



---

**Universidad de Valladolid**

**MÁSTER EN SUBESPECIALIDADES OFTALMOLÓGICAS – VITREO RETINA**

CURSO 2018-2019

Trabajo de Fin de Máster

**Distrofias Hereditarias Retinianas:  
Estudio retrospectivo descriptivo.**

**Autor: Willian Andrés Orduz Montaña**

**Tutor: Dra. Rosa María Coco Martín**



## ÍNDICE

<b>CURRICULUM VITAE.....</b>	<b>2</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>3</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>4</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>5</b>
<b>JUSTIFICACION DEL PROYECTO.....</b>	<b>12</b>
<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>13</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>14</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>15</b>
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>23</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>28</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>30</b>
<b>AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>34</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>35</b>



## **CURRICULUM VITAE**

### **Datos personales**

Nombre y apellidos: Willian Andrés Orduz Montaña

Correo electrónico: dr.andres.orduz@gmail.com

### **Formación académica**

- Médico Cirujano General. Universidad Juan N Corpas. Bogotá – Colombia.

Año de titulación: 2008

- Oftalmólogo de la Universidad de Ciencias Médicas de la Habana.

Año de titulación: 2016

### **Situación actual**

Máster en Subespecialidades Oftalmológicas – Vítreo Retina. Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA). Universidad de Valladolid.

### **Actividades durante el curso académico**

- I Simposio Red de Expertos LHON. Madrid 26 de abril del 2019.

- Curso Club Español de la Macula. Valladolid 29 de marzo del 2019

- Curso Perlas en Retina de Alcon. Madrid 7 de marzo del 2019.

- XXIII Congreso de la Sociedad española de Retina y Vítreo. Madrid 8 al 9 de marzo.



## LISTA DE ABREVIATURAS

1. ACHM: Acromatopsia Congénita o Monocromatismo de Bastones.
2. ACL: Amaurosis Congénita de Leber.
3. AD: Autosómica Dominante.
4. ADOA: Atrofia Óptica Autosómica Dominante.
5. AFG: Angiofluoreseinografía.
6. AR: Autosómica Recesiva.
7. AV: Agudeza Visual.
8. BCAMD: Distrofia Macular Anular Concéntrica Benigna.
9. BCD: Distrofia corneoretiniana cristalina de Bietti
10. BVMD: Distrofia Macular Viteliforme De Best.
11. CACD: Distrofia Coroidea Areolar Central.
12. CHM: Coroideremia.
13. CORD: Distrofia Progresiva de Conos y Bastones.
14. CSNB: Ceguera Nocturna Congénita Estacionaria.
15. CV: Campo Visual.
16. DD: Drusas Dominantes.
17. DFMVA: Distrofia Foveomacular Viteliforme del Adulto.
18. DHR: Distrofias Hereditarias Retinianas.
19. DP: Distrofia en Patron.
20. EOG: Electro Oculograma.
21. EPR: Epitelio Pigmentario Retiniano.
22. ERG: Electro Retinograma.
23. EVR: Vitreo Retinopatía Exudativa Familiar.
24. FF: Fundus Flavimaculatus.
25. IOBA: Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada.
26. LX: Ligada al X.
27. RNLX: Retinosquiasis Juvenil Ligada al X.
28. NVC: Neovascularización Coroidéa.
29. OCA: Albinismo Óculo Cutáneo.
30. OCT: Tomografía de Coherencia Óptica.
31. PCD: Distrofia Progresiva de Conos.
32. RP: Retinosis Pigmentosa.
33. SFD: Distrofia pseudo inflamatoria de Sorsby.
34. STGD: Stargardt.



## RESUMEN

**Objetivo:** analizar la distribución de las diferentes patologías que componen las Distrofias Hereditarias de la Retina (DHR), describir las características de los pacientes afectos, además de conocer la proporción de pacientes que tienen hecho un estudio genético y de ellos en cuantos éste fue negativo.

**Material y métodos:** se realizó un estudio descriptivo retrospectivo transversal de los pacientes que acudieron a la consulta de Retina del IOBA (especializada en enfermedades hereditarias) en el periodo comprendido desde 1 enero de 1999 hasta 1 de abril del 2019. Las variables recogidas fueron: género, edad de inicio de sintomatología y edad del diagnóstico de la patología, agudeza visual (AV) al diagnóstico, patrón de herencia, estudio genético en los casos en que se realizó y genes implicados. Se realizó el estudio de la distribución de los distintos tipos de DHR, analizando los datos mencionados. También se analizó la frecuencia de observación de las DHR en conjunto y por separado.

### Resultados:

Solo el 26,10% de los pacientes tenía hecho estudio genético y fue negativo en el 7,4%. De acuerdo al modo de herencia el 52,21% fue AD, el 23% AR, el 9,6% RLX y en el 15% no se pudo definir con seguridad el patrón de herencia. El 25% de los pacientes vinieron de fuera de castilla y León. No hubo una diferencia en la distribución de las DHR por sexos. La edad de inicio de sintomatología fue en las 2 primeras décadas en ACL, en las enfermedades del nervio óptico y en RJLX; se iniciaron entre la 3ª y 4ª décadas PCD y CORD y STGD-FF, y más tarde de los 40 años en el resto. Se encuentra un retraso en el diagnóstico de ADOA de 15,1 años, en la DACD de 14,2 años, en la CSNB de 11,4 años y en la PCD o CORD de 10,1 años.

**Conclusiones:** El número de pacientes con DHR y estudio genético en las consultas de oftalmología es muy bajo. Existe un retraso evidente en el diagnóstico de estas patologías. Ambos hallazgos sugieren que es necesaria la creación y potenciación de unidades de referencia para el manejo de estos pacientes.



## INTRODUCCIÓN

Las distrofias hereditarias retinianas (DHR) son un conjunto de enfermedades hereditarias causadas por mutaciones en genes que codifican proteínas esenciales para el funcionamiento y mantenimiento de las células foto receptoras de la retina<sup>1</sup>. Los defectos en estas proteínas provocan acúmulo de sustancias tóxicas y otras alteraciones que pueden llevar a la degeneración de los fotorreceptores. Estos también pueden verse afectados por alteraciones en la coriocapilar y en el epitelio pigmentario de la retina (EPR)<sup>2</sup>.

Epidemiológicamente, se sitúan dentro de las llamadas “enfermedades raras”<sup>3</sup>. En conjunto, su prevalencia se sitúa entre 1/750 y 1/5000, dependiendo de la región, el nivel de consanguineidad o la etnia<sup>1,4</sup>. Sin embargo, la mayor parte de los estudios realizados hasta la fecha han sido en regiones concretas y en poblaciones pequeñas<sup>4</sup>. En nuestro ámbito, distintos estudios europeos sitúan la prevalencia en 1/1490 (Norte de Francia) o 1/3454 (Dinamarca)<sup>5,6</sup>.

La herencia de estas patologías es habitualmente monogénica, mendeliana autosómica dominante (AD), autosómica recesiva (AR), ligada a X (LX). En raras ocasiones puede ser digénica o mitocondrial<sup>1</sup>. La mayoría de genes va unido a un tipo de herencia, salvo alguna excepción en que pueden heredarse de varias formas. Existe una gran heterogeneidad genética con solapamientos tanto en el genotipo como en el fenotipo, lo que dificulta la clasificación genética y el estudio a este nivel de las DHR<sup>7-8</sup>. El conocimiento de los genes implicados y sus posibles aplicaciones están en continua evolución. El diagnóstico genético en estas enfermedades es fundamental para conocer mejor las enfermedades, poder mejorar el consejo genético, confirmar diagnósticos dudosos y poder desarrollar estrategias preventivas o terapéuticas<sup>1,2,8,9</sup>. Sin embargo, a pesar de la utilidad y de la información que aporta el estudio genético, su realización no es tan extensa como sería deseable, ya que, aunque actualmente no existen tratamientos curativos, el conocimiento que este proporciona de la patogenia de las DHR y el desarrollo de posibles terapias en base a ello, incluidas las terapias génicas, podría beneficiar a estos individuos<sup>9</sup>.



Clínicamente las distintas DHR se pueden diferenciar entre sí en determinados aspectos, tales como la edad de presentación, la afectación visual que presentan, las alteraciones a nivel anatómico y fundoscópico, etc<sup>3</sup>. Existen incluso variaciones en individuos enfermos de la misma familia que presentan fenotipos distintos. La heterogeneidad genética o la distinta penetrancia podrían tener que ver en este hecho<sup>2,3</sup>. Un adecuado diagnóstico clínico es esencial para el manejo de estas enfermedades. Una buena historia clínica, con un estudio detallado de la genealogía del paciente acompañado de pruebas complementarias como campo visual, test de sensibilidad, test de colores, electroretinograma (ERG), angiografías, autofluorescencia, tomografía de coherencia óptica (OCT) y estudio genético siempre que se pueda<sup>1,2</sup>.

El aspecto del fondo de ojo es un elemento fundamental en el diagnóstico de las DHR. La mayoría de las DHR se incluyen dentro del grupo de Retinitis Pigmentosas (RP), que se caracterizan por el acúmulo de pigmento en diferentes patrones, consecuencia de alteraciones en el epitelio pigmentario de la retina<sup>10</sup>. Según dicho patrón de afectación retiniana nos encontramos dos grupos: retinopatías pigmentarias (el más numeroso) con acúmulo de pigmento en la periferia, y distrofias maculares, que pueden tener afectación de periferia con atrofia macular<sup>3,10</sup>. Se habla de Retinitis punctata albescens cuando los depósitos en lugar de pigmentados son blanquecinos. Por su parte la Distrofia corneoretiniana cristalina de Bietti (BCD) suele cursar con una distrofia de conos y bastones y depósitos amarillos resfringentes en la retina y la córnea.

Después de la RP, la enfermedad de Stargardt (STGD) es la segunda distrofia retiniana más frecuente, con una prevalencia de 1/8000-10000. Actualmente fundus flavimaculatus (FF) y STDG son términos que se pueden usar unidos (FF/STGD) para nombrar un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios de la retina ocasionados por mutaciones en un mismo gen, el *ATP-binding Cassette transporter gene*, subfamilia A, miembro 4 (ABCA4) localizado en el cromosoma 1p, cuyo modo de herencia es autosómico recesivo. Clásicamente se presenta entre la primera y segunda década de la vida, con una agudeza visual (AV) variable entre 20/70 y 20/200 según su grado de afectación macular, en fases iniciales en el fondo de ojo se observa una coloración bronce con o sin flecks maculares, en



la Angiofluoreseinografía (AFG) es característico el bloqueo coroideo secundario a los depósitos de lipofusina. La sospecha diagnóstica es clínica y su confirmación mediante estudio genético detectándose mutaciones generalmente en ABCA4, aunque también se ha descrito un STGD dominante por mutaciones en los genes ELOVL4 y PROM1<sup>11</sup>.

Las distrofias en patrón (DP) son anomalías genéticas del EPR que cursan con depósitos subretinianos de lipofusina y otros productos de degradación de los fotorreceptores con disposición en patrón lineal o en puntos, de ahí su nombre. Su forma de herencia es AD. Puede tener diferentes fenotipos, así como diferente sintomatología desde la ausencia de síntomas o leve disminución de la AV hasta compromiso importante de la misma, frecuentemente metamorfopsias, con leves alteraciones electrofisiológicas y a veces escotoma central por evolución a atrofia retiniana en edades avanzadas de la vida<sup>12</sup>. Entre las DP se encuentra la Distrofia Foveomacular Viteliforme del Adulto (DFMVA), aparece entre la 4ª y la 6ª décadas de la vida, en una minoría se logra identificar su asociación con mutaciones en los genes BEST1, PRPH2, IMPG1 o IMPG2. Presenta depósitos sub EPR que típicamente es redondeado amarillento, con centro pigmentado y subfoveal, lo que produce una leve disminución de la AV que puede permanecer estable, hasta que de forma secundaria se presenta atrofia y mucho más raramente neovascularización coroidéa (NVC) de la zona afectada. Es importante realizar pruebas electrofisiológicas que nos permiten hacer un diagnóstico diferencial con la distrofia macular viteliforme de Best (BVMD), encontrándose un electrooculograma (EOG) normal en la DFMVA mientras que en el Best es plano, además la lesión es de menor tamaño en la DFMVA que en el Best y la presentación de la DFMVA es posterior a la 4ª década de la vida mientras que el Best aparece en la 1ª década de la vida<sup>13</sup>. La segunda forma más frecuente de DP es la DP en alas de mariposa que presenta pigmentación macular en forma de espas que le da nombre a la enfermedad. Menos frecuentes son la DP reticular, el fundus pulverulentus o la DP que simula FF<sup>14</sup>.

La BVMD se presenta en la infancia, con una prevalencia de 1 en 16,500 a 1 en 21,000 según estudio realizado en Minesota<sup>15</sup>. Es una maculopatía típicamente bilateral, AD por afectación en el gen BEST1, lo que produce una alteración el flujo iónico de cloro en el EPR



que se traduce en depósito subretiniano de lipofuscina, típicamente amarillento que da lugar a una imagen viteliforme en área macular. En esta enfermedad el ERG de campo completo es normal, mientras que el EOG que mide el potencial de reposo del ojo registrando el índice de Arden (AR, relación entre el pico de luz y el valle de oscuridad; el valor normal es mayor o igual a 1,8) en los pacientes con BVMD es menor de lo normal (1.0-1.3). La OCT puede identificar la acumulación anómala de lipofuscina entre los fotorreceptores y el EPR<sup>15</sup>.

Las distrofias progresivas de conos (PCD, del inglés: *progressive cone dystrophies*) y las distrofias progresivas de conos y bastones (CORD, del inglés: *cone-rod dystrophies*) se caracterizan por la pérdida de conos lo que conduce a una disminución visual progresiva, aunque pueden ser entidades patológicas distintas con una variabilidad considerable en las causas genéticas y las consecuencias clínicas<sup>16</sup>. El déficit funcional se limita inicialmente al sistema fotópico, pero la mayoría acaba desarrollando evidencias de disfunción de bastones en edades más o menos avanzadas de la vida en cuyo caso se utiliza el término CORD. Este último describe aquellas enfermedades retinianas en que los pacientes, además de la afectación de conos, desarrollan afectación de bastones y consecuentemente ceguera nocturna de forma precoz en la enfermedad. Por el contrario, se consideran PCD aquellas en las que, si existe afectación de bastones, ésta sucede tarde en el proceso de la enfermedad. El 90% tienen un modo de herencia AR. Al igual que la RP es una enfermedad poligénica, los genes que con mayor frecuencia están asociados a esta entidad son el gen GUCY2D, RPGR, CRX, GUCA1A, COD2 (Xq27), RCD1 (6q25-q26), RCD2 (17p12-p13), CNGA3, CNGB3, PED6C y curiosamente también el gen causante de enfermedad de Stargardt, el ABCA4 también puede producir CORD. Tiene una prevalencia de 1/40000, se describe una afectación con inicio macular donde hay alteración de conos para en etapas posteriores afectar también los bastones, aunque se conoce el compromiso concomitante tanto de conos como de bastones. Se presenta en la 1ª-2ª décadas de la vida con disminución de la AV, fotofobia y discromatopsia, junto con evidencia electrofisiológica o psicofísica de una función de conos ausente o muy reducida, siendo frecuentes el nistagmus y el estrabismo,



asociando nictalopía en caso de CORD donde además hay alteración progresiva y grave del campo visual<sup>17</sup>.

La distrofia coroidea areolar central (CACD) es una distrofia macular de herencia AD producida por mutaciones entre otros en el gen PRPH2, aunque no se conocen todos los genes que dan lugar a esta enfermedad. Es una enfermedad caracterizada por la pérdida de la coriocapilar en un área circunscrita que afecta a la región foveal y parafoveal que, a priori, no se asocia a drusas o *flecks*, aunque existen excepciones<sup>18</sup>, si persiste preservada la retina foveal durante los primeros años se hablaría de Distrofia anular concéntrica benigna (BCAMD). Es importante conocer la CACD, por su frecuencia (se trata de una enfermedad dominante) y porque en nuestro país es más frecuente que en otras poblaciones encontrarnos con distrofias maculares producidas por mutaciones en periferina/RDS entre las que se encuentra esta enfermedad<sup>19</sup>. La edad de inicio oscila entre los 40 a 60 años con una disminución progresiva de la agudeza visual (AV).

Las Drusas Dominantes (DD) están causadas por un defecto metabólico en el EPR que produce el depósito de desechos a nivel de la membrana de Bruch, su patrón de herencia es AD con expresividad variable<sup>20</sup>. Existe un subgrupo muy peculiar que se ha denominado “drusas radiales autosómicas dominantes” que se han observado en la coroiditis familiar de Doyme, descrita por Doyme en Inglaterra<sup>21</sup> que se deben a mutaciones en el Gen EFEMP1.

La distrofia macular de Sorsby (SFD) es una enfermedad AD producida por afectación del gen inhibidor de la metaloproteinasa tipo 3 (TIMP3), que produce depósitos drusenoides entre el EPR y la membrana basal de la membrana de Bruch, con afectación de la AV, metamorfopsias, alteración del CV central y que frecuentemente se complica con NVC secundaria, se presenta entre la tercer y cuarta década de la vida<sup>22</sup>.

La ceguera nocturna congénita estacionaria (CSNB) es una enfermedad clínica y genéticamente heterogénea y con diferentes patrones de herencia, el modo de herencia autosómico recesivo se asocia a mutaciones en los genes GRM6, TRPM1, SLC24A1, GPR179, o GNAT1; mientras que la ligada a X es por mutaciones en NYX o CACNA1F. Su edad de



presentación se encuentra entre la primera a segunda década de la vida, con nictalopía y defecto en la adaptación a la oscuridad por alteración en el ciclo visual de los bastones. Se diferencia de la RP en que esta no es progresiva y oftalmoscópicamente puede tener un fondo de ojo de características normales, la AV es relativamente buena y puede asociar miopía, nistagmus y estrabismo<sup>23</sup>. Afecta a la transmisión de la señal a través de las células bipolares de la retina, lo que típicamente da un ERG negativo, en el que se conserva una onda a muy marcada con ausencia de onda b, lo que ayuda a diferenciarla de la RP pues son pacientes que refieren también nictalopía.

La atrofia óptica autosómica dominante (ADOA) es la neuropatía óptica hereditaria más frecuente, con una prevalencia de 1/30000-50000. Se conoce su asociación con la mutación en el gen OPA1. La ADOA generalmente se presenta en la infancia con pérdida visual progresiva bilateral debido a la neurodegeneración de las células ganglionares de la retina, pero se supone que los factores ambientales influyen en el inicio y el fenotipo. Cursa con discromatopsia en el eje azul amarillo y afectación del CV cecocentral<sup>24</sup>.

La Retinosquiasis Juvenil Ligada al X (LXRS) es la distrofia vítreo retiniana más frecuente en varones jóvenes con una prevalencia de 1/5000-20000. Está producida por mutaciones en el gen RS1, con un patrón de herencia ligado al X y una edad de presentación de los 5 a 10 años, tiene un fenotipo variable pero generalmente un desdoblamiento quístico de la retina a nivel de sus capas externas con afectación macular lo que producirá una alteración de la AV que varía entre 20/50 y 20/120, generalmente permanece estable aunque puede evolucionar hacia la atrofia por ruptura de los quistes, membranas neovasculares subyacentes y poco frecuente el desprendimiento de retina<sup>25</sup>.

El albinismo es una enfermedad por error congénito del metabolismo de los aminoácidos que afecta a la producción de melanina en la que se observa disminución de visión, iris translúcido, nistagmus congénito, miopía y/o astigmatismo, fotofobia e hipopigmentación de fondo. Existen Albinismos que sólo afectan a la melanina de la piel, pero, como su nombre indica el Albinismo Óculo Cutáneo (OCA) afecta también a la melanina en piel. La ausencia o reducción importante de la melanina en las estructuras pigmentadas de globo



ocular producen la típica transiluminación del iris, hipopigmentación del fondo de ojo y también aparece la característica hipoplasia foveal, aunque en diferente grado según sea el caso. Esto último producirá un déficit visual permanente, nistagmus, fotofobia y estrabismo. Se produce por alteración en la síntesis de melanina por mutaciones en los genes TYR, OCA2, TYRP 1 y SLC45A2 con presentación generalmente antes de los 5 años de vida, su patrón de herencia es autosómico recesivo con una prevalencia de 1/20000<sup>26</sup>.

La Amaurosis Congénita de Leber (ACL) es una distrofia retiniana poco frecuente con una prevalencia de 1/33000-50000, a tomado gran protagonismo en la última década gracias a la investigación y aprobación de su tratamiento en pacientes con mutaciones en el gen RP65, tiene una alta heterogeneidad y distintos patrones de herencia, a su modo recesivo se asocian mutaciones en los genes: GUCY2, NMNAT1, RPE65, CRX, AIPL1, RPGRIP1, RD3, CRB1, LRAT, SPATA7, LCA5, RDH12, CEP290, KCNJ13, IMPDH1, GDF6, CABP4, CCT2, CLUAP1, DTHD1, IFT140, IQCB1, PRPH2 y TULP1, y al dominante mutaciones en los genes: CRX, IMPDH1, OTX2. La ACL es una degeneración retiniana de bastones similar a la RP, con la diferencia de que la ACL se manifiesta desde el primer año de vida con una afectación grave de la AV por un rápido deterioro de los fotorreceptores conduciendo a la ceguera en la 1ª o 2ª décadas de la vida<sup>27</sup>.

La acromatopsia congénita o monocromatismo de bastones (ACHM) es una enfermedad no progresiva en la que existen pocos conos en la retina, que además son anómalos. Esto produce una pérdida de visión que no progresa en el tiempo asociada a miopía, nistagmus pendular y fondo de ojo (FO) normal o con cambios mínimos. Es la enfermedad hereditaria de conos más frecuente (1/30.000 nacimientos), pero no se diagnostica correctamente por desconocimiento. Su modo de herencia es AR y la enfermedad es genéticamente heterogénea. Como su nombre indica, cursa con ceguera a colores y fotofobia. Se debe fundamentalmente a mutaciones en los genes CNG1, 2 & 3, CNGA3, CNGB3 y CNAT2.

La Vitreoretinopatía exucativa familiar (EVR) es una enfermedad AD que se caracteriza por el desarrollo incompleto de la vasculatura retiniana en el borde temporal y su presentación clínica varía considerablemente incluso dentro de los miembros de la misma familia.



Por último, la Coroideremia (CHM) es una distrofia retiniana ligada al X, causada por mutación en el gen CHM, que codifica la proteína REP1 lo que conduce inicialmente a un daño estructural con atrofia de la coroides y secundariamente de la retina, y con una progresión concéntrica de la lesión que en etapas tardías dejara solo pequeños remanentes centrales de retina sana<sup>18</sup>. Tiene una prevalencia 1/50000 y se presenta en la primer a segunda década de la vida, inicialmente con nictalopia pero con evolución hacia la afectación del campo visual de forma concéntrica<sup>28</sup>.

## **JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO**

Es interesante hacer un estudio descriptivo de los pacientes con enfermedades hereditarias de la retina y la coroides de una Unidad de Referencia para poder saber qué tipo de patologías predominan en nuestra población, cuántos pacientes tienen estudio genético, y de los que no lo tienen evaluar cuántos serían susceptibles de ser estudiados genéticamente. También permitirá evaluar cuáles de ellos podrían recibir una terapia génica aprobada o cuáles podrían ser incluidos en ensayos clínicos en marcha.



## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El porcentaje de población que padece enfermedades hereditarias de la retina y que es susceptible de recibir una terapia génica o de participar en un ensayo clínico en que se precise tener hecho el diagnóstico genético es bajo en nuestro medio, debido por una parte a que muchos desconocen la(s) mutación(es) genética(s) que portan, y por otra, a que no se encuentran dentro de los grupos de edad susceptibles de mejorar con terapia génica, ya que normalmente se precisa tener un resto de retina viable.

### **Objetivo principal**

Describir los datos de los estudios genéticos de los pacientes con enfermedades hereditarias de la retina en una unidad de referencia, desde 1 de enero de 1999 hasta 1 de abril del 2019, exceptuando las RP.

### **Objetivos secundarios**

- Describir el diagnóstico clínico y el fenotipado de esa población.
- Describir los datos demográficos y clínicos de los pacientes diagnosticados de enfermedades hereditarias en esa unidad centrados en el estado visual en que se encuentran en el momento del estudio.



## MATERIAL Y MÉTODOS

### Características del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo descriptivo transversal unicéntrico que fue aprobado por el Comité Ético y por la Comisión de Investigación del IOBA (Anexo 1 y 2). Cumple los principios de la Declaración de Helsinki, la Ley Orgánica 15/99, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD) y el Real Decreto, 1720/2007 por el que se aprueba el Reglamento de Desarrollo de la LOPD, y la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.

### Metodología del estudio

Los datos se obtuvieron de las historias clínicas de los pacientes que acudieron a la unidad de DHR del IOBA de la Dra. RM Coco. Se excluyeron los pacientes con el diagnóstico de RP. Se recogieron las variables: edad, sexo, ciudad de origen del paciente, AV en la primera consulta en la unidad de DHR [ *AV transformada al logaritmo del mínimo ángulo de resolución (log MAR) utilizando un procedimiento validado*], edad de inicio de sintomatología, edad de diagnóstico, patrón de herencia y mutación en caso de presentar estudio genético.

### Análisis estadístico

Para el análisis estadístico descriptivo se distinguió el tipo de variable:

Variabes cuantitativas. Los estadísticos descriptivos que se utilizan son la media, desviación típica (DT) y los valores máximos (Max) y mínimo (Min). Estos valores se calcularon en tablas Excel.

Variabes cualitativas: se dio el número (n) y el porcentaje (%).



## RESULTADOS

La base de datos consultada incluía 518 pacientes diagnosticados de enfermedades hereditarias. De los 518 pacientes de la base de datos, para este estudio se excluyeron 193 RP. De los 325 restantes se excluyeron 53 por que el diagnóstico no estaba claro, o eran familiares no afectados de pacientes con DHR, o porque los pacientes habían sido reclasificados como enfermedad retiniana no hereditaria.

De ese total de 465 pacientes, 193 tenían RPs sindrómicas y no sindrómicas, 3 Retinitis punctata albicans y 3 BCD, por lo que 199 (42,79%) tenían una retinopatía pigmentaria con degeneración extensa de la retina. Cinco pacientes (1,07%) tenían ACL y 3 (0,64%) CHM. Por su parte, 25 pacientes del total (5,37%) tuvieron PCD y COD. Además, del total de la base de datos tienen Distrofias maculares 161 pacientes (34,62%), de entre los cuales 40 (24,84% de las distrofias maculares) tenían STGD-FF. Las enfermedades estacionarias afectaron a 28 pacientes (6,02%), las enfermedades hereditarias del nervio óptico 12 (2,58%) y 32 (6,88%) otras patologías.

Una vez eliminadas las 193 RPs y los 53 casos de diagnóstico erróneo, el análisis se centró en los 272 pacientes restantes, se presenta la distribución de frecuencias de cada patología en la tabla 1 y su distribución por sexos. Entre ellos se observa que el mayor número corresponde a pacientes diagnosticado de Stargardt y/o Fundus flavimaculatus (14,7%), seguido de la Distrofia Viteliforme del Adulto (13,2%). Con respecto a la distribución por sexo se encontró que de la población objeto de estudio hay un porcentaje similar en hombres y mujeres, aunque las enfermedades con mayor proporción de mujeres fueron la Distrofia de Sorsby (92,9%), las Drusas Dominantes (70,6%) y la Distrofia Coroidea Areolar Central (70%), y las que tuvieron mayor proporción de hombres la Retinosquísis Juvenil LX (100%), la Ceguera Nocturna Congénita Estacionaria (85,7%), la Atrofia Óptica Dominante (66,7%) y el Best (63,6%).



TABLA 1: Distribución de DHR por sexo.

PATOLOGIA	TOTAL n y %	MUJERES n y %	HOMBRES n y %
<b>RETINOPATÍAS PIGMENTARIAS</b>	<b>39 (14,33%)</b>		
PCD y CORD	25 (9,19)	14 (56)	11 (44)
ACL	5 (1,84)	2 (40)	3 (60)
BCD	3 (1,1)	1 (33,3)	2 (66,7)
RETINITIS PUNCTATA ALBECENS	3 (1,1)	1 (33,3)	2 (66,7)
CHM	3 (1,1)	1 (33,3)	2 (66,7)
<b>DISTROFIAS MACULARES</b>	<b>161 (59,19%)</b>		
STGD-FF	40 (14,7)	21 (52,5)	19 (47,5)
DFMVA	36 (13,2)	18 (50)	18 (50)
CACD	20 (7,35)	14 (70)	6 (30)
DP en alas de mariposa	19 (6,99)	11 (57,9)	8 (42,1)
DD	17 (6,65)	12 (70,6)	5 (29,4)
SFD	14 (5,15)	13 (92,9)	1 (7,14)
BVMD	11 (4,04)	4 (36,4)	7 (63,6)
BCAMD	4 (1,47)	1 (33,3)	3 (75)
<b>ENFERMEDADES ESTACIONARIAS</b>	<b>28 (10,29%)</b>		
CSNB	14 (5,15)	2 (14,3)	12 (85,7)
ALBINISMO OCULAR + ALBINISMO OCULOCUTANEO	8 (2,94)	3 (37,5)	5 (62,5)
ACHM + DISCROMATOPSIA	6 (2,21)	3 (50)	3 (50)
<b>ENFERMEDADES HEREDITARIAS DEL NERVIÓ ÓPTICO</b>	<b>12</b>		
ADOA	12 (4,41)	4 (33,3)	8 (66,7)
<b>OTRAS</b>	<b>32 (11,76)</b>		
RJLX	9 (3,31)	(0)	9 (100)
EVR	5 (1,84)	2 (40)	3 (60)
OTRAS DISTROFIAS MENOS FRECUENTES	18 (6,62)	10 (56,6)	8 (44,4)
<b>TOTAL</b>	<b>272</b>	<b>137 (50,4)</b>	<b>135 (49,6)</b>

PCD: Distrofia progresiva de conos; CORD: Distrofia de conos y bastones; ACL: Amaurosis congénita de Leber; BCD: Distrofia corneoretiniana cristalina de Bietti; CHM: Coroideremia; STGD: Enfermedad de Stargardt; FF: Fundus flavimaculatus; DFMVA: Distrofia foveomacular del adulto; CACD: Distrofia coroidea areolar central; DP: Distrofia en patrón; DD: Drusas dominantes; SFD: Distrofia pseudoinflamatoria de Sorsby; BVMD Enfermedad de Best; BCAMD: Distrofia anular concéntrica benigna; CSNB: Ceguera nocturna congénita estacionaria; ACHM: Acromatopsia congénita; ADOA: Atrofia óptica dominante; RJLX: Retinosquiasis juvenil ligada a X; EVR: Vitreoretinopatía Exudativa familiar; n: número.

En la tabla 2 se muestra la distribución de las DHR en función del origen de cada paciente. El mayor porcentaje de pacientes provienen de la comunidad de Castilla y León (75%), siendo Valladolid la ciudad con mayor representación del total de población estudiada (40%). Proviene de otras comunidades un alto porcentaje de pacientes con Stargardt + Stargardt FF (48%) y Sorsby (43%) del total de pacientes estudiados para cada una de estas patologías, la mayor representación de individuos con origen en otros países se encontró en la Distrofia de Conos / Conos y bastones (12%) de los pacientes con este diagnóstico.


**Tabla 2: Distribución de DHR por origen geográfico.**

PATOLOGIA	TOTAL n y %	VALLADOLID n y %	CASTILLA Y LEON n y %	OTRAS COMUNIDADES n y %	OTROS PAISES n y %
<b>RETINOPATÍAS PIGMENTARIAS</b>	<b>39 (14,33%)</b>				
PCD o CORD	25 (9,19)	8 (32)	12 (48)	10 (40)	3 (12)
ACL	5(1,84)	1 (20)	4 (80)	1 (20)	0
BCD	3 (1,1)	3 (100)	3 (100)	0	0
RETINITIS PUNCTATA ALBECENS	3 (1,1)	1 (33)	3 (100)	0	0
CHM	3 (1,1)	0	3 (100)	0	0
<b>DISTROFIAS MACULARES</b>	<b>161 (59,19%)</b>				
STGD-FF	40 (14,7)	13 (33)	20 (50)	19 (48)	1 (2,5)
DFMVA	36 (13,2)	22 (61)	35 (97)	1 (3)	0
CACD	20 (7,35)	4 (20)	12 (60)	8 (40)	0
DP en alas de mariposa	19 (6,99)	9 (47)	17 (89)	2 (11)	0
DD	17 (6,65)	9 (53)	15 (88)	2 (12)	0
SFD	14 (5,15)	5 (36)	8 (57)	6 (43)	0
BVMD	11 (4,04)	3 (27)	7 (64)	4 (36)	0
BCAMD	4 (1,47)	2 (50)	4 (100)	0	0
<b>ENFERMEDADES ESTACIONARIAS</b>	<b>28 (10,29%)</b>				
CSNB	14 (5,15)	3 (21)	11 (79)	3 (21)	0
ALBINISMO OCULAR + ALBINISMO OCULOCUTANEO	8 (2,94)	5 (63)	8 (100)	0	0
ACHM + DISCROMATOPSIA	6 (2,21)	1 (17)	6 (100)	0	0
<b>ENFERMEDADES HEREDITARIAS DEL NERVIÓ ÓPTICO</b>	<b>12</b>				
ADOA	12 (4,41)	5 (42)	12 (100)	0	0
<b>OTRAS</b>	<b>32 (11,76)</b>				
RJLX	9 (3,31)	6 (67)	7 (78)	2 (22)	0
EVR	5 (1,84)	1 (20)	5 (100)	0	0
OTRAS DISTROFIAS MENOS FRECUENTES	18 (6,62)	9 (50)	12 (67)	6 (33)	0
<b>TOTAL POBLACION ESTUDIADA</b>	<b>272</b>	<b>110 (40)</b>	<b>204 (75)</b>	<b>64 (24)</b>	<b>4 (1,5)</b>

PCD: Distrofia progresiva de conos; CORD: Distrofia de conos y bastones; ACL: Amaurosis congénita de Leber; BCD: Distrofia corneoretiniana cristalina de Bietti; CHM: Coroideremia; STGD: Enfermedad de Stargardt; FF: Fundus flavimaculatus; DFMVA: Distrofia foveomacular del adulto; CACD: Distrofia coroidea areolar central; DP: Distrofia en patrón; DD: Drusas dominantes; SFD: Distrofia pseudoinflamatoria de Sorsby; BVMD Enfermedad de Best; BCAMD: Distrofia anular concéntrica benigna; CSNB: Ceguera nocturna congénita estacionaria; ACHM: Acromatopsia congénita; ADOA: Atrofia óptica dominante; RJLX: Retinosquiasis juvenil ligada a X; EVR: Vitreoretinopatía Exudativa familiar; n: número



En la tabla 3 se presenta la edad media de inicio de sintomatología en cada patología. Se señalan en azul las de inicio en las 2 primeras décadas de la vida, en rojo las de inicio entre la 3ª y la 4ª décadas, y en negro las de inicio después de los 40 años. De forma general se observaron desviaciones estándar amplias dado el amplio rango observado, a excepción de la Amaurosis Congénita de Leber y las Drusas Dominantes.

**Tabla 3. Edad de inicio de sintomatología en cada patología.**

PATOLOGIA	TOTAL n y %	EDAD	D.S	MIN	MAX
<b>RETINOPATÍAS PIGMENTARIAS</b>	<b>39 (14,33%)</b>				
PCD o CORD	25 (9,19)	27,0	18,3	4	58
ACL	5(1,84)	2,0	1	1	3
BCD	3 (1,1)	45,7	12,1	33	57
RETINITIS PUNCTATA ALBECENS	3 (1,1)	37	27,6	11	66
CHM	3 (1,1)	58,0	22,3	33	76
<b>DISTROFIAS MACULARES</b>	<b>161 (59,19%)</b>				
STGD-FF	40 (14,7)	24,1	13,9	5	50
DFMVA	36 (13,2)	60,1	12,4	26	81
CACD	20 (7,35)	42,0	14,1	15	75
DP en alas de mariposa	19 (6,99)	55,3	14,8	23	84
DD	17 (6,65)	49,3	5	42	58
SFD	14 (5,15)	48,1	7,5	31	61
BVMD	11 (4,04)	30,5	17,8	3	51
BCAMD	4 (1,47)	57,0	16	35	73
<b>ENFERMEDADES ESTACIONARIAS</b>	<b>28 (10,29%)</b>				
CSNB	14 (5,15)	7,5	12,1	0	48
ALBINISMO OCULAR + ALBINISMO OCULOCUTANEO	8 (2,94)	6,3	8,1	0	24
ACHM + DISCROMATOPSIA	6 (2,21)	10,7	15,3	0	41
<b>ENFERMEDADES HEREDITARIAS DEL NERVIÓ ÓPTICO</b>	<b>12</b>				
ADOA	12 (4,41)	17,2	15,1	3	58
<b>OTRAS</b>	<b>32 (11,76)</b>				
RJLX	9 (3,31)	13,8	12,6	3	45
EVR	5 (1,84)	44,0	23,2	21	75
<b>OTRAS DISTROFIAS MENOS FRECUENTES</b>	<b>18 (6,62)</b>	<b>30,9</b>	<b>18,8</b>	<b>0</b>	<b>59</b>

PCD: Distrofia progresiva de conos; CORD: Distrofia de conos y bastones; ACL: Amaurosis congénita de Leber; BCD: Distrofia corneoretiniana cristalina de Bietti; CHM: Coroideremia; STGD: Enfermedad de Stargardt; FF: Fundus flavimaculatus; DFMVA: Distrofia



foveomacular del adulto; CACD: Distrofia coroidea areolar central; DP: Distrofia en patrón; DD: Drusas dominantes; SFD: Distrofia pseudoinflamatoria de Sorsby; BVMD Enfermedad de Best; BCAMD: Distrofia anular concéntrica benigna; CSNB: Ceguera nocturna congénita estacionaria; ACHM: Acromatopsia congénita; ADOA: Atrofia óptica dominante; RLX: Retinosquiasis juvenil ligada a X; EVR: Vitreorretinopatía Exudativa familiar; n: número; D.S: Desviación estándar del promedio de la edad; MIN: Edad mínima de inicio de la sintomatología; MAX: Edad máxima de inicio de la sintomatología.

En la tabla 4 se presenta la edad de diagnóstico. Se señalan en azul las de diagnóstico en las 2 primeras décadas de la vida, en rojo entre la 3<sup>o</sup> y la 4<sup>o</sup> décadas, y en negro las diagnosticadas después de los 40 años. Si se compara el inicio de sintomatología con la edad de diagnóstico, se encuentra un retraso importante en el diagnóstico de la Atrofia Óptica Dominante de 15,1 años, en la Distrofia Coroidea Areolar central de 14,2 años, en la Ceguera Nocturna Congénita Estacionaria de 11,4 años y en la Distrofia de Conos / Conos y Bastones de 10,1 años. Las DHR con diagnóstico más precoz a partir del inicio de los síntomas fueron las Drusas Dominantes, la Distrofia Anular Concéntrica Benigna y la Retinitis Punctata Albicans.

**Tabla 4. Edad de diagnóstico en cada patología.**

PATOLOGIA	TOTAL N y %	EDAD	D. EST	MIN	MAX
<b>RETINOPATÍAS PIGMENTARIAS</b>	<b>39 (14,33%)</b>				
PCD o CORD	25 (9,19)	37,1	19,1	4	80
ACL	5(1,84)	4	3,5	1	9
BCD	3 (1,1)	48	9,5	39	58
<b>RETINITIS PUNCTATA ALBECENS</b>	<b>3 (1,1)</b>	<b>38,3</b>	<b>29,7</b>	<b>11</b>	<b>70</b>
CHM	3 (1,1)	65,7	11,7	53	76
<b>DISTROFIAS MACULARES</b>	<b>161 (59,19%)</b>				
STGD-FF	40 (14,7)	28,1	15,3	5	59
DFMVA	36 (13,2)	62,3	11,5	31	85
CACD	20 (7,35)	56,2	16,5	25	82
DP en alas de mariposa	19 (6,99)	58,2	14,8	23	84
DD	17 (6,65)	50,6	5,2	42	58
SFD	14 (5,15)	55,7	12,5	42	87
BVMD	11 (4,04)	38,5	20,4	4	67
BCAMD	4 (1,47)	58,3	15,8	37	75
<b>ENFERMEDADES ESTACIONARIAS</b>	<b>28 (10,29%)</b>				
CSNB	14 (5,15)	18,9	18,1	2	59
ALBINISMO OCULAR + ALBINISMO OCULOCUTANEO	8 (2,94)	9	8,4	0	24



ACHM + DISCROMATOPSIA	6 (2,21)	16,3	18,9	0	41
<b>ENFERMEDADES HEREDITARIAS DEL NERVIÓ ÓPTICO</b>	12				
ADOA	12 (4,41)	32,3	19,7	8	67
<b>OTRAS</b>	<b>32 (11,76)</b>				
RJLX	9 (3,31)	20,6	19,6	4	55
EVR	5 (1,84)	49,6	19,7	23	75
<b>OTRAS DISTROFIAS MESNOS FRECUENTES</b>	<b>18 (6,62)</b>	<b>37,2</b>	<b>20,4</b>	<b>0</b>	<b>70</b>

PCD: Distrofia progresiva de conos; CORD: Distrofia de conos y bastones; ACL: Amaurosis congénita de Leber; BCD: Distrofia corneoretiniana cristalina de Bietti; CHM: Coroideremia; STGD: Enfermedad de Stargardt; FF: Fundus flavimaculatus; DFMVA: Distrofia foveomacular del adulto; CACD: Distrofia coroidea areolar central; DP: Distrofia en patrón; DD: Drusas dominantes; SFD: Distrofia pseudoinflamatoria de Sorsby; BVMD Enfermedad de Best; BCAMD: Distrofia anular concéntrica benigna; CSNB: Ceguera nocturna congénita estacionaria; ACHM: Acromatopsia congénita; ADOA: Atrofia óptica dominante; RJLX: Retinosquiasis juvenil ligada a X; EVR: Vitreoretinopatía Exudativa familiar; n: número; D.EST: Desviación estándar del promedio de la edad; MIN: Edad mínima de diagnóstico; MAX: Edad máxima de diagnóstico.

En la tabla 5 se presenta la AV media y su desviación estándar en cada DHR, en relación a la edad en que se tomó la visión, la cual corresponde a la primera consulta en IOBA. De forma general no se observan diferencias de AV entre ojos.

**Tabla 5. Agudeza visual (LOG MAR) en cada patología en su primera valoración en IOBA.**

PATOLOGIA	EDAD	AV OD (MEDIA+/-D.S)	AV OD (MEDIA+/-D.S)	MAX OD/OI	MIN OD/OI
<b>RETINOPATÍAS PIGMENTARIAS</b>					
PCD o CORD	36,4	0,7 +/- 0,6	0,8 +/- 0,6	0,1/0,1	2,3/2,3
ACL	11,8	0,4 +/- 0,5	0,5 +/- 0,6	-0,2/-0,2	0,7/1,0
BCD	48,0	0,0 +/- 0,1	0,0 +/- 0,1	-0,1/-0,1	0,2/0,1
RETINITIS PUNCTATA ALBECENS	38,3	0,1 +/- 0,1	0,4 +/- 0,5	0,0/0,1	0,2/1,0
COROIDEREMIA	65,7	0,4 +/- 0,2	0,6 +/- 0,4	0,3/0,3	0,6/1,0
<b>DISTROFIAS MACULARES</b>					
STGD-FF	31,3	0,6 +/- 0,4	0,5 +/- 0,4	0,0/0,0	1,3/1,7
DFMVA	61,7	0,1 +/- 0,2	0,2 +/- 0,3	-0,1/-0,1	1,3/1,2
CACD	56,2	0,6 +/- 0,5	0,5 +/- 0,6	0,0/0,0	1,6/2,3
DP en alas de mariposa	57,8	0,1 +/- 0,2	0,2 +/- 0,4	-0,1/-0,1	0,7/1,3
DD	49,4	0,0 +/- 0,1	0,0 +/- 0,1	-0,2/-0,2	0,4/0,3
SFD	55,0	0,5 +/- 0,8	0,5 +/- 0,7	-0,1/-0,2	2,3/2,3
BVMD	40,5	0,4 +/- 0,4	0,5 +/- 0,4	0,0/0,0	1,3/1,3
BCAMD	58,3	0,5 +/- 0,5	0,2 +/- 0,4	0,1/0,0	1,0/0,8
<b>ENFERMEDADES ESTACIONARIAS</b>					
CSNB	18,9	0,4 +/- 0,3	0,4 +/- 0,3	-0,1/-0,1	1,0/0,8
ALBINISMO OCULAR + ALBINISMO OCULOCUTANEO	9,3	0,4 +/- 0,3	0,4 +/- 0,3	-0,1/-0,1	0,8/1,0
ACHM + DISCROMATOPSIA	16,3	0,3 +/- 0,6	0,3 +/- 0,6	-0,2/-0,2	1,3/1,3



ENFERMEDADES HEREDITARIAS DEL NERVIÓ OPTICO					
ADOA	32,3	0,5 +/- 0,2	0,5 +/- 0,2	0,2/0,2	1,0/0,9
<b>OTRAS</b>					
RJLX	20,6	0,3 +/- 0,3	0,5 +/- 0,7	-0,1/0,0	0,8/2,3
EVR	49,6	0,6 +/- 0,5	0,6 +/- 1,0	0,0/0,0	1,3/2,3
OTRAS DISTROFIAS MENOS FRECUENTES	39,0	0,3 +/- 0,3	0,5 +/- 0,6	0,0/0,0	1,0/2,3

PCD: Distrofia progresiva de conos; CORD: Distrofia de conos y bastones; ACL: Amaurosis congénita de Leber; BCD: Distrofia corneoretiniana cristalina de Bietti; CHM: Coroideremia; STGD: Enfermedad de Stargardt; FF: Fundus flavimaculatus; DFMVA: Distrofia foveomacular del adulto; CACD: Distrofia coroidea areolar central; DP: Distrofia en patrón; DD: Drusas dominantes; SFD: Distrofia pseudoinflamatoria de Sorsby; BVMD Enfermedad de Best; BCAMD: Distrofia anular concéntrica benigna; CSNB: Ceguera nocturna congénita estacionaria; ACHM: Acromatopsia congénita; ADOA: Atrofia óptica dominante; RJLX: Retinosquiasis juvenil ligada a X; EVR: Vitreoretinopatía Exudativa familiar; AV OD (MEDIA+/- D.S): Agudeza visual Media ojo Derecho mas o menos su Desviación Estándar; AV OI (MEDIA+/- D.S): Agudeza visual Media ojo Izquierdo mas o menos su Desviación Estándar; MIN OD/OI: Promedio de agudeza visual mínima del ojo Derecho e Izquierdo; MAX OD/OI: Promedio de agudeza visual máxima del ojo Derecho e Izquierdo.

La tabla 6 muestra el número de pacientes a quienes se realizó diagnóstico genético y las mutaciones encontradas en cada DHR, del total de los pacientes (n=272). Solo 71 (26,10%) tenían estudio genético. Los pacientes con Stargardt y/o FF (n40) fueron los que más lo tenían hecho (n=20; 50%) , encontrándose mutación en el Gen ABCA4 en 19 (95%) de los casos aunque en un paciente el estudio fue negativo para ABCA4. Entre los pacientes con diagnóstico genético (n71) llama la atención el porcentaje de estudios negativos (n=20; 28,16%) , con una mayor proporción de estudios negativos en Distrofia Coroidea Areolar Central (n=4;5,63%) y en el Sorsby's (n=4; 5,63%).

Tabla 6. Pacientes con diagnóstico genético y mutaciones encontradas en cada DHR.

PATOLOGIA	N	Nº DX	A B C A 4	P R O M 1	P H R 2	C D H R 1	B B S 1	R D S	B R A F	M - N D 1	C A C N A F 1	C A B P 4	O P A 1	B E S T 1	R Y R	T P R 1 4 3	G C 2	O N B	C R B 1	R E P 1	R P E 6 5	(-)
<b>RET. PIG</b>																						
PCD y CORD	25	6	1	1	1	1	1															1
ACL	5	4																	2		1	1
BCD	3	0																				
RPA	3	0																				
CHM	3	2																		2		
<b>D. M</b>																						
STGD + FF	40	20	19																			1





**Tabla 7. Distribución del Patrón de Herencia en cada patología.**

<b>PATOLOGIA</b>	<b>Total n</b>	<b>AD n y %</b>	<b>AR n y%</b>	<b>RLX n y %</b>	<b>NO FILIADO n y%</b>
<b>RETINOPATÍAS PIGMENTARIAS</b>					
PCD Y CORD	25	2 (8)	12 (48)	0	11 (44)
ACL	5	0	5 (100)	0	0
BCD	3	0	0	0	3 (100)
RETINITIS PUNCTATA ALBECENS	3	0	0	0	3 (100)
CHM	3	0	0	3 (100)	0
<b>DISTROFIAS MACULARES</b>					
STGD-FF	40	0	40 (100)	0	0
DFMVA	36	36 (100)	0	0	0
CACD	20	20 (100)	0	0	0
DP en alas de mariposa	19	19 (100)	0	0	0
DD	17	17 (100)	0	0	0
SFD	14	14 (100)	0	0	0
BVMD	11	11 (100)	0	0	0
BCAMD	4	4 (100)	0	0	0
<b>ENFERMEDADES ESTACIONARIAS</b>					
CSNB	14	0	0	9 (64)	5 (35,7)
ALBINISMO OCULAR + ALBINISMO OCULOCUTANEO	8	0	2 (25)	2 (25)	4 (50)
ACHM + DISCROMATOPSIA	6	0	3 (50)	3 (50)	0
<b>ENFERMEDADES HEREDITARIAS DEL NERVIÓ ÓPTICO</b>					
ADOA	12	12 (100)	0	0	0
<b>OTRAS</b>					
RJLX	9	0	0	9 (100)	0
EVR	5	5 (100)	0	0	0
OTRAS DISTROFIAS MENOS FRECUENTES	18	2 (11,11)	0	0	16 (88,9)
<b>TOTAL POBLACION ESTUDIADA</b>	<b>272</b>	<b>142 (52,21)</b>	<b>62 (23)</b>	<b>26 (9,6)</b>	<b>42 (15,4)</b>

PCD: Distrofia progresiva de conos; CORD: Distrofia de conos y bastones; ACL: Amaurosis congénita de Leber; BCD: Distrofia corneoretiniana cristalina de Bietti; CHM: Coroideremia; STGD: Enfermedad de Stargardt; FF: Fundus flavimaculatus; DFMVA: Distrofia foveomacular del adulto; CACD: Distrofia coroidea areolar central; DP: Distrofia en patrón; DD: Drusas dominantes; SFD: Distrofia pseudoinflamatoria de Sorsby; BVMD Enfermedad de Best; BCAMD: Distrofia anular concéntrica benigna; CSNB: Ceguera nocturna congénita estacionaria; ACHM: Acromatopsia congénita; ADOA: Atrofia óptica dominante; RJLX: Retinosquiasis juvenil ligada a X; EVR: Vitreoretinopatía Exudativa familiar; AD: Autosómico dominante; AR: Autosómico recesivo; RLX: Recesivo ligado a X; n: Número.



## DISCUSIÓN

Las DHR son enfermedades poco frecuentes, actualmente se dispone de muy pocos estudios que nos informen sobre cuáles son las que se ven más frecuentemente en las consultas de oftalmología en nuestro medio. Además, la mayor parte de estudios en DHRs en España han sido hechos por genetistas en colaboración con oftalmólogos que siempre tienen estudiados a todos sus enfermos, pero apenas hay estudios hechos desde el punto de vista de la consulta del oftalmólogo, donde parece que el número de pacientes con estudio genético realizado es pequeño.

En un estudio realizado en una Unidad de referencia en el sur de Francia durante un periodo de 21 años y publicado en el año 2012, estudiaron un total de 2141 pacientes con enfermedades hereditarias, de ellos 1957 tenían enfermedades hereditarias de la retina. El 57,8% fueron RPs, un 8% fueron PCD o CORD y un 5% de ACL. Además, encontraron 398 casos (20%) de distrofias maculares de los que el 30% tenía enfermedad de Stargardt y el 11% tenía la enfermedad de Best<sup>3</sup>. El resto tenía enfermedades hereditarias del nervio óptico (la más frecuente fue la ADOA con un 50%) y el resto fueron otras patologías menos frecuentes. En comparación con nuestro estudio encontramos similitud en que la DHR con mayor prevalencia después de la RP es el Stargardt y Stargardt FF con 14,7%, seguido de la Distrofia Viteliforme del Adulto 13,2%, y la prevalencia de Distrofia de Conos y Conos y bastones es similar en nuestro estudio con 9,19%. En el presente estudio, el 42,79% tenían una retinopatía pigmentaria, un 1,07% tenían ACL, un 0,64% CHM y el 5,37% tuvieron PCD y CORD. Estos porcentajes son inferiores al estudio francés. Por su parte, el 34,62% fueron distrofias maculares, porcentaje mayor que en Francia, de entre las cuales la más frecuente fue también STGD-FF. No obstante en el estudio francés la segunda enfermedad macular más frecuente fue el Best pero en nuestro estudio fueron más frecuentes las Distrofias en patrón en sus dos variedades más prevalentes, así como la distrofia coroidea areolar central. Esta última se ha publicado que es más frecuente en población española<sup>29</sup>. Respecto a las enfermedades estacionarias afectaron un porcentaje similar en ambos estudios. Por último, también encontramos que la enfermedad hereditaria



del nervio óptico más frecuente fue la ADOA, aunque en nuestro estudio no encontramos ninguna otra.

Con respecto a la edad de presentación de las DHR mostradas en la literatura difieren a las encontradas en los pacientes de este estudio. En la revisión bibliográfica se encontraron las siguientes décadas de presentación; en la primera y segunda década: Stargardt, Best, Distrofia de Conos y Bastones, Atrofia Óptica Dominante, Retinosquisis Juvenil Ligada a X y Coroideremia<sup>11,12,16,17,18,25,26,28</sup>. Las no mencionadas tienen una edad de presentación similar a las encontradas en el presente estudio. Estas diferencias podrían deberse a que el paciente acude tarde a la consulta o a la falta de conocimiento de los oftalmólogos generales sobre patologías raras. Además, en nuestro estudio puede existir un sesgo ya que esta información se obtiene del interrogatorio que se realiza al paciente durante la consulta de oftalmología y realmente los síntomas pueden haber iniciado unos años antes de lo referido por los pacientes. También podría ser que la edad de inicio de sintomatología tardía en nuestro estudio sea debido a un número de pacientes reducido, con unas edades de inicio de sintomatología mínimas y máximas extremas, con una desviación estándar amplia lo cual modifica el promedio de su edad de presentación un poco mayor en comparación a lo descrito a la literatura.

Una de las variables analizadas en este estudio fue la agudeza visual en el momento de la consulta, este parámetro no se encuentra descrito exactamente en la bibliografía publicada hasta el momento. Ya que los pocos valores encontrados son muy variables entre sí y no se puede correlacionar con nuestros resultados. En nuestro estudio se observó una AV similar entre ojos, lo que es esperable dado que se trata de enfermedades generalmente bilaterales y simétricas.

Con respecto a la edad de diagnóstico para cada patología y a la relación del tiempo transcurrido desde el inicio de la sintomatología y el momento del diagnóstico, no hay estudios que aporten este dato, aunque los datos de *Survey of the delay in diagnosis for 8 rare diseases in Europe (EURORDISCARE2)* confirman que generalmente se produce este retraso en general en el diagnóstico de las enfermedades raras ([https://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact\\_Sheet\\_Eurordiscare2.pdf](https://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact_Sheet_Eurordiscare2.pdf),



último acceso el 11-7-19), por lo que se han creado las *European Reference Networks (ERN)* para centralizar el conocimiento de estas patologías en determinadas unidades de referencia de los países miembros de la Unión Europea. En nuestro estudio se observó de forma general un retraso en el diagnóstico que puede deberse a que algunas DHR como la Ceguera nocturna congénita estacionaria inicialmente pueden tener buena AV y cambios estructurales mínimos<sup>24</sup> y además la edad de presentación es en la infancia, lo que dificulta el diagnóstico pues los niños que nunca vieron bien no suelen referir sintomatología. También puede deberse a que de cara al diagnóstico definitivo de la DHR se deben realizar varias valoraciones, pruebas electrofisiológicas y de imagen, y consultar al personal idóneo con formación en enfermedades hereditarias de la retina<sup>11-29</sup>, lo cual puede prolongar el tiempo en el que se hace el diagnóstico. Otra de las causas en el retraso al Diagnóstico adecuado y tal vez una de las más frecuentes es el diagnóstico equivocado, algunas de las DHR pueden tener un fondo de ojo normal, cambios mínimos, o cambios maculares que inicialmente fueron interpretados como cambios asociados a enfermedades no hereditarias, como es en el caso de las distrofias maculares las cuales fueron confundidas con frecuencia con Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE)<sup>11-15,18-22</sup>.

El porcentaje de pacientes con el diagnóstico genético en las consultas de oftalmología fue muy bajo en nuestra población, incluso en el caso más favorable, en la enfermedad de Stargardt, el número de pacientes con el diagnóstico genético confirmado no superó el 50%. Por el contrario, cuando se ven estudios hechos por genetistas se observa que, con las nuevas técnicas de secuenciación masiva, sólo quedan 1-2 familias o pacientes por diagnosticar de entre varios cientos<sup>34</sup>. De los pacientes con diagnóstico genético en nuestro estudio 28,16% fueron negativos lo que se puede explicar porque muchos de dichos estudios fueron realizados antes del año 2013 con técnicas diagnósticas antiguas. Actualmente las técnicas diagnósticas han mejorado con la secuenciación masiva y estos pacientes deberían ser reevaluados<sup>30</sup>.

Para cada patología los patrones de herencia encontrados se corresponden con los descritos en la literatura para cada enfermedad. En la Distrofia de conos y bastones y en el *Sorsby's* encontramos un número elevado de pacientes con patrón de herencia poco claro



que se puede corresponder con que el diagnóstico sea dudoso, en estos casos si no se dispone de estudio genético es difícil Diferenciar entre Drusas Dominantes y Sorsby, y en estos pacientes el diagnóstico genético fue negativo en un número muy elevado de pacientes. Además si la edad al diagnóstico es muy tardía, estas enfermedades se pueden confundir con DMAE.

### **Limitaciones del estudio**

La muestra de cada patología en este estudio es pequeña. Sin embargo, hay que tener en cuenta que se trata de enfermedades raras, y en este contexto la n estudiada es significativa como para destacar hallazgos relevantes.



## CONCLUSIONES

1. Sólo el 26,10% de los pacientes tienen el diagnóstico genético hecho. Los pacientes con estudio genético negativo 7,4% y los que no tienen 73,9% necesitarían evaluación o reevaluación con un estudio genético que utilice las nuevas técnicas de secuenciación masiva. Por tanto, se han identificado pocos pacientes susceptibles de recibir terapias individualizadas. Además, el diagnóstico genético ayudaría en casos de dudas diagnósticas o sobre el patrón de herencia en los diagnósticos dudosos que hubo que excluir del estudio.
2. El 52% (n=142) del total de la muestra tiene un patrón de herencia AD ya que, en el grupo más numeroso, que es el de distrofias maculares, son todas dominantes menos el STGD que es AR en el 100%. Todas las ACL tienen herencia AR, y todas las RJLX (n=9) y las CHM (n=3) tienen un patrón RLX. Las retinopatías pigmentarias y las enfermedades estacionarias presentan una alta heterogeneidad en sus modos de herencia.
3. No hay diferencias en la distribución entre hombres y mujeres con DHR (50,4% vs 49,6% respectivamente) en el total de la muestra, pero sí que lo son en determinadas patologías (fundamentalmente la exclusiva afectación de varones en las enfermedades recesivas ligadas a X)
4. La más frecuente de las DHR en nuestro estudio, una vez excluida la RP, fue el STGD y STGD-FF (n=40; 14,7%).
5. El 25% de la población en el estudio es de fuera de Castilla y León, confirmando que la consulta de DHR del IOBA es una unidad referencial.
6. Como cabía esperar, la edad de inicio de sintomatología de las patologías estudiadas fue en las 2 primeras décadas en ACL, en las enfermedades del nervio óptico y en RJLX. Se iniciaron entre la 3ª y 4ª décadas PCD y CORD, así como STGD-FF; y se iniciaron más tarde de los 40 años en el resto.
7. Se encuentra un retraso en el diagnóstico de ADOA de 15,1 años, en la DACD de 14,2 años, en la CSNB de 11,4 años y en la PCD o CORD de 10,1 años. Se presume será beneficioso promover la formación de unidades de referencia.



8. No hay diferencias en la AV entre los dos ojos en las patologías estudiadas, como se espera en enfermedades bilaterales y simétricas.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Chizzolini M, Galan A, Milan E, Sebastiani A, Costagliola C, Parmeggiani F. Good epidemiologic practice in retinitis pigmentosa: from phenotyping to biobanking. *Curr Genomics*. 2011;12:260-6.
2. Muñoz-Cuellar JC, RM. Clinical Characterization and Frequency of Observation Of Hereditary Retinal Diseases: Multicentric Study in Panama in 2012-2013. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2016;4:618-30.
3. Bocquet B, Lacroux A, Surget MO, Baudoin C, Marquette V, Manes G, et al. Relative frequencies of inherited retinal dystrophies and optic neuropathies in Southern France: assessment of 21-year data management. *Ophthalmic Epidemiol*. 2013;20:13-25.
4. Na KH, Kim HJ, Kim KH, Han S, Kim P, Hann HJ, et al. Prevalence, Age at Diagnosis, Mortality, and Cause of Death in Retinitis Pigmentosa in Korea-A Nationwide Population-based Study. *Am J Ophthalmol*. 2017;176:157-65.
5. Puech B, Kostrubiec B, Hache JC, Francois P. [Epidemiology and prevalence of hereditary retinal dystrophies in the Northern France]. *J Fr Ophtalmol*. 1991;14:153-64.
6. Bertelsen M, Jensen H, Bregnhøj JF, Rosenberg T. Prevalence of generalized retinal dystrophy in Denmark. *Ophthalmic Epidemiol*. 2014;21:217-23.
7. Nangia V, Jonas JB, Khare A, Sinha A. Prevalence of retinitis pigmentosa in India: the Central India Eye and Medical Study. *Acta Ophthalmol*. 2012;90:e649-50.
8. Verbakel SK, van Huet RAC, Boon CJF, den Hollander AI, Collin RWJ, Klaver CCW, et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res*. 2018 66:157-86.
9. Prokofyeva E, Wilke R, Lotz G, Troeger E, Strasser T, Zrenner E. An epidemiological approach for the estimation of disease onset in Central Europe in central and peripheral monogenic retinal dystrophies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247:885-94.



10. Hamel CP. Gene discovery and prevalence in inherited retinal dystrophies. *C R Biol.* 2014;337:160-6.
11. Abalem M, Omari A, Schlegel D, Khan N, Jayasundera T. Macular hyperpigmentary changes in ABCA4-Stargardt disease. *International Journal of Retina and Vitreous.* 2019;5:9.
12. Orozco G, Castellanos P, Hernández Salazar. Distrofias del epitelio pigmentario de la retina en patrón. *Cir Ciruj* 2009;77:73-83
13. Shah S, Schimmenti L, Marmorstein A, Bakri S. Adult-onset vitelliform macular dystrophy secondary to a novel IMPG2 gene variant. *Retinal Cases & Brief Reports.* 2018; [Epub ahead of print]
14. Ozkaya A, Garip R, Nur Tarakcioglu H, Alkin Z, Taskapili M. Clinical and imaging findings of pattern dystrophy subtypes; Diagnostic errors and unnecessary treatment in clinical practice. *J Fr Ophtalmol.* 2018 Jan;41(1):21-29.
15. Koushik Tripathy; Baby Salini UB. Best Disease. *Ahalia Foundation Eye Hospital StatPearls* [Internet]. Last Update; April 28, 2019.
16. Thiadens A a HJ, Phan TML, Zekveld-Vroon RC, et al. Clinical course, genetic etiology, and visual outcome in cone and cone-rod dystrophy. *Ophthalmology* 2012; 119: 819–826.
17. Gill J, Georgiou M, Kalitzeos A, Moore A, Michaelides M. Progressive cone and cone-rod dystrophies: clinical features, molecular genetics and prospects for therapy. *British Journal of Ophthalmology.* 2019;103:711-20.
18. Gass JDM. *Stereoscopic atlas of macular diseases: diagnosis and treatment*, 4th ed. St Louis, MO: CV Mosby; 1997; 334-336.
19. Gamundi MJ, Hernan I, Muntanyola M, Trujillo MJ, García-Sandoval B, Ayuso C, et al. High prevalence of mutations in peripherin/RDS in autosomal dominant macular dystrophies in a Spanish population. *Mol Vis* 2007 Jun 28; 13: 1031-7.
20. Coco Martín Rosa M (Coordinadora); Navarro Alemany, Rafael, Pinilla Lozano Isabel, Sanabria Ruíz-Colmenares M Rosa, Rodríguez Neila E. *Guía clínica para el diagnóstico diferencial y el manejo de las enfermedades hereditarias de la retina y la coroides.*



- (1ª revisión). Vol 4 de las Guías de práctica clínica de la SERV. [Santiago de Compostela]: Sociedad Española de Retina y Vítreo; Macline SL. 2012.
21. Doyne RW. Peculiar condition of choroiditis occurring in several members of the same family. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1899; 19: 71.), como en la Malattia leventinese, descrita por Vogt en Suiza (Vogt A. In: *Untersuchungsmethoden*. 3rd Ed. Graefe A, Saemisch T, editors. Berlin: Verlag von Wilhelm Engelmann; 1925, 1–118.
  22. Anand-Apte B, Chao J, Singh R, Stöhr H. Sorsby fundus dystrophy: Insights from the past and looking to the future. *Journal of Neuroscience Research*. 2018;97:88-97.
  23. Zeitz C, Robson A, Audo I. Congenital stationary night blindness: An analysis and update of genotype–phenotype correlations and pathogenic mechanisms. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2015;45:58-110.
  24. Martins A, Rodrigues T, Soares M, Dolan M, Murta J, Silva R et al. Peripapillary and macular morpho-vascular changes in patients with genetic or clinical diagnosis of autosomal dominant optic atrophy: a case-control study. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2019;257:1019-27.
  25. Rasa S , Laima A, Loreta C, X-linked juvenile retinoschisis: phenotypic and genetic characterization. *International Journal of Ophthalmology*. 2018; 11:1875-8
  26. Tsang S, Sharma T. X-linked Ocular Albinism. *Atlas of Inherited Retinal Diseases* Springer. 2018;1085:50-2.
  27. Cideciyan A, Jacobson S. Leber Congenital Amaurosis (LCA): Potential for Improvement of Vision. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2019;60:1680-95.
  28. Aylward J, Xue K, Patrício M, Jolly J, Wood J, Brett J et al. Retinal Degeneration in Choroideremia follows an Exponential Decay Function. *Ophthalmology*. 2018;125:1122-4.
  29. Gamundi MJ, Hernan I, Muntanyola M, et al. High prevalence of mutations in peripherin/RDS in autosomal dominant macular dystrophies in a Spanish population. *Mol Vis* 2007; 13:1031-1037.



30. Whole exome wequencing using Ion Proton system enables reliable genetic diagnosis in inherited Retinal dystrophies, Riera et al. Sci Rep. 2017 Feb 9;7:42078.



## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco la ayuda incondicional la cual fue brindada por mi tutora Dra. Rosa M. Coco Martín y a todo el personal del IOBA.

Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

A mi familia quien en la distancia me apoyo en este proceso.



# ANEXOS

## APROBACIÓN COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



### IOBA - Proyectos Investigación

Conformidad del Director del IOBA / Comisión de Investigación



D//D<sup>a</sup> .....

como Director del IOBA, o

D/D<sup>a</sup> *Ma Paz García García* ..... como Secretario de la  
Comisión de Investigación del IOBA, por delegación del Director

Hace constar:

Que conoce la documentación relativa al estudio que lleva por título

" *Distrofia hereditaria retiniana: estudio  
retrospectivo descriptivo* .....

..... y que la misma ha sido evaluada previa realización por la Comisión de Investigación del IOBA".

El investigador principal del proyecto será:

D//D<sup>a</sup> *D<sup>o</sup> Carlos Utrilla* .....

**Declaro tener conocimiento y apruebo la realización del estudio en el IOBA**

En Valladolid a *11* de *enero* de *2018*

Fdo.: *[Signature]* .....

Director / Secretario de la Comisión de Investigación



IOBA – Campus Miguel Delibes – Paseo de Belén 17 – 47011 – Valladolid  
Tel. 983 42 35 59 | Fax 983 18 37 23 | ioba@ioba.med.uva.es | www.ioba.es

UEC-CEIM-02  
1 de 1  
V1 – 20180622



## APROBACION DEL COMITÉ DE ETICA

**COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS  
ÁREA DE SALUD VALLADOLID**

Valladolid a 20 de diciembre de 2018

En la reunión del CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE del 20 de diciembre de 2018, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

PI 18-1171 TFM NO HCUV	DISTROFIAS HEREDITARIAS RETINIANAS: ESTUDIO RETROSPECTIVO DESCRIPTIVO	IP: ROSA MARIA COCO MARTIN EQUIPO: WILLIAM ANDRÓS ORTUZ IOBA RECIBIDO: 17-12-2018
---------------------------------	--	--

A continuación les señalo los acuerdos tomados por el CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.

F. Javier Álvarez

Dr. F. Javier Álvarez.  
CEIm Área de Salud Valladolid Este  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid  
Farmacología, Facultad de Medicina,  
Universidad de Valladolid,  
c/ Ramón y Cajal 7,  
47005 Valladolid  
alvarez@med.uva.es,  
jalvarezgo@saludcastillayleon.es  
tel.: 983 423077





## AUTORIZACIÓN DEL TUTOR PARA LA EXPOSICIÓN PÚBLICA DEL TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

*(Art. 6.2. del Reglamento de la UVA sobre la Elaboración y Evaluación del Trabajo Fin de Máster)*

Dña. Rosa María Coco Martín en calidad de tutor del alumno/a D. Willian Andrés Orduz Montaña del Máster en Vitreo Retina. Curso académico 2018/2019.

Certifica haber leído la memoria del Trabajo de Fin de Máster titulado “Distrofias Hereditarias Retinianas: Estudio retrospectivo descriptivo”, y estar de acuerdo con su exposición pública en la convocatoria del 25 de Julio del 2019.

En Valladolid a 10 de Julio de 2019

Vº Bº

Fdo: Rosa María Coco Martín  
El/la Tutor/a