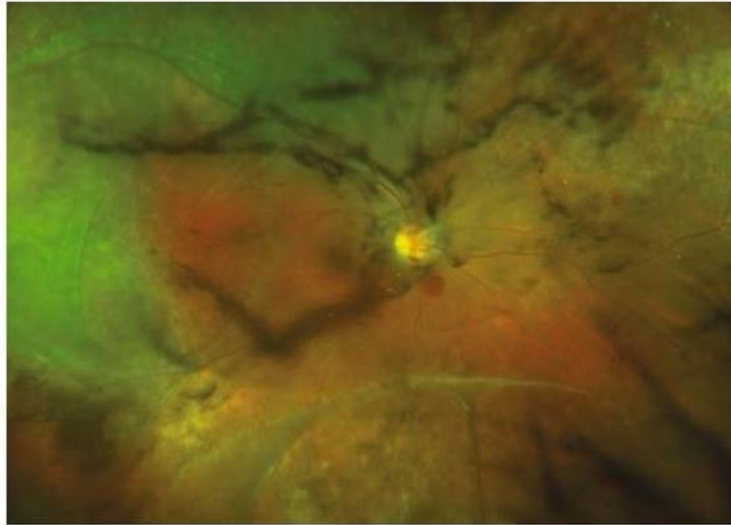
Suelen desarrollarse en la primera década de vida. (35)

La Hemorragia Vítrea se ha informado en 3%-21% de los pacientes diagnosticados de XLRS. Se puede producir por la tracción del vítreo sobre los vasos sanguíneos de la retina en la esquisis elevada. (36)

Desaparece en su mayoría espontáneamente (13)(37) . Sobretudo cuando no está asociada a un Desprendimiento de Retina (28). Por lo tanto, se recomienda un tratamiento conservador de inicio. (35)

Sin embargo, cuando la hemorragia es densa y persistente, está indicada la vitrectomía, en particular en pacientes jóvenes. (38)

La Vitrectomía pars plana también está indicada en hemorragias vítreas sin resolución espontánea para evitar ambliopía, o cuando se produce un desprendimiento de retina. (13)



*Figura 7: Fotografía de fondo de ojo de campo amplio del ojo derecho. Se puede observar una hemorragia vítrea, con restos vítreos, y hemorragia intrarretiniana dispersa en mácula. Además, varias áreas de retinosquiasis. (35)*

El Desprendimiento de Retina se ha informado en 5-22% de las personas afectadas de Retinosquiasis Ligada al cromosoma X. (15)

Cuando la vitrectomía está indicada para el desprendimiento de retina secundario a XLRS, el líquido subretiniano crónico o un nuevo desprendimiento puede surgir después de la cirugía. Estos eventos sugieren que a pesar de las mejoras iniciales, el éxito anatómico final es variable. (35)

Si el Desprendimiento de Retina regmatógeno en la XLRS afecta a la mácula, tendremos que proceder a una vitrectomía(2)

Otras complicaciones menos comunes son la Neovascularización Retiniana, el Glaucoma Neovascular, la Tracción Vitreoretiniana con arrastre macular secundario y la Atrofia Óptica secundaria. (15)

## 2.8. Tratamiento

Tras el diagnóstico de XLRS es importante realizar un examen oftalmológico periódico para controlar la progresión de la enfermedad y la aparición de complicaciones indeseadas. (25)

El seguimiento de los pacientes con XLRS se hará cada 4-6 meses hasta los 6 años, y a partir de esta edad se seguiría anualmente al paciente. (39)

Además, se informa al paciente y sus familiares acerca de las posibles complicaciones que pueden surgir en el transcurso de la enfermedad y los signos de alarma por la que consultar antes de tiempo. Por tanto, el seguimiento estrecho y la educación del paciente son fundamentales en esta patología. (25)

Como complemento a este seguimiento, se pueden emplear ayudas para la baja visión (13). Estas ayudas están diseñadas para beneficiar a aquellos con discapacidad visual. Los optometristas ayudan al paciente a optimizar el uso de la visión restante. Los servicios que se proporcionan varían según la edad y las necesidades, por ejemplo, un niño en edad escolar debe usar libros con letras grandes bien visibles, estar ubicado en clase cerca de la pizarra, etc. (1)

El tratamiento de la Retinosquiasis Ligada al cromosoma X es un tema controvertido, ya que no hay un tratamiento curativo, y en las primeras décadas suele permanecer estable, por lo que no se tomaría ninguna medida invasiva de entrada (40)

La evolución depende de varios factores como pueden ser la gravedad de la enfermedad, la localización de la esquiasis, la agudeza visual total o la bilateralidad(2).

En caso de progresión, afectación macular o asociación de complicaciones como la Hemorragia Vítrea o el Desprendimiento de Retina, habría que plantear tratamiento. (41)

El tratamiento quirúrgico se tiene en cuenta mayormente para las complicaciones que pueden darse en esta enfermedad, como son Hemorragias Vítreas o Desprendimientos de retina. (1)

Cuando el paciente presenta esquisis foveal, se ha estudiado la acción de fármacos Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica tópicos sobre dicha esquisis.(42)

Varios autores (43) estudiaron en concreto el uso de Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica tópicos como tratamiento de la Retinosquiasis congénita, empleando Dorzolamida al 2%, o en menor medida la Brinzolamida tópica al 2%.

Los primeros en estudiar el efecto de la Dorzolamida fueron Apushkin et al en 2006 (8). La respuesta al tratamiento fue muy variable y dependía de la etapa patológica de la enfermedad. (8)

Otros autores Shukla, D et al (44) estudiaron que en la Retinosquiasis foveal, las lesiones que ocurren a este nivel pueden responder al tratamiento con Dorzolamida tópica (44). Se muestra una mejoría significativa de los quistes retinianos en la OCT durante el tratamiento con IAC, pero esta mejoría no se acompaña de un aumento en la agudeza visual. Por tanto, pese a la mejora estructural, no se acompaña de mejora en la calidad de visión (43)

Se sugiere que puede haber un beneficio a largo plazo del uso de Dorzolamida al 2% para restaurar la integridad anatómica, para preservar la arquitectura de la retina, reducir el daño que se produce de forma permanente y limitar la atrofia progresiva. (45) Por ello, sugieren el uso continuado de Dorzolamida tópica durante meses comprobando el resultado estructural beneficioso en la OCT (8)

También lo estudian Thangavel, R et al (40), que realizan el seguimiento de un paciente en tratamiento temprano con dorzolamida tópica y muestran que favorece tanto para la reducción de los espacios quísticos como para las complicaciones asociadas, ya que el paciente se mantiene estable durante el tratamiento (40)

No se ha encontrado explicación a esta respuesta favorable a Dorzolamida tópica, existe la teoría de que los espacios quísticos que se encuentran a nivel de la fovea representa un acúmulo de la proteína retinosquina, cuya reabsorción puede ser facilitada con el uso de Dorzolamida tópica por medio de las células del epitelio pigmentado de la retina. (46)

Los casos avanzados en los que hay cavidades maculares quísticas crónicas que se asocian con alteraciones irreversibles de las capas de la retina y pérdida de la agudeza visual no responden a tratamiento con CAI (inhibidores de la anhidrasa carbónica)(8)

Otros factores, como la duración y la dosis del tratamiento, así como la vía de administración (tópica o sistémica), podrían modular la respuesta al tratamiento. (8)

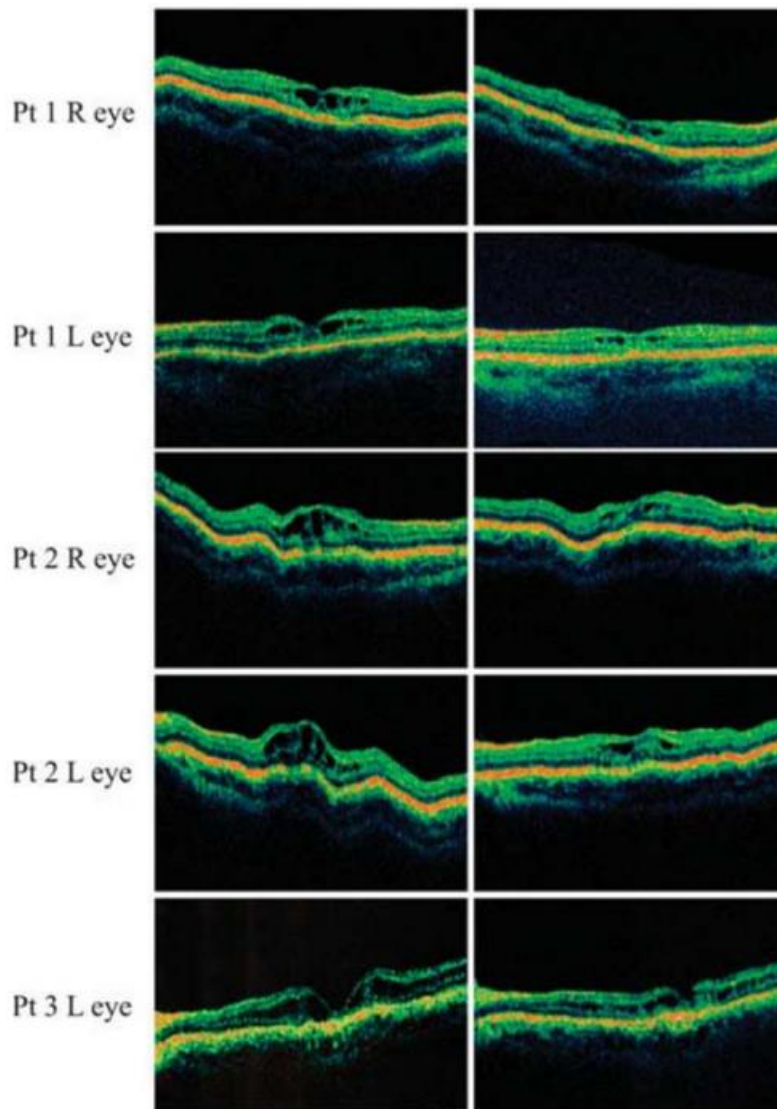
Tanto la Dorzolamida tópica como la Acetazolamida sistémica pueden resultar beneficiosas para mejorar los espacios quísticos que se observan con la OCT. (14)

Dada la gran variabilidad de resultados tras tratamiento con Inhibidores de Anhidrasa Carbónica tópica o sistémica, a pesar de la mejoría estructural en los quistes maculares en algunos casos de pacientes, el tratamiento a nivel foveal aún está en proceso de estudio.

El tratamiento de la Retinosquiasis periférica también es controvertido, ya que se ha informado de la regresión espontánea de las cavidades con esquiasis.

No se recomienda la barrera láser profiláctica con láser de Argón debido a las altas tasas de ruptura retinianas y consecuente progresión a Desprendimiento de retina Regmatógeno. (2)

El tratamiento quirúrgico se tiene en cuenta mayormente para las complicaciones que pueden darse en esta enfermedad, como son Hemorragias Vítreas o Desprendimientos de retina. (1)



*Figura 8: Exploraciones de OCT en la visita inicial (imagen izquierda) y la visita final (imagen derecha), después del tratamiento. Se ve una clara mejoría de los espacios quísticos. (45)*

Es necesario llevar un seguimiento estrecho, realizando un control anual en niños menores de diez años para diagnosticar errores refractivos y evaluar aparición de esquisis periférica, empeoramiento de esquisis macular, o aparición de complicaciones. (1)

En niños mayores y adultos, las revisiones pueden espaciarse más ya que de notar algún cambio en su visión informarán de manera urgente para ser valorados. (1)

Hay que ofrecer asesoramiento genético a todos los pacientes afectados, a los pacientes portadores y sus familiares. Hacer hincapié en que este gen XLRS es completamente penetrante en un varón, por lo que heredaría la enfermedad, aunque este trastorno es muy variable, pudiendo afectar de manera diferente incluso dentro de una misma familia. (15)

Gracias a este asesoramiento genético, se le puede explicar a las familias el patrón de herencia ligada al cromosoma X y los riesgos/recurrencias en los descendientes de la familia. (28)

### 3. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

La Retinosquiasis Ligada al cromosoma X es una enfermedad de la retina que consiste en la separación de capas intraretinianas por la formación de espacios quísticos, lo que conlleva a diferentes manifestaciones clínicas, entre ellas, la pérdida de agudeza visual (1) El diagnóstico reciente de un caso de XLRS, en el Servicio de Oftalmología del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia invita a realizar una revisión bibliográfica a propósito de este caso clínico.

En este trabajo, además, se pretende actualizar en la medida de lo posible, toda la información sobre la Retinosquiasis ligada a X, su epidemiología, etiología, clínica, diagnóstico, tratamiento y las complicaciones que puede asociar.

## 4. HIPÓTESIS

La Retinosquiasis Ligada al cromosoma X, es un trastorno ocular poco frecuente, pero muy invalidante para los pacientes que lo padecen. La descripción de un caso clínico permitirá ampliar los conocimientos en cuanto a su patogenia, diagnóstico, evolución, tratamiento y secuelas visuales.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1. Objetivo principal**

Describir un caso clínico sobre el diagnóstico de Retinosquiasis Ligada al cromosoma X y compararlo con otros similares ya descritos.

### **5.2. Objetivos secundarios**

- Realizar una revisión bibliográfica de la Retinosquiasis Ligada al X, actualizando la enfermedad, su diagnóstico y manejo a propósito de un caso clínico valorado en consulta.
- Conocer la situación actual de la Retinosquiasis ligada a X y recopilar artículos que incluyan información acerca de su epidemiología, etiología, clínica, diagnóstico, tratamiento y complicaciones asociadas.

## 6. MATERIAL Y MÉTODO

### 6.1. Diseño y estrategia de búsqueda

El presente trabajo es una revisión bibliográfica sobre la Retinosquiasis ligada al cromosoma X a propósito de un caso clínico.

El caso clínico trata de un varón de 5 años, diagnosticado de Retinosquiasis ligada al cromosoma X en el servicio de Oftalmología del hospital Arnau de Villanova de Valencia. Se obtiene el consentimiento de los padres para trabajar con el diagnóstico de este paciente y poder realizar el estudio.

Para el estudio se realizó una búsqueda bibliográfica recogida en las bases de datos de Medline (Pubmed) y Web of Science (WOS).

Se elaboraron estrategias de búsqueda combinando vocabulario controlado (palabras clave o “tesauros”) con el texto libre en los campos “tittle/abstract” (título y resumen).

Los términos clave en inglés y castellano son: “retinoschisis” (retinosquiasis) y “X linked” (ligada a cromosoma X) y “X linked retinoschisis” (retinosquiasis ligada al cromosoma X) y “Symptoms” (síntomas). Estas palabras clave se combinan mediante el operador boleano “AND”.

Respecto a la estrategia de búsqueda, se realizó una búsqueda centrada en artículos en los que se presenten casos de pacientes con Retinosquiasis ligada al cromosoma X.

Se acotó la búsqueda en los últimos 20 años (2003-2023). La selección de artículos científicos se realiza hasta febrero de 2023, y respecto a idioma se limita la búsqueda a aquellos artículos publicados en inglés y castellano.

## **6.2. Criterios de inclusión y exclusión**

### **6.2.1. Criterios de inclusión.**

- Artículos que traten casos de pacientes con Retinosquiasis ligada a cromosoma X.
- Artículos publicados en los últimos 20 años (2003-2023).
- Artículos que tengan disponible el texto completo.

### **6.2.2. Criterios de exclusión.**

- Artículos publicados en otro idioma diferentes del inglés y castellano.
- Artículos experimentales con animales.
- Artículos duplicados.
- Revisiones bibliográficas.
- Artículos irrelevantes por no referirse de forma directa o indirecta al tema estudiado.

### 6.3. Procedimiento de selección

En la primera fase de búsqueda en base de datos científica se obtienen 653 artículos de PUBMED y 711 artículos de Web of Science. Para esta búsqueda, se introdujo en el buscador los términos “retinoschisis” (retinosquiasis) y “X linked” (ligada a cromosoma X) y “X linked retinoschisis” (retinosquiasis ligada al cromosoma X) y “Symptoms” (síntomas).

Posteriormente, se aplican los criterios de inclusión de artículos publicados los últimos 20 años (2003-2023), exclusivos en humanos y cuyo idioma de publicación fuese inglés y castellano. Una vez aplicados, el número se redujo a 366 artículos en pubmed y 311 artículos de Web of Science.

De estos 677 artículos, se eliminan aquellos artículos repetidos en ambas bases de datos. Eliminando los artículos duplicados (250 artículos), el número se reduce a 427.

Posteriormente, se filtraron los artículos que no tenían texto completo disponible y el número se redujo a 201 artículos.

A partir de estos trabajos potencialmente elegibles, evaluando títulos y abstracts, se seleccionaron un total de 52 artículos.

Una vez seleccionados los 52 artículos, se procedió al análisis y lectura completa de lo mismos mediante extracción de datos de la Retinosquiasis ligada al cromosoma X, sus síntomas iniciales, diagnóstico y tratamiento ofrecido. Se descartan aquellos que no hacen referencia al tema a estudio concreto, o por considerarse de menor interés.

Esto dio lugar a un total de 16 artículos seleccionados. Dichos artículos quedan registrados en la *tabla 1*.

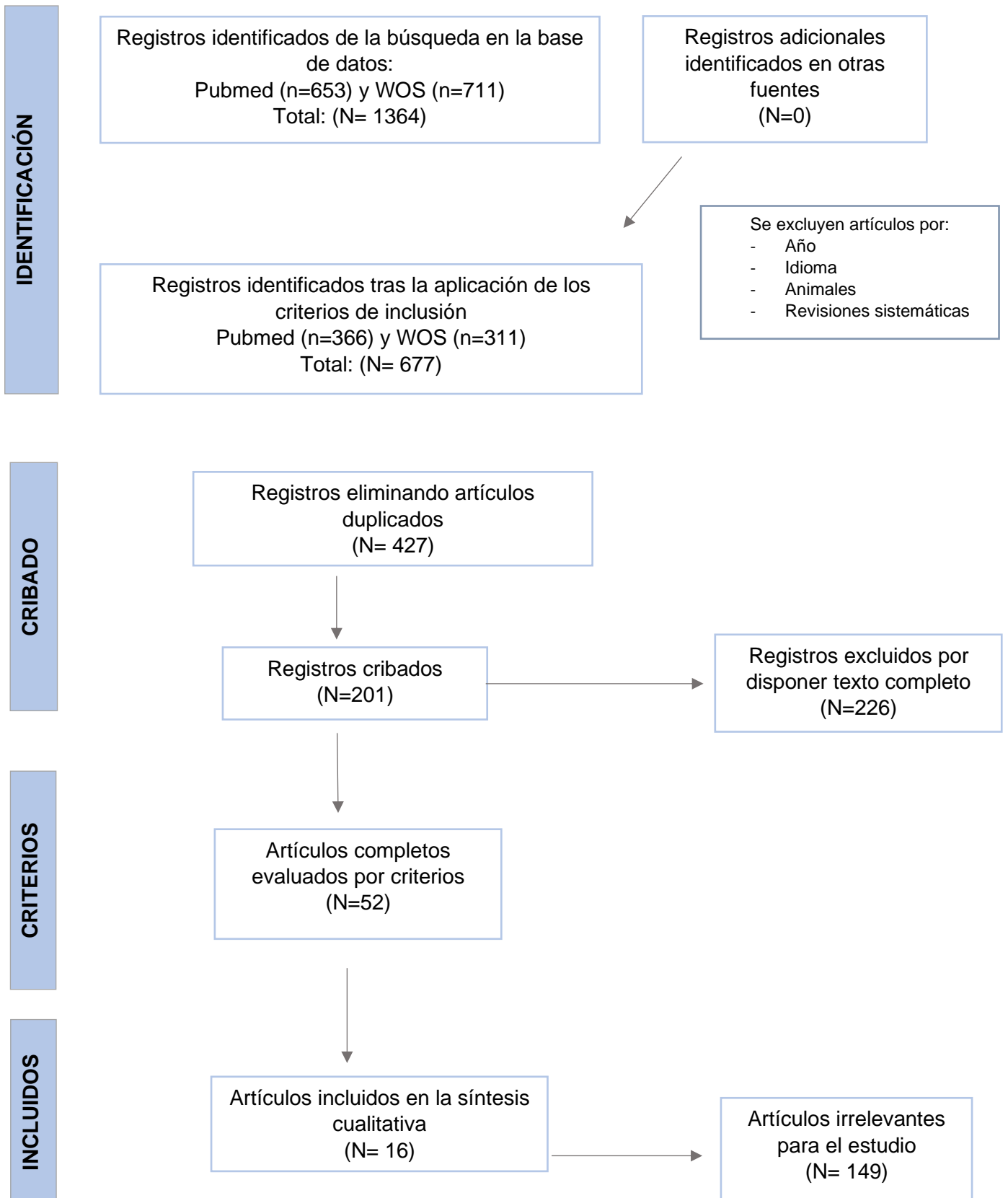


Figura 9: Diagrama de flujo sobre el procedimiento de selección de los artículos. Modelo elaborado a partir de PRISMA.

## 7. RESULTADOS

### 7.1. Caso clínico

#### Primera consulta:

Varón de 5 años de edad que acude al centro de especialidades ambulatoria de Oftalmología por primera vez, derivado por el pediatra ambulatorio por baja visión en el examen rutinario, presentando una visión en el ojo derecho de 1/6 y en el ojo izquierdo 1/8. Además, el pediatra apunta dificultad en el reconocimiento de los colores, y antecedente familiar de madre con ambliopía en la infancia.

Se explora al paciente en consulta de Oftalmología.

A la exploración, mostró:

- Agudeza visual OD: 0,16 sin mejoría
- Agudeza visual OI: 0,16 sin mejoría
- Refracción OD: +0.75 (-1.25 A 178°)
- Refracción OI: +3.00 (-1.25 A 16°)
- Refracción tras dilatación con ciclopléjico OD: +4,50 -1.25 A 8°
- Refracción tras dilatación con ciclopléjico OI: +6.25 -1 A 19°
- Ortoforia.
- No presenta limitaciones en los movimientos oculares.
- Cover test negativo.
- No presentaba diplopia.

#### Conclusión de esta primera visita:

Se le prescriben gafas:

OD: +2,50 (-1,25 A 180°)

OI: +4 (-1,25 A 20°)

Se cita al paciente para revisión a los 4 meses y, en caso de no mejorar su AV, valorar oclusiones con parche.

**Segunda consulta:**

El paciente acude a revisión tras 4 meses.

Se realiza una nueva anamnesis. La madre nos informa de que el paciente se adapta bien a las gafas. Pese a las mismas, le cuesta la lectura, más que a sus compañeros. También le informan de déficit de atención en clase.

Los padres están preocupados ya que dada la anisometropía encontrada en la anterior visita, temen que el paciente desarrolle ambliopía como le ocurrió a su madre.

A la exploración, mostró:

- Agudeza visual OD CC(con corrección): 0,2 ST 0,4
- Agudeza visual OI CC (con corrección): 0,3 ST NM
- Refracción en su gafa OD: +1,75 -1,25 A 10°
- Refracción en su gafa OI: +4,25 -1 A 21°

Tras la exploración, nos llama la atención que a pesar de tener una correcta graduación en las gafas, la visión es baja en ambos ojos. Esto no es compatible con ambliopía, ya que en caso de presentar ambliopía secundaria a la anisometropía un ojo vería bien, y el de mayor graduación mal. Explicamos que la mala agudeza visual en ambos ojos no se justifica por la anisometropía, ni implica en ningún caso ambliopía. El niño además es colaborativo con la AV, y se le insiste de nuevo pero reconoce no ver los dibujos mostrados.

Se decide volver a dilatar al paciente y valorar la retina.

- Refracción tras dilatación con ciclopléjico OD: +4,75 -1 A 6°
- Refracción tras dilatación con ciclopléjico OI: +6 -1 A 23°

En la biomicroscopía anterior con lámpara de hendidura:

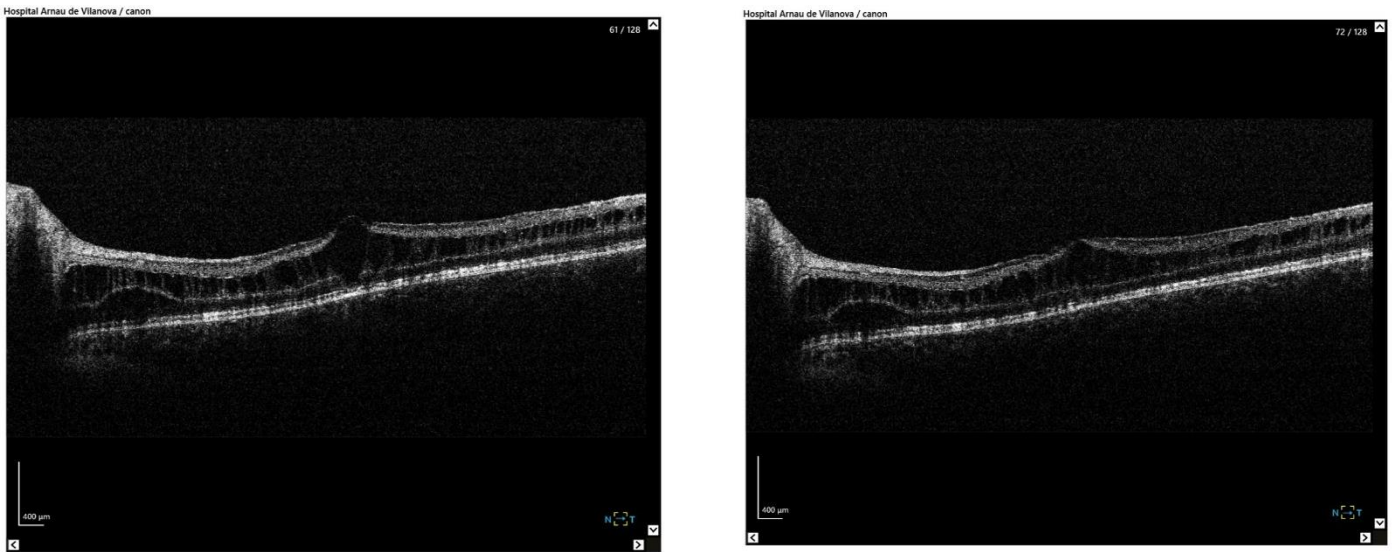
Se observa córnea clara y transparente, conjuntiva normocoloreada y cristalino transparente en ambos ojos. La cámara es amplia; por tanto, no encontramos hallazgos patológicos en cámara anterior.

En el fondo de ojo de ambos ojos con lente de 78 dioptrías y de 22 D, (mala colaboración): Se observa retina a plano. Papila de bordes netos. En la mácula apreciamos alteración difícil de explorar por mala colaboración. Arcadas vasculares conservadas.

Se decide realizar **OCT macular en ambos ojos**, en la cual se aprecia **retinosquisis foveolar bilateral, con esquisis a nivel de la capa nuclear interna**.



*Figura 10: Imagen de la OCT del paciente del ojo derecho en la que se observa retinosquisis foveolar.*



*Figura 11: Imagen de la OCT del paciente del ojo izquierdo en la que se observa retinosquiasis foveolar.*

Tras este diagnóstico se re-interroga a la madre sobre posible enfermedad retiniana en la familia. Finalmente, tras mucha insistencia, nos comenta que el abuelo del niño (padre de la madre) padece de Retinosquiasis congénita. Nos insiste en que es imposible que su hijo tenga dicha patología ya que ella no la padece.

Se le explica que es una patología ligada al cromosoma X, y que ella podría ser portadora de la enfermedad, y por tanto, podría transmitirla a su descendencia aunque ella no la haya sufrido clínicamente.

Siendo su hijo varón, es probable que si se transfiere el gen, su hijo padezca la enfermedad.

Comentamos la necesidad de derivar al Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia para confirmación de la enfermedad con estudio genético, y ampliar el estudio también a sus dos hermanas mujeres, que aunque no sufren la enfermedad en estos momentos, podrían ser portadoras.

En el Hospital La Fe de Valencia, se realiza estudio genético por amplificación mediante PCR del exón 6 del gen RS1 y posterior secuenciación directa por el método Sanger. Se detecta la presencia de una mutación en hemocigosis previamente descrita como patológica en el gen RS1.

## 7.2. Resultados de la revisión bibliográfica

Durante la revisión bibliográfica, nos centramos en encontrar artículos que abarcan información especialmente relevante para el tema a tratar. Fueron hallados 16 artículos. En la *tabla 1* se agrupan dichos artículos publicados hasta la fecha en los que se estudian a pacientes que padecen Retinosquiasis ligada a X. Se han resumido los datos que hemos considerado de mayor importancia de cada uno para facilitar su posterior comparación y así sacar conclusiones. El contenido de nuestra tabla está ordenado por título, año y autor, muestra y tipo de estudio, sexo y edad al diagnóstico, genética, signos y síntomas característicos, tratamiento y complicaciones asociadas.

Tabla 1: Artículos en los que se realiza un estudio observacional a pacientes con retinosquias ligada a cromosoma X.

TÍTULO	AÑO/AUTOR	MUESTRA Y TIPO DE ESTUDIO	SEXO Y EDAD AL DX	GENÉTICA	SIGNOS Y SÍNTOMAS CARACTERÍSTICOS	TRATAMIENTO	COMPLICACIONES ASOCIADAS
Retinosquias ligada al cromosoma X: Nuevas observaciones clínicas y espectro genético en 340 pacientes. (5)	2021. Hahn, LC et al	340 pacientes. Estudio observacional, de cohorte retrospectivo.	Varones. Edad al diagnóstico: 7 años.	173 pacientes variante en el gen RS1. 88 pacientes familiar con mutación en RS1.	PRIMEROS SÍNTOMAS: Alteración visual. SIGNOS EN EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA: <b>FO:</b> Patrón macular en rueda de carro en 51%. Desgarros retinianos y atrofia retiniana a partir de 30 años. <b>OCT:</b> Esquias foveal en 71%. Esquias periférica en 50%.	El 16,5% tratamiento con CAI. No se concluye ningún resultado en el estudio.	El 13,2 % hemovítreo Desprendimiento de retina en el 8,5 %. Glaucoma en el 4%. Catarata en el 5%
Retinosquias ligada a cromosoma X: fenotipado profundo y caracterización genética. (47)	2021. Georgiou, M et al.	132 pacientes. Estudio observacional descriptivo.	Varones. La edad media de inicio fue de 16,5 años.	Todos los pacientes estudiados tenían una alteración en el gen RS1.	PRIMEROS SÍNTOMAS: Alteración AV. SIGNOS A LA EXPLORACIÓN: <b>FO:</b> Los hallazgos fueron simétricos en el 93%, siendo el hallazgo más frecuente la esquias macular (82%). <b>OCT:</b> Esquias foveal en 83%. Esquias periférica en el 39%. Atrofia macular en el 11%.	No se les ofreció tratamiento durante el estudio.	El 18,5% presentaron complicaciones (hemorragia vítrea, desprendimiento de retina o ambos)
Análisis de medidas anatómicas y funcionales en retinosquias ligada al cromosoma X(26)	2018. Cukras, CA et al.	120 pacientes. Estudio observacional descriptivo.	Varones. No específica edad de diagnóstico	Todos los pacientes presentan mutación en RS1.	SIGNOS OFTALMOLÓGICOS: Pérdida de AV con la edad. <b>OCT:</b> Grosor macular central <b>ERG</b> que se realizó a 68 pacientes típicamente presenta una forma de onda electronegativa.	No se les ofreció tratamiento.	El 11% desprendimientos de retina. El 12% hemorragias vítreas.
Retinosquias ligada al cromosoma X: fenotipo clínico y genotipo RS1 en 86 pacientes del Reino Unido (31)	2005. Piménides, D et al.	86 pacientes. Estudio observacional, descriptivo.	Varones. No específica edad al diagnóstico.	Todos los pacientes presentan mutación del gen RS1.	SIGNOS OFTALMOLÓGICOS: Disminución de agudeza visual con aumento de la edad. <b>FO:</b> Todos los pacientes tenían evidencia de maculopatía. <b>OCT:</b> Esquias foveal en 56%. Esquias periférica en 49%.	No se les ofreció tratamiento durante el estudio.	Desprendimiento de retina o hemorragia vítrea en 30% pacientes.
Retinosquias ligada al cromosoma X: RS1La gravedad de la mutación y la edad afectan el fenotipo ERG en una cohorte de 68 sujetos masculinos afectados (48)	2011. Bowles, K et al.	68 pacientes. Estudio observacional.	Varones. No específica edad al diagnóstico.	Todos los participantes tenían mutación del gen RS1.	SIGNOS OFTALMOLÓGICOS: <b>ERG:</b> amplitudes de ondas a normales hasta los 55 años, las amplitudes de ondas b disminuyeron con la edad. Mutaciones genéticamente más graves tenían amplitudes de onda b y proporciones b/a más bajas.	No recibieron ningún tratamiento durante el estudio.	No se describió ninguna complicación en estos sujetos.
Manifestación clínica y análisis genético en la retinosquias china de inicio temprano ligada al cromosoma X (49)	2020. Huang, L et al.	38 pacientes. Estudio observacional analítico, Estudio de cohortes.	Varones. La edad mediana al diagnóstico fue de 2 años.	Todos los pacientes presentan mutación en el gen RS1.	PRIMEROS SÍNTOMAS: Alteración de AV en el 71% pacientes. Estrabismo en el 15,8% . SIGNOS A LA EXPLORACIÓN: <b>FO:</b> Afectación periférica y con patrón de rueda de carro 77,27% ojos. <b>OCT:</b> Muestra división capa nuclear interna y capa nuc externa con espacios quísticos. <b>ERG:</b> patrón de forma de onda electronegativa con una amplitud de onda b más pequeña que la de una onda a	No recibieron tratamiento durante el estudio.	Nueve pacientes tuvieron complicaciones, incluidos cinco pacientes con desprendimientos de retina y cuatro pacientes con hemorragias vítreas. (Con edad inicio menor de 1 año)

TÍTULO	AÑO/AUTOR	MUESTRA Y TIPO DE ESTUDIO	SEXO Y EDAD AL DX	GENÉTICA	SIGNOS Y SÍNTOMAS CARACTERÍSTICOS	TRATAMIENTO	COMPLICACIONES ASOCIADAS
Análisis exhaustivo de las características genéticas y clínicas de 30 pacientes con retinosquiasis juvenil ligada al cromosoma X en China (50)	2020. Gao, FJ et al.	30 pacientes. Estudio observacional analítico, estudio de cohortes.	Varones. Edad media de los participantes del estudio: 15 años.	Se identificaron en todos los pacientes mutaciones en el gen RS1.	SIGNOS OFTALMOLÓGICOS: <b>OCT:</b> 93,3% esquisis foveal. El 6,66% atrofia macular (MA) sin esquisis. 55% tenían esquisis periférica. <b>ERG:</b> demostró amplitudes de onda b reducidas en todos los ojos	No recibieron tratamiento durante el estudio.	Anormalidades vasculares 45%. Velos vítreos en 40%. Cambios de pigmento en 40%. Glaucoma 10%. DRetina 3,33%. Hemorragia vítrea 3,33%.
Análisis genético y características clínicas de la retinosquiasis ligada al cromosoma X en pacientes chinos (4)	2017. Hu, QR et al	30 pacientes. Estudio, observacional.	Varones. La mediana de edad en el estudio fue de 7 años.	28 de los pacientes tuvieron mutación molecular para el gen RS1. Los dos restantes no tuvieron mutación.	SIGNOS OFTALMOLÓGICOS: <b>OCT:</b> 44% retinosquiasis macula, retinosquiasis periférica en 38%, <b>ERG:</b> ERG demostró amplitudes de onda b reducidas con conservación relativa de amplitudes de onda a en 50,0%. Las amplitudes de las ondas a y b se redujeron en 42,9 %; El 7,1 % tenían amplitudes de onda a y b relativamente normales.	Tratamiento dorzolamida al 2% tópico continuado: mejoría del grosor foveal. Los fármacos anti-VEGF para complicaciones.	6 pacientes tuvieron desprendimiento de retina, 7 pacientes hemorragia vítrea, 6 pacientes estrabismo y 3 pacientes cataratas. Sólo 2 pacientes no tuvieron complicaciones asociadas.
Caracterización fenotípica de la retinosquiasis ligada al cromosoma X: variables clínicas, electrorretinográficas y tomográficas de coherencia óptica (22)	2016. Neriyanuri, S et al	21 pacientes. Estudio observacional	Varones. Edad de inicio en la primera década de vida.	Todos los pacientes tenían la mutación en el gen RS1.	PRIMEROS SÍNTOMAS: disminución de la AV. SIGNOS OFTALMOLÓGICOS: <b>OCT:</b> esquisis foveal + periférica en 54,7%. .Esquisis foveal en 28,5%. Y esquisis con desprendimiento de retina en 16,6%. <b>ERG:</b> 33,33% tenían una forma de onda electronegativa.	No recibieron tratamiento durante el estudio.	Se observó un desprendimiento de retina en 7/42 ojos.
Estudio Clínico y Genético de la Retinosquiasis Juvenil Ligada al X en la Población Checa. 17 familias. (51)	2021. Kousal, B et al	21 pacientes. Estudio observacional.	Varones. No especifica edad al diagnóstico.	Se diagnosticaron mutaciones en diferentes secuencias del gen RS1.	SIGNOS OFTALMOLÓGICOS: <b>OCT:</b> Retinosquiasis macular típica en 15 individuos. Cambios atróficos en la mácula en 6 individuos, y retinosquiasis periférica en 7 pacientes.	Dorzolamida 2% en gotas para 4 individuos. D disminución del grosor retiniano en OCT en todos los ojos tratados. Uno de estos pacientes que dejó el tratamiento y recuperó el grosor.	Velos vítreos en 3 pacientes. Revestimiento de vasos retinianos en 2 pacientes. Y hemorragia vítrea en 1 paciente.
X-Linked Retinoschisis in Juveniles: Follow-Up by Optical Coherence Tomography (52)	2017. Hu, QR et al.	6 pacientes. Estudio observacional.	Varones. La mediana fue de 7,5 años en la visita inicial.	A todos los pacientes les salió alterado el test genético.	SIGNOS OFTALMOLÓGICOS: <b>OCT:</b> Esquisis foveolar en 83,3%. Más prevalente en capa nuclear interna, luego en capa cels. Ganglionares y por último en capa plexiforme externa. La atrofia macular aparece durante décadas.	Evitar actividad intensa para prevenir el riesgo de aparición de complicaciones.	No se dieron complicaciones asociadas durante el estudio.
Evaluación de la SD-OCT Hallazgos tomográficos en tres casos de XLR5 juvenil en la misma familia(10)	2017. Doğuizi, S et al.	3 pacientes. Estudio observacional, estudio de casos	Varones. No especifica edad al diagnóstico.	Los 3 pacientes tenían alteración genética RS1 (misma familia)	PRIMEROS SÍNTOMAS: Alteración de AV. SIGNOS OFTALMOLÓGICOS: <b>FO:</b> Rueda de carro foveal. <b>OCT:</b> Esquisis foveal en la capa nuclear interna.	No recibieron ningún tratamiento en el estudio.	No desarrollaron complicaciones en el momento del estudio.

TÍTULO	AÑO/AUTOR	MUESTRA Y TIPO DE ESTUDIO	SEXO Y EDAD AL DX	GENÉTICA	SIGNOS Y SÍNTOMAS CARACTERÍSTICOS	TRATAMIENTO	COMPLICACIONES ASOCIADAS.
Retinosquiasis juvenil ligada al cromosoma X: caracterización fenotípica y genética. (6)	2018. Strupaité, R et al.	3 pacientes. Estudio observacional estudio de casos	Varones. La edad de diagnóstico es 9,12 y 17 años.	Los 3 pacientes tenían confirmada la mutación molecular en el gen RS1.	PRIMEROS SÍNTOMAS: Presentaron disminución de AV. Dificultades para leer. SIGNOS OFTALMOLÓGICOS: OCT: Esquiasis foveolar en el 100%. El 75% asociaron esquiasis periférica.	Nepafenac 1% en gotas, tres veces al día durante 2 años. El grosor foveal central disminuyó al usar el tratamiento, y recuperó el grosor al suspenderlo.	No se desarrollaron complicaciones durante el estudio.
Optical coherence tomography in the diagnosis of juvenile X-linked retinoschisis (53)	2003. Eriksson, U et al.	3 pacientes. Estudio observacional, estudio de casos.	Varones. La edad diagnóstica fue: 6 años y 17 años.	El análisis de ADN de los 3 pacientes mostraron mutación en el gen RS1.	PRIMEROS SÍNTOMAS: 1 paciente tuvo estrabismo. Los otros dos pacientes tuvieron alteración de AV. SIGNOS OFTALMOLÓGICOS: OCT: Esquiasis foveal en el 100%. El 75% asociaban esquiasis periférica. ERG: característicos con disminución de onda b en un paciente.	No recibieron ningún tratamiento en el estudio.	No se observaron complicaciones durante el estudio.
Retinosquiasis ligada al cromosoma X. Presentación de un caso clínico y análisis del diagnóstico genético (34)	2021. Batalla, A et al.	1 paciente. Reporte de un caso	Varón de 2 años Diagnosticado o a los 20 meses.	Dos familiares de 4to grado, por línea materna, de sexo masculino, con diagnóstico de retinosquiasis. Este paciente también resultó positivo a la mutación.	SÍNTOMAS: padres detectaron episodios que impresionaron de pérdida de visión (ej.: chocarse con muebles, no lograr tomar objetos), además de estrabismo. SIGNOS OFTALMOLÓGICOS: Fondo de ojo: Esquiasis foveal. OCT: Confirma esquiasis foveal y en retina periférica.	Se continúa con controles oftalmológicos reglados.	Desprendimiento de retina que requiere cirugía
Hemorragia vítrea e intrarretiniana aguda con líquido subretiniano multifocal en la XLRS (35)	2020. Ibad, S et al.	1 paciente. Reporte de un caso.	Varón. No específica edad al diagnóstico.	Tenía mutación genética en el gen RS1.	SIGNOS: FO: restos vítreos con hemorragia, áreas estables de retinosquiasis temporal, agujeros retinianos y áreas de tracción vitreoretiniana, y hemorragias intrarretinianas dispersas. Desprendimiento vítreo posterior extrafoveal de OD	Seguimiento. Acetazolamida oral 125 mg, la agudeza visual mejoró a 20/50. Paciente se mantuvo estable a los 6 meses de seguimiento de la terapia médica.	Hemorragia vítrea.
Caso clínico	2023. Dra Castro y Dra Marín.	1 paciente. Caso clínico	Varón. Diagnosticado o a los 5 años.	Estudio pendiente de la mutación del gen RS1. Con antecedente positivo a la mutación.	SÍNTOMAS: Dificultad para distinguir los colores y agudeza visual disminuida. SIGNOS OFTALMOLÓGICOS: FO: En mácula alteración difícil de explorar por mala colaboración. OCT: retinosquiasis foveolar bilateral, con esquiasis a nivel de la capa nuclear interna.	Se deriva para confirmación genética de la enfermedad y seguimiento del paciente.	No padecía ninguna complicación.

## 8. DISCUSIÓN

La Retinosquiasis ligada al cromosoma X es una enfermedad congénita que se suele diagnosticar en la primera década de vida(1). Como dicen Hahn, L et al (5), la edad media al diagnóstico de los 340 pacientes estudiados se encuentra alrededor de 7 años. También, en el artículo de Huang, L et al (49) , la edad mediana al diagnóstico de los 38 pacientes que se estudiaron fue de 2 años.

Neriyauri S et al (22), exponen en su estudio a 21 pacientes cuya edad al diagnóstico se encuentra en la primera década de vida. Al igual que Hu QR et al (52), estudiaron que la mediana de edad de primera visita era de 7,5 años.

Sin embargo, en el caso del estudio de Strupaité, R et al (6), las edades al diagnóstico de los 3 pacientes que se estudian son 9, 12 y 17 años. Todos presentaban dificultad visual cercana y nunca habían tenido una visión lejana completa. Se quejaban de dificultad para leer y cansancio en los ojos. La refracción de todos los pacientes fue hipermétropes con astigmatismo. La edad de diagnóstico se retrasó porque los datos genealógicos de los 3 pacientes no mostraban enfermedad oftálmica y los padres tampoco tenían síntomas clínicos.

De la misma forma, en el artículo de Eriksson, U et al (53), se realiza el estudio a 3 pacientes. La edad al diagnóstico de dos de los pacientes es de 6 años, esperable dentro del rango de edad típica al diagnóstico. El tercer paciente del estudio lo diagnosticaron con 17 años. De pequeño fue a varios departamentos oftalmológicos por su disminución de visión y fotofobia pero no se concluyó ningún diagnóstico. A la edad de 10 años se le realizaron dos ERG de campo completo, en ambas ocasiones la respuesta de conos estaba reducida pero la función de los bastones era normal. Se diagnosticó de distrofia de conos. No fue hasta los 17 años cuando dieron con su diagnóstico al ver cambios maculares, y la OCT confirmó el diagnóstico de retinosquiasis por los quistes foveales.

En nuestro caso expuesto, se hizo el diagnóstico del paciente a los 5 años de edad, aunque fue un reto diagnóstico ya que a estas edades son poco colaboradores. Tal

vez, la corta edad de los pacientes y su mala colaboración dificultan o retrasan el diagnóstico hasta los 7-10 años.

Otro motivo por los que se podría retrasar el diagnóstico es por la ausencia de lesiones en el fondo de ojo al ser explorados.

El síntoma principal por el que acuden a consulta es la pérdida de agudeza visual(31) (10) (22), bien referida por el paciente o apreciada por los padres. Así lo informa Hahn, L et al (5) en su estudio, donde los pacientes consultaron mayoritariamente por notar una disminución importante de la visión.

Esta pérdida visual quizá el paciente de corta edad no lo refiera como tal, y los padres noten problemas de lectura, como describen en su artículo Strupaité, R et al (6). También es posible que los profesores refieran problemas de atención en clase, como describen Neriyanuri, S et al (22).

En el caso de nuestro paciente, su madre informa de problemas en la lectura y de atención en clase, siendo típico de esta enfermedad como hemos descrito.

Nos sorprende que en muchos casos estudiados por diferentes autores (22) (6) el motivo de atención sea la disminución de la AV o la afectación en la lectura, y no sea descartar enfermedad en paciente varón con antecedentes familiares conocidos.

En nuestro caso, el paciente acude a consulta derivado por el pediatra por baja AV, problemas en la lectura y en la atención escolar. A su vez, sus padres están muy preocupados por posible ambliopía, ya que su madre presenta ambliopía. A pesar de tener un abuelo con diagnóstico de Retinosquiasis ligado al X, la madre desconocía por completo que ella pudiera ser portadora. Por tanto, no lo comentaban en consulta pese a ser insistentes en la anamnesis, y no fue hasta tener el resultado de la OCT que contaron el antecedente. Esto retrasó el diagnóstico a la segunda visita, precisando un alto grado de sospecha para solicitar la OCT.

En otros estudios analizados (5) los pacientes son diagnosticados con ayuda de antecedentes familiares conocidos, como explican Hahn, L et al(5) en su estudio, en el que 88 pacientes de los 340 totales sabían que tenían un familiar de 1er o 2º

grado con mutación en el gen RS1. O en el artículo de Doguizi, S et al(10), en el que se analiza 3 miembros de la misma familia, confirmando la enfermedad gracias al diagnóstico genético de uno de ellos, ya que tenía problemas de baja visión y se estudió genéticamente al resto de la familia.

También puede ocurrir, con menor probabilidad, que el familiar con problemas oftalmológicos tuviera un diagnóstico erróneo del mismo, y que padeciera Retinosquiasis sin tener conocimiento, lo que hace que se dificulte el diagnóstico para sus descendientes, como se describe en el artículo de Eriksson, U et al.(53)

Para llegar al diagnóstico de la enfermedad se precisa exploración oftalmológica completa (incluyendo funduscopia) y pruebas complementarias (OCT, ERG y estudio genético), como describen la mayor parte de los autores, Huang, L et al (49), Doguizi, S et al (10), Batalla, A et al (34).

Como vemos en el trabajo publicado por Hahn, L et al (5), Huang, L et al (49) o Doguizi, S et al (10), la manifestación más frecuente en el fondo de ojo es la afectación macular en rueda de radios.

Los hallazgos de fondo de ojo en la mayoría de pacientes suelen ser bilaterales, como se especifica en la mayoría de los artículos utilizados para el estudio (47) (31)

Por otra parte, hay que destacar la importancia de la OCT como prueba complementaria para describir la esquiasis retiniana, ya que nos aporta el corte de la retina viendo perfectamente las capas separadas y con quistes (48) (49)

Los autores coinciden en que el hallazgo más repetido en la OCT es la esquiasis foveal (47) (52) (53)

La esquiasis foveal ocurre con mayor frecuencia en las capas nuclear interna y capa nuclear externa, como describen Huang, L et al (49) Doguizi, S et al (10), Hu, QR et al (52), o como en el caso clínico comentado, que se observa esquiasis a nivel de la capa nuclear interna.

La esquiasis periférica se presenta en menor medida, en torno al 50% de los casos, esto explican los autores Piménides, D et al (31), Hahn, LC et al (5).

En nuestro caso clínico, al realizar la funduscopia el paciente no fue colaborativo, complicando la exploración. Se intuyó alguna afectación a nivel macular, pero dada la dificultad exploratoria, se decide realizar OCT.

En la OCT vemos la esquisis retiniana bilateral foveal a nivel de la capa nuclear interna, coincidente con la presentación más frecuente de la enfermedad. No se observó retinosquiasis periférica.

Respecto a la prueba de ERG, no se considera tan útil hoy en día para el diagnóstico (13) aunque sí que sirve de prueba complementaria ya que la reducción de onda b que muestra es característico de la Retinosquiasis, como describen Cukras, CA et al (26), Huang, L et al (49) o Hu, QR et al (4). En el caso del estudio de Kousal, B et al (51), se centran concretamente en esta prueba, dejando a un lado las demás pruebas diagnósticas.

En cambio, en los artículos expuestos por Hahn, L et al (5), Georgiou, M et al (47), o Doguizi, S et al (10), el diagnóstico se realiza sin contar con esta prueba, ya que no lo consideran necesario al contar ya con el fondo de ojo y la OCT.

En nuestro caso, al tener la prueba de OCT y el antecedente familiar de Retinosquiasis ligada al X, no consideramos solicitar el ERG, ya que el diagnóstico de sospecha era muy alto, derivando directamente para estudio genético.

Hay que destacar también la importancia del estudio familiar, porque en nuestro caso, el niño tiene dos hermanas que también serán estudiadas por si son portadoras de cara al futuro, (la madre del niño por ejemplo no sabía que era portadora de la enfermedad).

Es muy importante porque con esta información aclarada, pueden realizar exploraciones oftalmológicas a su descendencia desde un principio, con una exploración dirigida.

La confirmación diagnóstica de esta enfermedad es el estudio genético de los pacientes, para confirmar la mutación en el gen RS1. Los autores lo exponen en sus artículos, como Ibad, S et al (35), Strupaité, R et al (6) o Piménides, D et al (31)

En el caso comentado, se deriva al paciente al Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia para confirmación de la enfermedad con estudio genético, por amplificación mediante PCR del exón 6 del gen RS1, y posterior secuenciación directa por el método Sager.

Se detecta la presencia de una mutación en hemocigosis previamente descrita como patológica en el gen RS1.

Las complicaciones más comunes que se presentan en esta enfermedad son el desprendimiento de retina y la hemorragia vítrea. (13)

Esto se expone en la mayoría de los estudios que hemos utilizado, destacando el artículo de Hahn, L et al (5), en el que un 13,2% de pacientes sufren Hemorragia Vítrea y un 8,5% de Desprendimiento de Retina. O el trabajo de Cukras, CA et al (26), donde el 12% de pacientes padece Hemorragia Vítrea, y el 11% Desprendimientos de Retina. También lo describen Piménides, D et al, donde el 30% de pacientes sufren o Desprendimiento de Retina o Hemorragia Vítrea.

Hay otras complicaciones que se presentan en menor medida, pero también se han manifestado en estudios a pacientes, como pueden ser las anomalías vasculares, los velos vítreos, glaucoma, o cataratas. (5)

En nuestro caso clínico, hasta el momento del diagnóstico no ha presentado ninguna complicación secundaria a la enfermedad añadida.

Respecto al tratamiento, no hay ningún tratamiento curativo ni que haya demostrado ser efectivo, aunque en el estudio descrito por Thangavel, R et al, se realiza el seguimiento de un paciente con la enfermedad donde se utiliza la dorzolamida tópica al 2%, y se observa la reducción de la esquisis foveolar y de las complicaciones asociadas a nivel tomográfico, sin mejoría visual (40)

Este mismo efecto de los inhibidores de la anhidrasa (dorzolamida tópica) también lo estudian otros autores (4) (51) concluyendo que reduce el grosor de la esquisis foveal de esta enfermedad, aunque no produce ninguna mejoría sobre la agudeza visual, como explican Hu, QR et al (4), Kousal, B et al (51).

Los autores Ibad S, et al (35) estudiaron la efectividad del tratamiento oral en un paciente (con Acetazolamida oral 125 mg), el cual se mantuvo estable durante los 6 meses de seguimiento, sin empeorar el curso clínico de la enfermedad.

En nuestro caso, no se le ofreció tratamiento médico, ya que hasta el momento ninguno ha demostrado frenar completamente su progresión ni mejorar la calidad visual de los pacientes, aunque sí que seguirá con revisiones periódicas para evitar cualquier tipo de complicación.

## 9. CONCLUSIONES

- 1) La Retinosquiasis ligada al cromosoma X es una enfermedad que se manifiesta clínicamente en varones, aunque no debemos olvidar que las mujeres son portadoras de la misma.
- 2) La edad diagnóstica se concentra en la primera década de vida, siendo el síntoma principal la disminución de agudeza visual.
- 3) La Funduscopia es importante durante la exploración. El hallazgo más frecuente es la afectación macular en rueda de radios.
- 4) La OCT es la prueba complementaria por excelencia. El signo más frecuente es la esquiasis a nivel foveal.
- 5) La confirmación de la enfermedad se realiza a través de un estudio genético, con la mutación del gen RS1. La desinformación genética en los pacientes portadores ralentiza el diagnóstico en su descendencia.
- 6) Las complicaciones más comunes son el desprendimiento de retina y la hemorragia vítrea.
- 7) No existe tratamiento curativo. Se investiga si los inhibidores de la anhidrasa carbónica tópica o sistémica pudieran mejorar la esquiasis, aunque no se ha registrado mejoría en la AV.
- 8) Es necesario seguir investigando en un tratamiento que consiga frenar la progresión, y a ser posible, curar la enfermedad.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Sieving PA, MacDonald IM, Hoang S, Affiliations A, of Ophthalmology Director of P. X-Linked Congenital Retinoschisis Synonym: X-Linked Retinoschisis. Handbook of Pediatric Retinal OCT and the Eye-Brain Connection [Internet]. 2020 Nov;119–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301401/>
2. Rao P, Dedania VS, Drenser KA. Congenital X-Linked Retinoschisis: An Updated Clinical Review. Asia Pac J Ophthalmol (Phila) [Internet]. 2018 May 1 [cited 2022 Dec 18];7(3):169–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29633586/>
3. Retinosquiosis juvenil ligada al cromosoma X. MedlinePlus [Internet]. [cited 2022 Dec 18]. Available from: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/x-linked-juvenile-retinoschisis/>
4. Hu QR, Huang LZ, Chen XL, Xia HK, Li TQ, Li & XX. Genetic analysis and clinical features of X-linked retinoschisis in Chinese patients. [Internet] 2017 [cited 2023 Feb 4]; Available from: [www.nature.com/scientificreports](http://www.nature.com/scientificreports)
5. Hahn LC, van Schooneveld MJ, Wesseling NL, Florijn RJ, ten Brink JB, Lissenberg-Witte BI, et al. X-Linked Retinoschisis: Novel Clinical Observations and Genetic Spectrum in 340 Patients. Ophthalmology [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 Feb 4];129(2):191–202. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34624300/>
6. Strupaitė R, Ambrozaitytė L, Cimbalistienė L, Ašoklis R, Utkus A. X-linked juvenile retinoschisis: phenotypic and genetic characterization. Int J Ophthalmol [Internet]. 2018 [cited 2022 Dec 18];11(11):1875–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30450322/>
7. de Silva SR, Arno G, Robson AG, Fakin A, Pontikos N, Mohamed MD, et al. The X-linked retinopathies: Physiological insights, pathogenic mechanisms, phenotypic features and novel therapies. Prog Retin Eye Res [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Dec 18];82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860923/>

8. Georges Coussa R, Kapusta MA. Treatment of cystic cavities in X-linked juvenile retinoschisis: The first sequential cross-over treatment regimen with dorzolamide. *Am J Ophthalmol Case Rep* [Internet]. 2017 [cited 2023 Feb 4];8:1–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajoc.2017.07.008>
9. Skorczyk A, Krawczyński MR. Four novel RS1 gene mutations in Polish patients with X-linked juvenile retinoschisis. *Mol Vis* [Internet]. 2012 Dec 13 [cited 2023 Feb 4];18:3004. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23288992/>
10. Doğuizi S, Şekeroğlu MA, Çolak S, Anayol MA, Yılmazbaş P. Assessment of Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Findings in Three Cases of X-Linked Juvenile Retinoschisis in the Same Family. *Turk J Ophthalmol* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2023 Feb 4];47(5):302. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5661183/>
11. Altschwager P, Ambrosio L, Swanson EA, Moskowitz A, Fulton AB. Juvenile Macular Degenerations. *Semin Pediatr Neurol* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2022 Dec 18];24(2):104–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28941524/>
12. Wang T, Zhou A, Waters CT, O'Connor E, Read RJ, Trump D. Molecular pathology of X linked retinoschisis: mutations interfere with retinoschisin secretion and oligomerisation. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2022 Dec 18];90(1):81–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16361673/>
13. Molday RS, Kellner U, Weber BHF. X-linked juvenile retinoschisis: Clinical diagnosis, genetic analysis, and molecular mechanisms. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2012 May;31(3):195–212. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22245536/>
14. Lee B, Seely K.R, Tripathy K, Deshmukh S, Lee AR, Hyde R. Retinoschisis ligada al cromosoma X [Internet]. American Academy of Ophthalmology. [Internet] 2022 [cited 2022 Dec 18]. Available from: [https://eyewiki.org/X-linked\\_Retinoschisis](https://eyewiki.org/X-linked_Retinoschisis)

15. Tantri A, Vrabc TR, Cu-Unjieng A, Frost A, Annesley WH, Donoso LA. X-linked retinoschisis: A clinical and molecular genetic review. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2004 Mar [cited 2022 Dec 18];49(2):214–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14998693/>
16. Yang YP, Jheng YC, Chien Y, Tsai PH, Hwang DK, Weng CC, et al. Clinical manifestation and current therapeutics in X-juvenile retinoschisis. *Journal of the Chinese Medical Association* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Feb 4];85(3):276–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35259130/>
17. Wang NK, Liu L, Chen HM, Tsai S, Chang TC, Tsai TH, et al. Clinical presentations of X-linked retinoschisis in Taiwanese patients confirmed with genetic sequencing. *Mol Vis* [Internet]. 2015 Apr 28 [cited 2023 Apr 25];21:487. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25999676/>
18. Zhang N, Peng Y, Zhou N, Qi Y. A novel mutation in the RS1 gene in a Chinese family with X-linked congenital retinoschisis. *Exp Ther Med* [Internet]. 2021 Dec 3 [cited 2023 Feb 4];21(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33335587/>
19. Areizaga Osés AB, Martínez Fernández R, Galdos Iztueta M, Muruzabal Zaldívar N. [X linked retinoschisis, unusual presentation: strabismus]. *Arch Soc Esp Oftalmol* [Internet]. 2011 Oct [cited 2022 Dec 18];86(10):327–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22004578/>
20. Muñoz PD, Hernández GM, Reyes AP. Evolución de la retinosquiasis juvenil ligada al cromosoma X. A propósito de un caso clínico Evolution of X-linked juvenile retinoschisis. Case report [Internet]. 2012;23:80–3. Available from: <https://sociedadcanariadeoftalmologia.com/wp-content/revista/revista-23/23sco20.pdf>
21. Dubey D, Azad S. X-linked retinoschisis. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Apr 25];68(1):215. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6951122/>
22. Neriyanuri S, Dhandayuthapani S, Arunachalam JP, Raman R, Bhagwan Mahavir S. Phenotypic characterization of X-linked retinoschisis: Clinical,

- electroretinography, and optical coherence tomography variables [Internet]. 2016 [cited 2023 Feb 4]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5026077/>
23. George ND, Yates JRW, Bradshaw K, Moore AT. Infantile presentation of X linked retinoschisis. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 1995 [cited 2022 Dec 18];79(7):653–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7662629/>
  24. Riveiro-Alvarez R, Trujillo-Tiebas MJ, Gimenez-Pardo A, Garcia-Hoyos M, Lopez-Martinez MA, Aguirre-Lamban J, et al. Correlation of Genetic and Clinical Findings in Spanish Patients with X-linked Juvenile Retinoschisis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2023 Feb 4];50(9):4342–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
  25. Ayuso C, Corton M, del Pozo M. Orphanet: Retinosquiasis ligada al cromosoma X. *Orphanet* [Internet]. 2020 [cited 2022 Dec 18]. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=es&Expert=792](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=es&Expert=792)
  26. Cukras CA, Huryn LA, Jeffrey BP, Turriff A, Sieving PA. Analysis of Anatomic and Functional Measures in X-Linked Retinoschisis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2022 Dec 18];59(7):2841–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30025115/>
  27. Le PH, Patel BC. Optical Coherence Tomography Angiography. *StatPearls* [Internet]. 2022 Sep 19 [cited 2023 Jan 4]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563235/>
  28. Sikkink SK, Biswas S, Parry NRA, Stanga PE, Trump D. X-linked retinoschisis: an update. *J Med Genet* [Internet]. 2007 Apr [cited 2022 Dec 18];44(4):225. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17172462/>
  29. Yan W, Wang Y, Ye Q, Chen X, Chen Y, Jiang C, et al. The electrophysiological features of X-linked juvenile retinoschisis in a young male: a case report. *Journal of International Medical Research* [Internet]. [cited 2023 Feb 4];50(1):1–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34994217/>

30. Ayata A, Ünal M, Erşanlı D, Tatlipinar S. Fundus autofluorescence imaging of macular star. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2009 Sep [cited 2023 Jan 4];87(6):690–1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18937802/>
31. Pimenides D, George NDL, Yates JRW, Bradshaw K, Roberts SA, Moore AT. X-linked retinoschisis: clinical phenotype and RS1 genotype in 86 UK patients. *J Med Genet* [Internet]. 2005 [cited 2023 Feb 4]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15937075/>
32. Lopez Molina M, Victor J, Fernández S. iMedPub Journals Retinosquiasis yuxtamacular asintomática Asymptomatic perimacular retinoschisis. *Dialnet*. [Internet] 2011 [cited 2023 Feb 7];7(1):4. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3613840>
33. Barash A, Kim L, Lee S.Y, Cameron P. Retinosquiasis senil – EyeWiki. Senile Retinoschisis. [Internet] 2023 [cited 2023 Feb 7]. Available from: [https://eyewiki.aao.org/Senile\\_Retinoschisis](https://eyewiki.aao.org/Senile_Retinoschisis)
34. Batalla A, Rodríguez S, Tapié A, Saúl S, Raggio V. Retinosquiasis ligada al cromosoma X. Presentación de un caso clínico y análisis del diagnóstico genético. [Internet]. 2021 [cited 2022 Dec 18]. Available from: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/afm/v8n2/2301-1254-afm-8-02-e402.pdf>
35. Ibad S, Wilkins CS, Pinhas A, Sun V, Wieder MS, Deobhakta A. Acute Vitreous and Intraretinal Hemorrhage with Multifocal Subretinal Fluid in Juvenile X-Linked Retinoschisis. *Case Rep Ophthalmol Med* [Internet]. 2020 Nov 24 [cited 2022 Dec 18];2020:1–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33299625/>
36. Parra MM, Hartnett ME. Vitreous hemorrhage in X-linked retinoschisis. *Am J Ophthalmol Case Rep* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2022 Dec 18];25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35198819/>
37. U K, S B, MH F, A W. X-linked congenital retinoschisis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 1990 [cited 2023 Apr 25];228(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2227486/>

38. Regillo CD, Custis PH. Surgical management of retinoschisis. *Curr Opin Ophthalmol* [Internet]. 1997 [cited 2022 Dec 18];8(3):80–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10168899/>
39. Retinosquiasis ligada al cromosoma X | Share4Rare. Retinosquiasis ligada al cromosoma X.[Internet] 2022 [cited 2023 Jan 3]. Available from: <https://www.share4rare.org/es/library/distrofias-hereditarias-de-retina/3-retinosquiasis-ligada-al-cromosoma-x>
40. Thangavel R, Surve A, Azad S, Kumar V. Dramatic response to topical dorzolamide in X-linked retinoschisis. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 May 5];68(7):1466–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32587200/>
41. Molina L, Martínez L, Fernández S. Redalyc Sistema de Información Científica.[Internet] 2011 [cited 2023 Jan 3];7(1):1–4. Available from: <http://redalyc.uaemex.mx/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=50317133004>
42. Apushkin MA, Fishman GA. Use of dorzolamide for patients with X-linked retinoschisis. *Retina* [Internet]. 2006 Sep [cited 2023 Apr 25];26(7):741–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16963845/>
43. Genead MA, Fishman GA, Walia S. Efficacy of sustained topical dorzolamide therapy for cystic macular lesions in patients with X-linked retinoschisis. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2023 Apr 25];128(2):190–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20142541/>
44. Shukla D, Rajendran A, Gibbs D, Suganthalakshmi B, Zhang K, Sundaresan P. Unusual Manifestations of X-Linked Retinoschisis: Clinical Profile and Diagnostic Evaluation. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2007 Sep 1 [cited 2023 Jan 3];144(3):419-423.e2.Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17631851/>

45. Khandhadia S, Trump D, Menon G, Lotery AJ. X-linked retinoschisis maculopathy treated with topical dorzolamide, and relationship to genotype. *Eye* 2011 25:7 [Internet]. 2011 Apr 29 [cited 2023 Feb 4];25(7):922–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21527955/>
46. de Moura Bastos ALC, Freitas B de P, Boas OV, Ramiro AC. Use of topical dorzolamide for patients with X-linked juvenile retinoschisis: case report. *Arq Bras Oftalmol* [Internet]. 2008 [cited 2023 Jan 3];71(2):286–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18516436/>
47. Georgiou M, Finocchio L, Fujinami K, Fujinami-Yokokawa Y, Virgili G, Mahroo OA, et al. X-Linked Retinoschisis: Deep Phenotyping and Genetic Characterization. *Ophthalmology*. [Internet] 2022 May 1;129(5):542–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34822951/>
48. Bowles K, Cukras C, Turriff A, Sergeev Y, Vitale S, Bush RA, et al. X-linked retinoschisis: RS1 mutation severity and age affect the ERG phenotype in a cohort of 68 affected male subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. [Internet] 2011 Nov;52(12):9250–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22039241/>
49. Huang L, Sun L, Wang Z, Chen C, Wang P, Sun W, et al. Clinical manifestation and genetic analysis in Chinese early onset X-linked retinoschisis. *Mol Genet Genomic Med* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2023 Apr 14];8(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33460243/>
50. Gao FJ, Dong JH, Wang DD, Chen F, Hu FY, Chang Q, et al. Comprehensive analysis of genetic and clinical characteristics of 30 patients with X-linked juvenile retinoschisis in China. *Acta Ophthalmol*. [Internet] 2021 Jun 1;99(4):e470–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33124204/>
51. Kousal B, Hlavata L, Vlaskova H, Dvorakova L, Brichova M, Dubska Z, et al. Clinical and Genetic Study of X-Linked Juvenile Retinoschisis in the Czech Population. *Genes (Basel)* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 Apr 14];12(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34828422/>

52. Hu QR, Huang LZ, Chen XL, Xia HK, Li TQ, Li XX. X-Linked Retinoschisis in Juveniles: Follow-Up by Optical Coherence Tomography. *Biomed Res Int* [Internet]. 2017 [cited 2023 Apr 14];2017. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28286756/>
53. Eriksson U, Larsson E, Holmström G. Optical coherence tomography in the diagnosis of juvenile X-linked retinoschisis. *Acta Ophthalmol Scand*. [Internet] 2004 Apr;82(2):218–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15043546/>

## 11. ANEXO



Dr. Fernando Sánchez-Toril Lopez, Presidente del Comité Ético de Investigación con medicamentos del Hospital Arnau de Vilanova - Llíria

### CERTIFICA:

La investigadora principal Dra. Isabel Esturi Navarro, ha presentado los proyectos de investigación de revisión bibliográfica retrospectiva, cuya finalidad es la revisión de los siguientes casos:

- Ptosis en distrofia oculo-faríngea.
- Paresia del VI par craneal en infección por Covid-19
- Pupila de Adie Idiopática.
- Retinosquiasis ligada al cromosoma X

Los estudios se realizarán en los servicios de Oftalmología del Departamento Arnau de Vilanova-Llíria, por las Dras. Isabel Esturi Navarro y Emma Marin Paya.

Valencia a 26 de Enero de 2023



Dr. Fernando Sánchez-Toril Lopez, Presidente del Comité Ético de Investigación con medicamentos del Departamento Arnau de Vilanova - Llíria



Universidad  
Católica  
de Valencia  
San Vicente Mártir

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

# RETINOSQUISIS LIGADA A CROMOSOMA X. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA A PROPÓSITO DE UN CASO.

Autora: Carmen Castro Romero    Tutora: Dra Emma Marín Paya

## INTRODUCCIÓN

La Retinosquisis congénita ligada al cromosoma X (XLRS) es una enfermedad retiniana de herencia autosómica recesiva, que se manifiesta en varones en la primera década de vida. Se caracteriza con una afectación macular bilateral y cursa consecuentemente con una disminución de la agudeza visual. Para su diagnóstico es muy importante una correcta anamnesis, haciendo hincapié en los antecedentes familiares del paciente. Las pruebas más utilizadas son el examen de fondo de ojo, y la Tomografía de Coherencia Óptica. Para el diagnóstico de confirmación, mediante el estudio genético, se observa una mutación en el gen RS1. Puede asociar complicaciones como el desprendimiento de retina y la hemorragia vítrea. No tiene tratamiento curativo.

## OBJETIVO E HIPÓTESIS

- El objetivo de este estudio es la realización de una revisión sobre la Retinosquisis ligada al cromosoma X, actualizando la enfermedad, su diagnóstico y manejo a propósito de un caso clínico valorado en consulta.
- La descripción de un caso clínico permitirá ampliar los conocimientos en cuanto a su patogenia, diagnóstico, evolución, tratamiento y secuelas visuales.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El trabajo se centra en un caso clínico de un paciente varón con sospecha diagnóstica de Retinosquisis ligada al X en el Servicio de Oftalmología del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia. La búsqueda de la literatura previa se realizó a través de las bases de datos Medline (Pubmed) y Web of Science (WOS) hasta marzo de 2023.

## CASO CLÍNICO

Varón de 5 años de edad que acude al centro de especialidades, derivado por el pediatra por baja visión en el examen rutinario. A la exploración se observa una disminución de la agudeza visual. Se realiza la OCT macular en ambos ojos, apreciando retinosquisis foveolar bilateral, con esquisis a nivel de la capa nuclear interna. Tras una reiterada anamnesis, cuentan antecedente familiar de abuelo materno con Retinosquisis ligada a X. Se deriva al paciente para estudio genético de él y sus hermanos. Se confirma la mutación en el gen RS1.



Figura 1: Imágenes de OCT del paciente (OD: Ojo derecho) y (OI: Ojo izquierdo), donde se puede observar retinosquisis foveolar.

## RESULTADOS

Se recuperan alrededor de n=1364 artículos:  
Pubmed (n=653) y Web of Science (n= 711)

Se excluyen artículos por:

- Año (2003-2023)
- Disponibles en inglés y español
- Sólo en humanos
- Con texto completo disponible.

Finalmente, fueron  
seleccionados 16 artículos  
para su estudio

## CONCLUSIONES

1. La Retinosquisis ligada a cromosoma X es una enfermedad que se manifiesta clínicamente en varones, aunque no debemos olvidar que las mujeres son portadoras de la misma.
2. La edad diagnóstica se centra en la primera década de vida.
3. El síntoma principal de consulta es la disminución de agudeza visual. Es menos frecuente que acudan para descartar enfermedad por antecedentes familiares conocidos.
4. La fundoscopia es importante en la explotación. La OCT es la prueba complementaria por excelencia, en la cual el signo más frecuente es la esquisis a nivel foveal.
5. La confirmación de la enfermedad se realiza por estudio genético, en el que se observa mutación del gen RS1.
6. No existe tratamiento curativo. Se investiga si los inhibidores de la anhidrasa carbónica tópica o sistémica pudieran mejorar la esquisis, aunque no se ha registrado mejoría en la AV.
7. Las complicaciones más comunes son el desprendimiento de retina y la hemorragia vítrea.