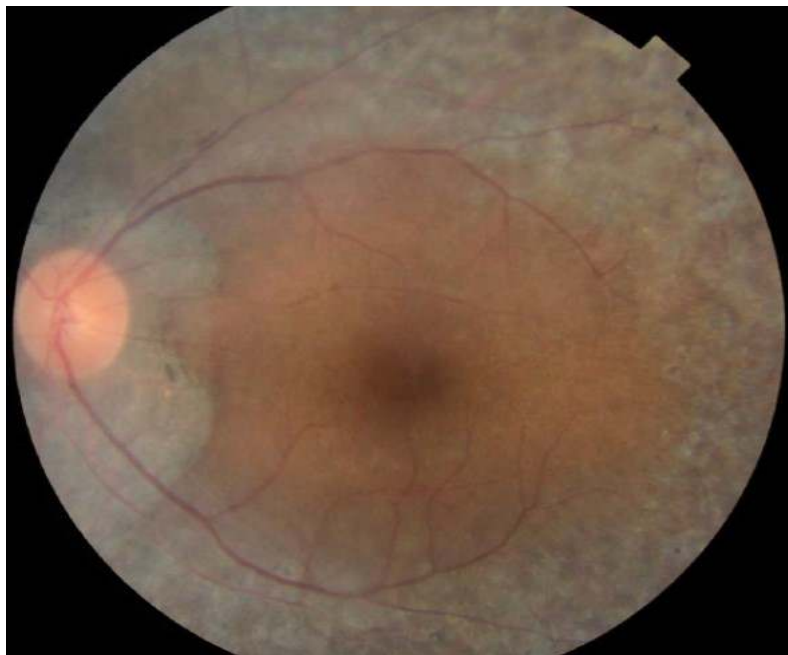




Universidad de Valladolid

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y FRECUENCIA DE OBSERVACIÓN
DE ENFERMEDADES HEREDITARIAS DE LA RETINA EN UN
ESTUDIO MULTICÉNTRICO EN PANAMÁ.



TESIS DOCTORAL

Doctorando: Juan Manuel Muñoz Cuéllar

Directora: Dra. Rosa María Coco Martín



Universidad de Valladolid

PROGRAMA DE DOCTORADO EN Ciencias de la visión

TESIS DOCTORAL:

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y FRECUENCIA DE
OBSERVACIÓN DE ENFERMEDADES HEREDITARIAS
DE LA RETINA EN UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO EN
PANAMÁ.**

Presentada por Juan Manuel Muñoz Cuéllar
para optar al grado de
Doctor por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:
Prof. Rosa María Coco Martín



AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR/A DE TESIS

(Art. 7.2 de la Normativa para la presentación y defensa de la Tesis Doctoral en la UVa)

D^a Rosa M^a Coco Martín, con D.N.I./Pasaporte 09292163W

Profesora del departamento de Cirugía, Oftalmología, ORL y Fisioterapia

Centro Facultad de Medicina, IOBA

Dirección a efecto de notificaciones IOBA, Campus Miguel Delibes, Paseo de Belén 17,
47011 Valladolid

e-mail rosa@ioba.med.uva.es

como Directora de la Tesis Doctoral titulada **CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y FRECUENCIA DE OBSERVACIÓN DE ENFERMEDADES HEREDITARIAS DE LA RETINA EN UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO EN PANAMÁ**

realizada por D. Juan Manuel Muñoz Cuellar

alumno del Programa de Doctorado en Ciencias de la Visión

autoriza su presentación, considerando que el doctorando ha realizado las mejoras solicitadas: ha incluido árboles genealógicos de las familias y retinografías, aunque no ha podido introducir más, pues estas últimas no son de muy buena calidad al no contar con un buen retinógrafo en su país de origen, dónde se ha llevado a cabo esta investigación

Valladolid, 8 de mayo de 2017

El/La Director/a de la Tesis,

Fdo.: Rosa M^a Coco Martín

SR/SRA. PRESIDENTE/A DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al IOBA como institución, porque me abrió las puertas para poder convertirme en retinólogo, y por darme la inspiración para continuar creciendo en el campo académico. A todo su personal, porque de alguna forma contribuyeron a mi crecimiento como persona, y como profesional.

Al Profesor José Carlos Pastor, por su valiosa orientación, conocimiento, y formación como oftalmólogo y retinólogo. Sus valiosos consejos me han guiado al día de hoy.

A la Profesora Rosa María Coco, porque sin su valiosísimo conocimiento, experiencia, apoyo y tutoría, habría sido imposible completar el doctorado.

A la Dra. Yolanda Diebold, por confiar en mí, y en que mantendría el compromiso a lo largo de los años, para seguir la formación como doctorando, a más de 8.000 km y 6 zonas horarias de distancia.

A la Dra. Itziar Fernandez, por sus valiosos apartes para el procesamiento estadístico de esta tesis.

A Lourdes Pérez y a Ana Rodríguez, quienes fueron clave para mantener la comunicación con la universidad y el IOBA, para permitir terminar la tesis a distancia.

Al Dr. Scott Brodie y al Dr. Jacob Rosenbaum, por y facilitarme el equipo de electrofisiología

Al servicio de oftalmología del Hospital Santo Tomás, y del Seguro Social, particularmente a la Lcda. Lidiana Almengor, por su valiosa ayuda para ilustrar esta tesis con retinografías.

Al personal de Clínica Muñoz, especialmente a mi hermana, la Dra. Auristela Muñoz, quienes me apoyaron incondicionalmente a lo largo de toda la investigación.

A mis padres, por inspirarme como ser humano, y como profesional. Por haber confiado en mí, haberme apoyado en todo sentido, y animarme a culminar este proyecto.

A mi adorada esposa, María Teresa Arenas, por su paciencia y apoyo para concluir este proyecto.

FINANCIACIÓN

El proyecto de investigación presentado en esta tesis, fue financiado en su totalidad por los investigadores.

No hay conflicto de intereses que declarar en el mismo.

CURRÍCULUM VITAE

Doctorado profesional en medicina, Universidad de Panamá, 2002.

Especialista en oftalmología, Hospital Santo Tomás, 2009.

Máster en retina, IOBA, Universidad de Valladolid, 2010.

Asistencia a múltiples cursos del máster en ciencias de la visión del IOBA.

Laborando como oftalmólogo especialista en retina en el Hospital Santo Tomás, Ciudad de Panamá, desde 2011.

Posgrado en docencia superior, Columbus University, Ciudad de Panamá, 2012.

Miembro del comité de bioética del Hospital Santo Tomás, de 2012 a 2015.

Profesor adjunto de oftalmología, Columbus University, de 2011 a 2014.

Profesor adjunto de Neurofisiología de la visión, Universidad Especializada de las Américas, Ciudad de Panamá, desde 2012 hasta la fecha.

Comunicación de este proyecto en el congreso mundial de biotecnología (WBC), Boston, Estados Unidos, 2016.

Publicación del presente proyecto: Muñoz J, Coco R. Clinical Characterization and Frequency of Observation of Hereditary Retinal Diseases: Multicentric Study in Panama in 2012-2013 . Journal of Pharmacy and Pharmacology 4 (2016) 618-630

Asistencia a múltiples congresos nacionales e internacionales de oftalmología y retina, incluyendo congresos de Euretina, y congreso mundial de oftalmología.

ABREVIATURAS

ABCA4: Gen del ATP “Binding Transporter”

AV: Agudeza visual

cGMP: Guanosín Monofosfato cíclico

DBC: Distrofia de bastones y conos

DCAC: Distrofia coroidea areolar central

DCB: Distrofia de conos-bastones

EOG: Electro-oculograma

EPR: Epitelio pigmentario retiniano

ERG: Electrorretinograma

FR: Fotorreceptores

LOCS III: Sistema de clasificación de opacidad del cristalino III

LRAT: gen de lecitín-retinol aciltransferasa

MER (receptor de tirosin-kinasa)

OD: ojo derecho

OS: ojo izquierdo

pERG: Electrorretinograma en patrón

RP. Retinitis pigmentosa

STGD1: Enfermedad de Stargardt 1

ÍNDICE GENERAL

I. Resumen.....	1
II. Introducción.....	3
A. Anatomía y fisiología de la retina	
1. Fotorreceptores.....	3
2. Cascada de la Foto-transducción.....	6
3. Ciclo de la Rodopsina.....	8
4. Complejo Epitelio pigmentario Fotorreceptor.....	10
5. Coriocalpilar.....	11
B. Distrofias retinianas	
1. Concepto.....	12
2. Formas Clínicas.....	14
a. Disfunción generalizada de la retina por afectación primaria de bastones.....	15
i. Retinitis pigmentosa.....	15
ii. Retinitis pigmentosas sindrómicas.....	28
iii. Amaurosis congénita de Leber.....	29
iv. Ceguera nocturna congénita estacionaria con fondo de ojo normal.....	30
v. Ceguera nocturna congénita estacionaria con fondo de ojo anormal (Fundus albipunctatus y enfermedad de Oguchi).....	31
b. Distrofias retinianas extensas que afectan primariamente a los conos.....	33
i. Distrofia de conos.....	33
ii. Distrofia de conos-bastones.....	34
iii. Disgenesias no progresivas de conos.....	36
c. Distrofias regionales que afectan primariamente a la mácula.....	37
i. Enfermedad de Stargardt.....	37
ii. Distrofia macular Stargardt-like.....	38
iii. Distrofia coroidea areolar central.....	40
iv. Distrofia macular de Carolina del Norte.....	41
v. Distrofia viteliforme de Best.....	42
vi. Distrofia en Patrón del Epitelio pigmentario retiniano.....	43

d. Enfermedades Vitreoretinianas.....	44
i. Retinosquiasis juvenil ligada al X.....	44
C. Heterogeneidad genética y fenotípica.....	46
D. Diagnóstico clínico.....	48
1. Pruebas de apoyo al diagnóstico clínico.....	49
a. Campos visuales.....	49
b. Examen de visión de colores.....	49
c. Electrofisiología.....	49
d. Fluorangiografía.....	51
e. Tomografía de coherencia óptica.....	52
f. Autofluorescencia.....	52
g. Test de adaptación a la oscuridad.....	52
E. Diagnóstico genético.....	54
III. Justificación.....	56
IV. Hipótesis.....	58
V. Objetivos.....	59
VI. Metodología	
A. Tipo de estudio.....	60
B. Lugar del estudio.....	60
C. Universo y muestra.....	61
D. Criterios de inclusión y exclusión para el estudio de incidencia.....	61
E. Criterios de inclusión y exclusión para la serie de casos en general.....	61
F. Material y métodos	
1. Procedimientos, equipo, instrumental	
a. Toma de datos de la historia clínica.....	63
b. Toma de agudeza visual.....	63
c. Refracción/Lensometría.....	63
d. Presión intraocular y biomicroscopia.....	63
e. Prueba de visión de contraste.....	64
f. Prueba de visión de colores.....	64
g. Campimetría.....	64
h. Fundoscopia.....	64

i. Electrofisiología.....	64
j. Árbol genealógico.....	64
G. Definición de variables.....	66
H. Análisis estadístico.....	67
VII. Resultados	
A. Estudio de incidencia.....	68
B. Estudio descriptivo de todos los pacientes estudiados.....	69
1. Distrofias de bastones conos.....	74
2. Distrofias de conos bastones.....	87
3. Enfermedad de Stargardt - Fundus flavimaculatus.....	94
a. Enfermedad de Stargardt.....	94
b. Fundus flavimaculatus.....	96
c. Distrofia macular Stargardt-like.....	97
4. Otras distrofias encontradas.....	98
VIII. Discusión.....	100
A. Distrofias de bastones conos.....	102
B. Distrofias de conos bastones.....	107
C. Enfermedad de Stargardt, fundus flavimaculatus y distrofia macular Stargardt-Like.....	110
1. Enfermedad de Stargardt clásica.....	111
2. Distrofia macular Stargardt-Like.....	112
D. Otras distrofias encontradas	
1. Distrofia coroidea areolar central.....	114
2. Ceguera nocturna estacionaria congénita.....	115
IX. Limitaciones.....	117
X. Líneas de investigación para el futuro.....	119
XI. Conclusiones.....	120
XII. Bibliografía.....	121
Anexos	
Cuestionario de recolección de datos.....	134
Consentimiento informado.....	137
Genes y localización por enfermedad.....	139

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura II.1. Estructura de los fotorreceptores.....	5
Figura II.2. Cascada de la foto-transducción.....	7
Figura II.3. Ciclo de la Rodopsina.....	9
Figura VII.1. Distribución de casos de distrofias retinianas por provincias y comarcas de origen.....	72
Figura VII.2. Árbol genealógico de distrofia de bastones-conos autosómica dominante.....	75
Figura VII.3. Árboles genealógicos de distrofias de bastones-conos autosómicas recesivas.....	76
Figura VII.4. Árboles genealógicos de distrofias de bastones -conos ligadas a X.....	77
Figura VII.5. Árboles genealógicos de familias con síndrome de Usher.....	77
Figura VII.6. Retinografías de pacientes con distrofias de bastones-conos.....	80
Figura VII.7. Retinografías de pacientes con distrofias de bastones-conos no pigmentadas.....	81
Figura VII.8. Retinografías de retinitis pigmentosa autosómica dominante.....	82
Figura VII.9. Retinografías de retinitis pigmentosas autosómicas recesivas.....	83
Figura VII.10. Retinografías de retinitis pigmentosas simplex.....	84
Figura VII.11. Retinografías de síndrome de Usher.....	85
Figura VII.12. Árboles genealógicos de distrofias de conos-bastones.....	89
Figura VII.13. Retinografías de distrofia de conos-bastones pigmentada.....	91
Figura VII.14. Retinografías de contraste entre cuadros clínicos de distrofias de conos-bastones.....	91
Figura VII.15. Retinografías de cuadros de distrofia de conos-bastones autosómicos recesivos.....	92
Figura VII.16. Retinografías y fluorangiografías de enfermedad de Stargardt.....	95
Figura VII.17. Retinografía y fluorangiografía de paciente con fundus flavimaculatus.....	96
Figura VII.18. Retinografías de ceguera nocturna estacionaria congénita.....	99

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla II.1. Clasificación de las distrofias retinianas.....	14
Tabla II.2. Causas de Retinitis pigmentosa no sindrómica por forma de herencia.....	16
Tabla II.3. Genes asociados a RP autosómica dominante.....	17
Tabla II.4. Genes asociados con la retinitis pigmentosa autosómica recesiva.....	21
Tabla II.5. Genes asociados a Retinitis pigmentosa ligada a X.....	26
Tabla VII.1. Distribución de familias y pacientes con distrofias retinianas, según patrón de herencia.....	70
Tabla VII.2. Distribución de casos de distrofias retinianas por provincias y comarcas de origen.....	71
Tabla VII.3. Pacientes con distrofias retinianas según diagnóstico clínico.....	73
Tabla VII.4. Pacientes con distrofias de bastones-conos según provincias y comarcas de origen.....	74
Tabla VII.5. Pacientes con distrofias de conos-bastones según provincias y comarcas de origen.....	87

RESUMEN

Introducción: Las distrofias hereditarias retinianas son un conjunto de enfermedades determinadas genéticamente que implican la pérdida de función de los fotorreceptores (FR), aunque originalmente pueden estar producidas por mutaciones que afectan a proteínas que se expresan bien en FR, o bien en el epitelio pigmentario retiniano (EPR). Entre las mismas hay gran variabilidad fenotípica y genotípica; lo cual hace difícil el planteamiento de un potencial tratamiento basado en la patogenia que sería diferente a pesar del cuadro clínico común. Uno de los frentes de investigación en estas patologías, se centra en la determinación de los genes más comúnmente afectados, y a las formas clínicas con que los mismos se presentan más frecuentemente en las diferentes poblaciones. En Panamá en particular, y en Iberoamérica en general, hay muy poca literatura que recoja aspectos fenotípicos, genotípicos y epidemiológicos de las distrofias retinianas. Con este estudio, se describen las presentaciones fenotípicas más frecuentes en nuestro medio; lo cual nos permitiría posteriormente realizar estudios genéticos para determinar las mutaciones más comunes en esta parte del mundo. De esta forma, se podría orientar a los oftalmólogos clínicos sobre los estudios de diagnóstico genético que podrían explicar las formas fenotípicas más comunes, así como dar un primer paso que permita a los pacientes del área geográfica de América Central acceder a terapias que irán apareciendo en los próximos años, como pueden ser las terapias genéticas.

Por ello, el *objetivo principal* fue describir las características epidemiológicas y clínicas, en pacientes y familiares con enfermedades hereditarias de la retina y coroides en Panamá; así como realizar un estudio de incidencia en las consultas hospitalarias de oftalmología.

Metodología: Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal a 2 años, en que se captó la información de contacto de todos los pacientes con diagnósticos de distrofias hereditarias de retina en las 3 consultas de retina más importantes de la Ciudad de Panamá. A los pacientes posteriormente se les citó para realizarles un examen oftalmológico dirigido a buscar las diferentes características fenotípicas que permitieran clasificar cada caso en un diagnóstico más probable. En cada familia también se elaboró el árbol genealógico, buscando determinar el patrón de herencia.

Resultados: En el periodo de estudio, del 2 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2013, se atendieron 4.740 pacientes por la unidad de retina del servicio de oftalmología del Hospital Santo

Tomás, y 13.944 pacientes por la unidad de retina del servicio de oftalmología del Complejo Hospitalario Metropolitano, de la Caja del Seguro Social; para un total de 18.684 pacientes en los dos hospitales públicos de adultos, con consulta especializada de retina en la Ciudad de Panamá.

Se detectaron 10 pacientes con diagnóstico por primera vez de distrofias retinianas; lo que implicaba una incidencia de 5 pacientes con diagnóstico nuevo por año, e incidencia acumulada de 5,35 pacientes con enfermedades hereditarias de la retina por cada 10.000 pacientes atendidos en las consultas de retina a lo largo de los dos años.

En Consultorios América, se atendieron 3.420 pacientes a lo largo de los dos años; que sumados a los 18.684 pacientes atendidos en los servicios de retina públicos, suman 22.104 pacientes atendidos en total.

Del total de 22.104 pacientes atendidos en los tres centros de captación, se identificaron 60 pacientes (49 familias) que podían ser incluidos en este estudio; con lo cual se pudo determinar una frecuencia de observación de distrofias retinianas en la consulta de retina de los tres centros de atención, a lo largo de los dos años del estudio, de 2,7 casos por cada 1.000 pacientes atendidos. Cumplieron con los criterios de inclusión y fueron estudiados finalmente 42 pacientes (34 familias). Veintinueve de los 42 casos correspondieron a distrofias de bastones y conos. La edad media de diagnóstico fue de 26,3 años, +/- 18,9 años. El porcentaje de estrabismo (13,8% en distrofias de bastones y conos, y 50% en distrofias de conos y bastones) es mayor que el esperado en la población general. El principal antecedente familiar fue ceguera, en 18 de los 42 pacientes estudiados (42,8%). Sólo se encontró pigmento en 21 de los 29 casos de distrofias de bastones y conos; y en 2 de los 6 pacientes con distrofias de conos y bastones (54,8% del total de los casos estudiados); menos de lo esperado. Las distrofias de bastones y conos cursaron con mejor visión de contraste que la descrita en la literatura (puntaje de Pelli-Robson con media en 1,75).

Así mismo, se encontró una cifra de distrofias de conos-bastones superior a la esperada (14,3% de las distrofias encontradas); las cuales debutaron fundamentalmente con nictalopia, presentaron atenuación vascular y patrón de herencia autosómico recesivo.

Conclusiones: El presente estudio aporta los primeros datos fenotípicos de distrofias retinianas en Panamá. Ello puede servir para orientar el abordaje clínico, y originar las bases para un futuro banco de ADN que permita mejor diagnóstico y fenotipado de estas enfermedades en América Central.

INTRODUCCIÓN

A. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA RETINA

Las distrofias retinianas son un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias de origen genético; en las cuales se afecta principalmente el funcionamiento del complejo epitelio pigmentario retiniano–fotorreceptor(1), en el proceso de transducción de luz a electricidad, la cual finalmente es enviada al sistema nervioso central para la interpretación final de los estímulos visuales.

La complejidad del proceso de transducción, y la gran cantidad de reacciones bioquímicas que involucra; hacen que sea más vulnerable a mutaciones en los diferentes genes que codifican para la síntesis de las diferentes enzimas que participan en el proceso. Cabe mencionar que esa misma complejidad bioquímica hace que diferentes mutaciones puedan producir cuadros fenotípicos similares; a la vez que permite explicar la aparición de gran diversidad de cuadros clínicos a partir de una misma mutación(2).

Con una prevalencia de 1:3.000 a 1:5.000; se estima por lo menos dos millones de afectados por retinitis pigmentosa en el mundo; sin tomar en cuenta la prevalencia de las demás enfermedades hereditarias de la retina(3). A pesar de que las enfermedades hereditarias de la retina son consideradas individualmente como enfermedades raras; la suma de la prevalencia de las mismas, su impacto como causa importante de discapacidad, la ausencia de tratamiento que las detenga o revierta, y la pérdida de años de visión de los pacientes afectados al comenzar en la infancia y edad laboral; hacen relevante su estudio, para su mejor comprensión.

1. Fotorreceptores (FR)

Los FR son neuronas especializadas en la transducción de la luz en electricidad, para su interpretación en el cerebro. Entre los mismos se distinguen los conos y los bastones. Se estima que la retina humana tiene aproximadamente 100 millones de bastones y 6 millones de conos, divididos

II. Introducción

en 3 tipos, según la longitud de onda a la que tienen su mayor respuesta foto-química. Los conos son 100 veces menos sensibles que los bastones. Los bastones, por otro lado, nos permiten la visión en condiciones de poca iluminación, y su sensibilidad es capaz de iniciar una respuesta foto-química a partir de la absorción de 1 solo fotón. El entendimiento del funcionamiento de los FR ha mejorado en los últimos años, al igual que la identificación de genes, cuyas mutaciones dan lugar a alteraciones en sus proteínas y conducen a las enfermedades que nos ocupan. Los avances de la tecnología transgénica y la aparición de animales “knockout”, ha permitido un mayor y mejor estudio de estas enfermedades en modelos animales(4).

Se pueden identificar diferentes estructuras moleculares en las proteínas responsables de la respuesta a la luz: las opsinas de los diferentes tipos de fotorreceptores. Esto explica que los mismos tengan una respuesta máxima a la estimulación con luz de diferentes longitudes de onda. De esta manera, se ha identificado que la rodopsina de los bastones tiene una sensibilidad máxima a los 500 nm; mientras que la eritropsina, presente en los conos L (longitud de onda larga) les hará responder a los 560 nm; y la cloropsina y cianopsina, presente en los conos M (longitud de onda intermedia) y S (longitud de onda corta) respectivamente, les hará responder de forma máxima a los 530 y 420 nm(5).

Los conos y bastones de mamíferos tienen cuatro porciones primarias estructurales/anatómicas: segmentos externos, segmentos internos, cuerpo celular y sinapsis terminal (ver figura II.1.). Los segmentos externos están llenos de discos membranosos separados de la membrana plasmática en bastones, y continua con la membrana plasmática en conos. Los discos contienen pigmentos visuales y otros componentes de la transducción. La densidad de discos aumenta la probabilidad de capturar fotones(6).

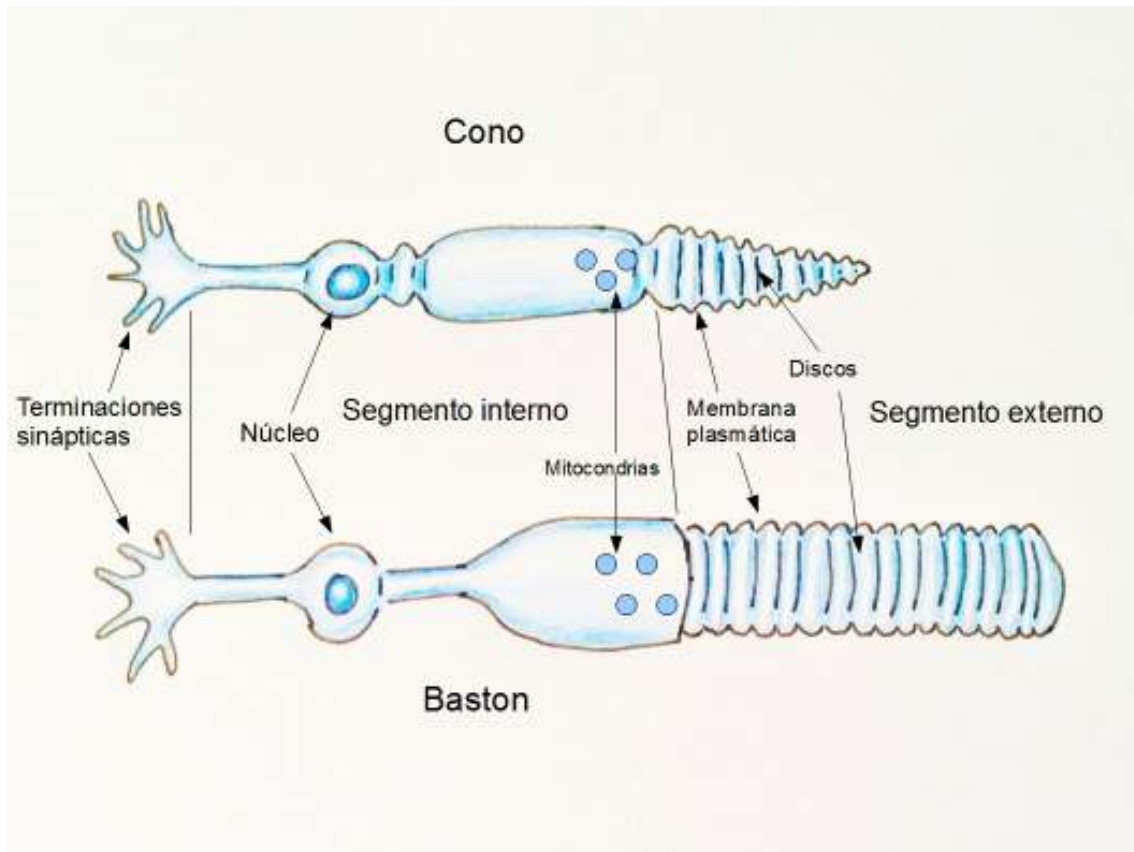


Figura II.1. Estructura de los fotorreceptores, en donde se observan las diferentes partes de la anatomía de los fotorreceptores. El proceso de la foto-transducción ocurre en los discos de los segmentos externos (en la derecha de la ilustración).

Histopatológicamente, en la retina humana, se puede identificar una región que contiene sólo FR, concretamente conos densamente empacados, temporal y 1 mm inferior al nervio óptico; la cual corresponde a la fovea y foveola. La retina periférica, corresponde a la región que va desde la mácula y el disco óptico, hasta la periferia; y la concentración de bastones es mayor que la de conos en esta zona(7).

2. Cascada de la foto-transducción

El pigmento visual de los bastones es la rodopsina; una proteína integral de membrana de 40 kD, formada por siete hélices que atraviesan la membrana; asociada al grupo 11-cis-retinal. Los conos contienen tres subtipos de foto-pigmentos (las opsinas mencionadas previamente), con sensibilidad máxima a diferentes longitudes de onda, de 424nm (para los conos S), 530 nm (para los conos M), y 560 nm (para los conos L). En cualquiera de los cuatro casos, el grupo que absorberá la luz pasará por una serie de cambios conformacionales que dispararán las reacciones intracelulares que darán inicio al impulso nervioso(8).

En bastones (ver figura II.2.), la foto-transducción es una señal que sigue la vía de la proteína – G. El receptor es rodopsina, la proteína-G se llama transducina, y el efector es la fosfodiesterasa del guanósil monofosfato cíclico (cGMP). La rodopsina se hace enzimáticamente activa con la absorción de un fotón, y cataliza la activación de transducina (proteína – G). La transducina activa a la fosfodiesterasa (como efector), que hidroliza al cGMP (que actúa como mensajero). La disminución en el cGMP lleva al cierre de los canales controlados por cGMP de la membrana plasmática. Este cierre del canal, reduce la entrada de cationes a los segmentos externos; lo cual genera una hiperpolarización en el potencial de membrana. La hiperpolarización detiene la liberación de glutamato en la terminación sináptica (corriente oscura). La señal es procesada y transmitida al cerebro por las otras neuronas retinianas. La recuperación del fotorreceptor depende de la inactivación de los componentes activados, la regeneración eficiente de la rodopsina y la restauración de la concentración de cGMP. Hay dos mecanismos críticos para mantener el balance iónico en bastones: la ATPasa Na-K (bomba sodio-potasio) en los segmentos internos, y el intercambiador Na/Ca,K en la membrana plasmática de segmentos internos; la cual extrae calcio y potasio hacia el exterior, intercambiándolo por sodio que entra hacia el interior de la célula. La terminación de la foto-transducción requiere del apagado de la rodopsina y de la fosfodiesterasa; donde el paso más lento será el que determine la velocidad de recuperación(6).

La rodopsina es inactivada por dos procesos: la fosforilación de rodopsina quinasa, y la arrestina (que se une a la rodopsina fosforilada), que captura su actividad residual(9).

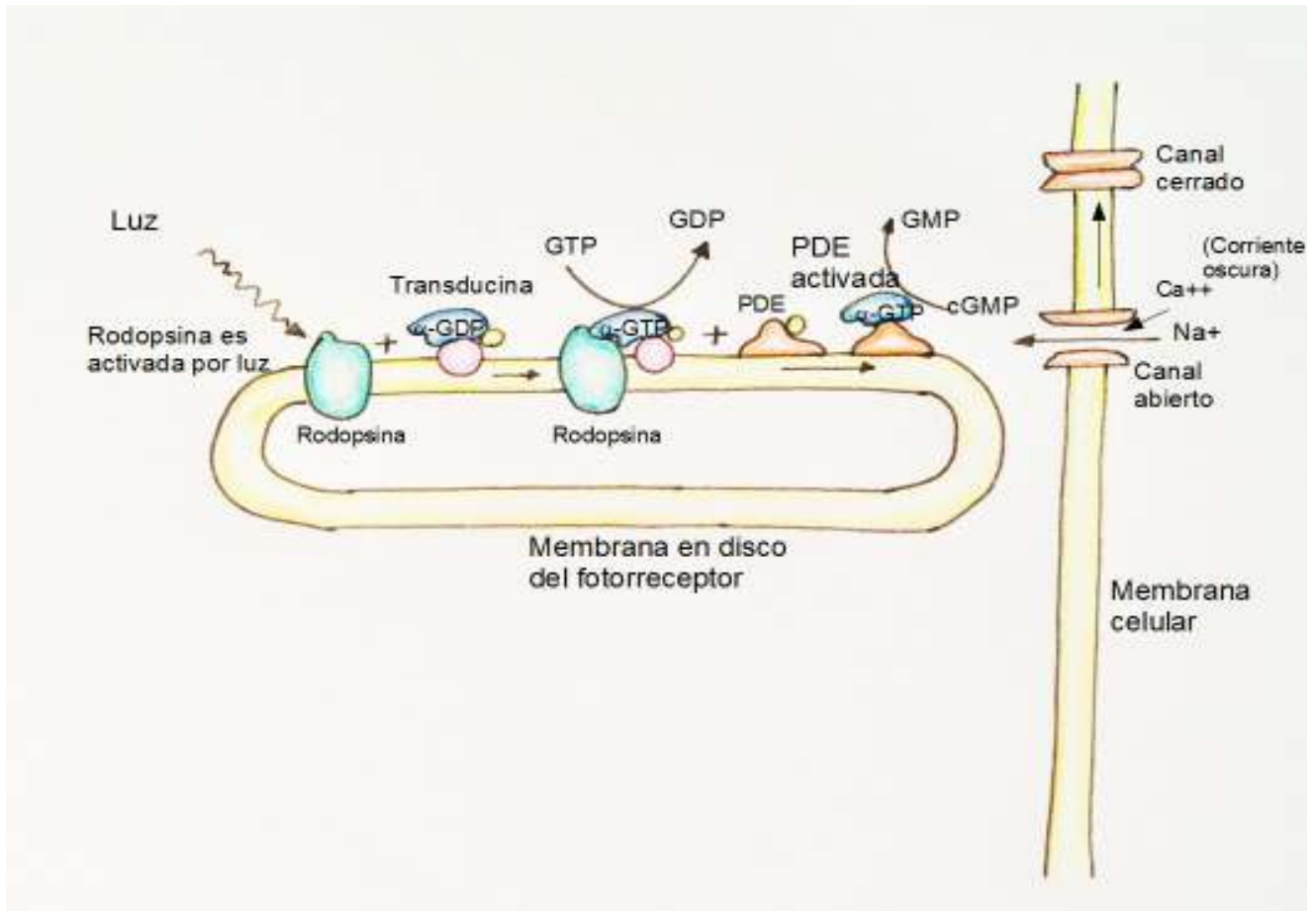


Figura II.2. Cascada de la foto-transducción, en la cual los fotones generan una serie de cambios bioquímicos a partir de la rodopsina, y que llega hasta la degradación de cGMP; lo cual produce el cierre de los canales de sodio y genera la polarización del potencial de la membrana celular en los bastones.

3. Ciclo de la Rodopsina

En la mayoría de los vertebrados, incluyendo mamíferos, los pigmentos visuales usan 11-cis-retinal. En la oscuridad, el 11-cis-retinal funciona como agonista inverso, y mantiene a la rodopsina en su estado inactivo, al evitar que la opsina libre desencadene la cascada de la transducción(6).

El epitelio pigmentario (EPR) y la coroides humana contienen grandes cantidades de todo-trans retinil éster (ver figura II.3.). La liberación del éster almacenado parece ser mediada por sRPE65; la cual lo lleva al retículo endoplásmico, donde una enzima isomerohidrolasa convierte el éster todo-trans a 11-cis alcohol. Este alcohol es oxidado por la 11-cis retinol dehidrogenasa a 11-cis aldehído. El aldehído es chaperonado a la membrana plasmática del EPR por la proteína fijadora de retinaldehído, y luego a través de la matriz inter-fotorreceptor por la proteína fijadora inter-fotorreceptor. Posteriormente, la molécula trasladada al fotorreceptor encontrará su camino a la opsina; con la cual se recombinará para regenerar la rodopsina(9).

La acumulación de rodopsina en diferentes organelas induce estrés severo que lleva a la degeneración de la célula. Más aún, las alteraciones genéticas que afectan la adecuada activación de rodopsina unida a membranas, llevan a la disrupción de la homeostasis del calcio, lo que induce degeneración del fotorreceptor(10).

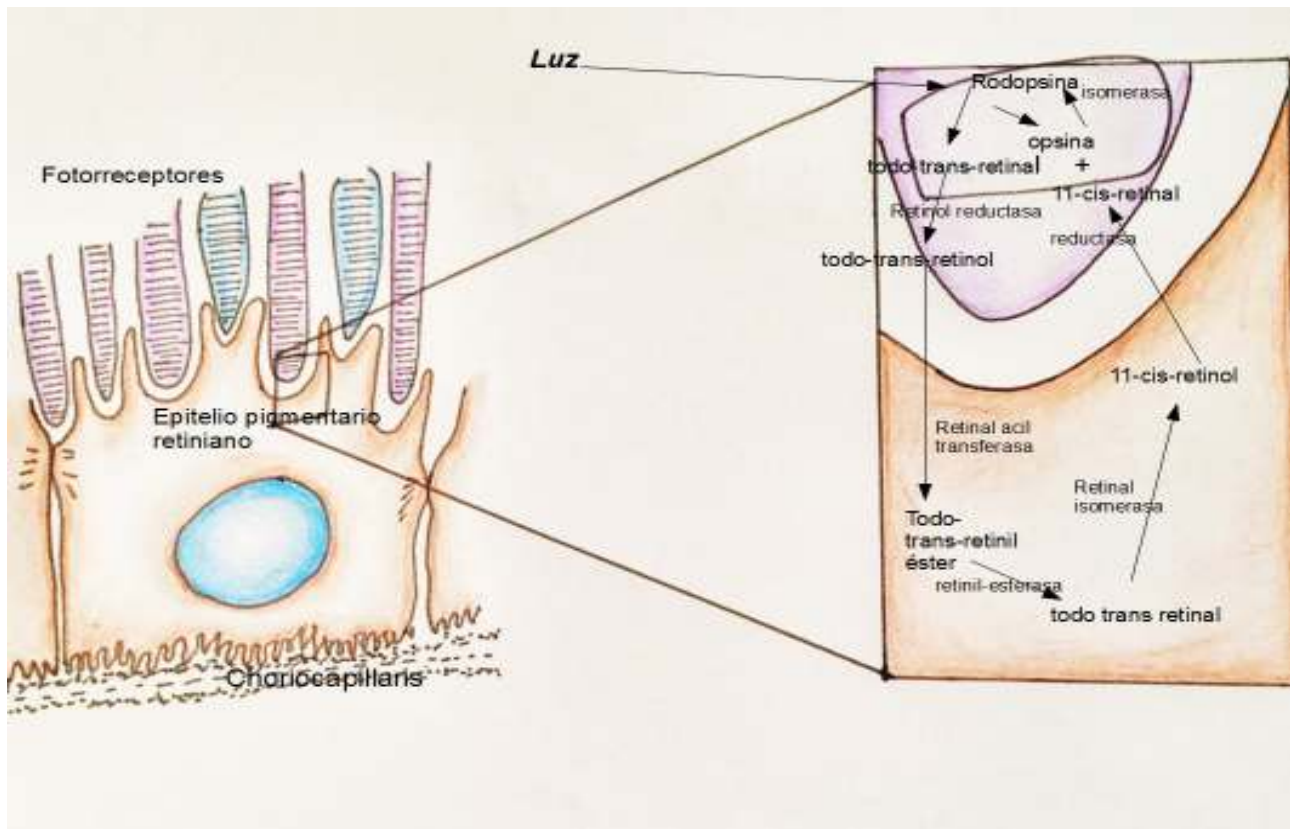


Figura II.3. Ciclo de la Rodopsina, se observa que la rodopsina es degradada en opsina y todo-trans-retinal. El todo-trans-retinal es reciclado en el EPR a todo-cis-retinal, para volver a generar rodopsina; para permitir que el fotorreceptor pueda responder nuevamente a la luz.

4. Complejo Epitelio pigmentario - Fotorreceptor

Para comprender mejor las enfermedades degenerativas y distrófias, es necesario comprender la relación entre la capa neural de la retina y el EPR. El epitelio pigmentario aporta a los requerimientos metabólicos de la retina neurosensorial, a través del transporte de nutrientes desde la coriocapilar. El reemplazo de los discos de los bastones depende de la fagocitosis de las puntas de los FR y su degradación en el EPR. La renovación de los discos externos de los conos no es bien entendida aún(7).

El EPR, además, tiene otras funciones importantes como son:

- Absorber la luz que ha pasado a través de la retina impidiendo que se refleje de vuelta.
- Restaurar químicamente las opsinas de los fotorreceptores después de ser estimulados por la luz.
- Mantener la homeostasis de iones en el espacio subretiniano, por medio de transporte activo.
- Secretar distintas sustancias que ayudan a la formación y mantenimiento de la matriz inter-receptores y de la membrana de Bruch; además de secretar una variedad de factores celulares y moléculas de comunicación intercelular.
- Mantener la integridad de la barrera hemato-retiniana, para dar privilegio inmune al ojo(11).

Todo lo que se ha explicado anteriormente hace comprender que el proceso visual es muy complejo y en él intervienen numerosas proteínas localizadas en distintas células, cuya disfunción o ausencia debida a causas genéticas, causará la apoptosis de los FR; lo cual acabará conduciendo a enfermedades hereditarias de la retina.

5. Coriocalilar:

La coriocalilar es la principal fuente de oxígeno a los fotorreceptores. Sus vasos están empacados densamente, y separados por tejido avascular. La cama capilar está formada por unidades vasculares llamadas lóbulos; los cuales tienen su propio sistema de llenado y drenaje. Hay una heterogeneidad significativa entre tasas de perfusión de los lóbulos; lo cual se asocia a selectividad en la localización de ciertas enfermedades(12).

La degradación de la coriocalilar, se puede identificar como capilares encogidos o agrandados, con disminución en su densidad. El epitelio pigmentado retiniano comparte en una relación con la coriocalilar. Ambos comparten la membrana de Bruch como su membrana basal; y la degradación de uno de los dos, lleva a la degradación del otro. La coriocalilar se degrada como una forma de enfermedad vascular y degenerativa relacionada al proceso natural de envejecimiento; y precede a la degeneración del epitelio pigmentado y de los fotorreceptores(13).

B. DISTROFIAS RETINIANAS

1. Concepto

Las distrofias retinianas hereditarias o enfermedades hereditarias de la retina, son enfermedades progresivas que algunas veces pueden llevar a pérdida de visión, y a la ceguera. A pesar de que la ciencia de diagnóstico, genotipado, y manejo de este amplio y a veces incomprendido grupo de enfermedades avanza rápidamente, es necesario dedicar más investigación a las mismas. Actualmente, las pruebas genéticas pueden ayudar a afinar un diagnóstico diferencial, pero también a veces a establecer un pronóstico o a hacer posible una terapia génica(14).

Las Distrofias Hereditarias de la Retina están consideradas enfermedades raras con una prevalencia estimada de 1:1.490 en Francia,(15) por lo que extrapolado a la población panameña (3.874.276 habitantes) se podría esperar aproximadamente 2.600 afectados.

Las distrofias retinianas se caracterizan por la degeneración de los fotorreceptores, aunque primariamente, la afectación puede ser debida a alteración del fotorreceptor o de las células del EPR, o de la coriocapilaris, pues como ya se ha dicho, ambas forman un complejo absolutamente interrelacionado. A la par, las tres estructuras forman una unidad funcional, de forma que la afectación de uno de ellos conlleva la afectación de los otros dos, así que, primariamente se puede alterar el FR, el EPR o la coriocapilaris. Las distrofias retinianas normalmente se clasifican en base a si afectan a todos los FR de la retina o si se trata de una afectación primariamente del área macular (en que tanto conos como bastones de esa región se ven afectados). Las primeras, por su lado, se subdividen en función de si inicialmente afectan a conos o a bastones; y así hablamos de distrofias de conos y bastones (DCB), o de distrofias de bastones y conos (DBC); éstas últimas serían las retinitis pigmentosas (RP). Estas enfermedades muestran una sustancial sobre-posición clínica y genética. Su diferencia puede ser sutil o incluso arbitraria; donde la mutación de un gen puede originar diferentes cuadros clínicos, y viceversa una sola presentación clínica puede ser debida a mutación en muchos y muy diferentes genes. Adicionalmente, hay una amplia gama de síndromes en los cuales se encuentran asociadas con frecuencia las distrofias retinianas(16).

II. Introducción

Con frecuencia, las distrofias retinianas cursan con dificultad para ver en la noche o deslumbramiento cuando hay luz intensa. El término *hemeralopia*, de origen en el siglo XVIII, se refiere a la pérdida de la habilidad para ver bajo luz brillante, tan claro como en luz tenue. Por otro lado, el término *nictalopia*, de origen griego, ha sido usado desde la antigüedad como ceguera nocturna, o defecto de adaptación a la oscuridad(17). El término deslumbramiento se refiere a la incomodidad visual experimentada por un observador, frente a la presencia de una fuente de luz. Deslumbramiento también se usa para referirse a la inhabilidad para ver, en presencia de fuentes de luz que no estén asistiendo al proceso de la visión(18).

Cabe hacer la salvedad de que las cegueras nocturnas congénitas estacionarias son enfermedades de la conducción del Fotorreceptor hacia la retina interna. Mientras que las distrofias maculares que se presentarán en este trabajo comienzan en general por alteraciones del fotorreceptor(19), con excepción de la Distrofia Coroidea Areolar Central y la Distrofia Macular de Carolina del Norte(20) en que se afecta primariamente la coriocapilar; así como de las distrofias en patrón(21) y la enfermedad de Best(1), en las que primariamente se ven afectadas las células del EPR.

Por último, la Retinosquisis Juvenil Ligada a X es una excepción en este grupo, pues es una enfermedad en la cual hay mutaciones que afectan a la proteína llamada retinosquisina, que da lugar a la aparición de quistes a nivel de la retina interna. La retinosquisina se observa en la superficie extracelular de los segmentos internos de fotorreceptores, células bipolares, células de Mueller y en las capas plexiformes(22).

2. Formas Clínicas

Las distrofias retinianas se clasifican como se resume en la tabla II.1.

Tabla II.1. Clasificación de las distrofias retinianas

Clasificación	Subdivisión	Enfermedades
Formas extensas de distrofias retinianas	Distrofias que primariamente afectan a bastones (inicio periférico/ceguera nocturna)	<ul style="list-style-type: none"> • Retinitis pigmentosa • Amaurosis congénita de Leber • Retinitis punctata albescens • Ceguera nocturna estacionaria congénita con fondo de ojo normal • Fundus albipunctatus • Enfermedad de Oguchi
	Distrofias que afectan primariamente a los conos	<ul style="list-style-type: none"> • Distrofias de conos-bastones • Distrofia de conos • Monocromatismos de conos: Acromatopsia congénita
Formas localizadas de distrofias retinianas	Distrofias maculares	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Stargardt • Enfermedad “Stargardt-Like” • Distrofia viteliforme de Best • Distrofia en patrón del epitelio pigmentario retiniano • Distrofia coroidea areolar central • Distrofia macular de Carolina del Norte
Distrofias vitreo-retinianas		<ul style="list-style-type: none"> • Retinosquiasis juvenil ligada a X

a. Disfunción generalizada de la retina por afectación primaria de los bastones (inicio en retina periférica)

Características clínicas: En estas, la agudeza visual se puede conservar durante años, a pesar de que se va produciendo una restricción concéntrica y progresiva de campo. En estos casos, el interrogatorio detallado de la historia clínica puede revelar ceguera nocturna, y dificultad en la adaptación a la oscuridad, incluso en etapas tempranas de la enfermedad. Es típico el deslumbramiento y la fotofobia. En fases tardías puede aparecer discromatopsia, acompañada por contracción importante del campo; que puede llegar a afectar al área central de la retina. En el ERG (electrorretinograma), se nota deterioro de las respuestas de bastones y luego de conos, hasta llegar a un ERG plano(23).

i. Retinitis pigmentosa (RP)

Características clínicas: incluye una amplia gama de enfermedades con variaciones en su inicio, progresión, aspecto retiniano y resultado final; que cursa con migración de pigmento a áreas perivasculares que toma aspecto de espículas óseas, luego de la muerte del fotorreceptor. A la vez, se observa atenuación de las arteriolas y vénulas. La muerte de los bastones se manifiesta como visión tubular en el campo visual. En casi todos los pacientes se encuentra cierto grado de degeneración del vítreo, y en muchos, gliosis de la papila. En la mácula puede encontrarse atrofia del EPR con hipo-pigmentación, edema macular quístico, o tracción radial (por presencia de membranas epirretinianas, y con menos frecuencia aparecen agujeros de mácula). En algunos casos se ha observado anomalías vasculares exudativas en la periferia retiniana que recuerdan a la enfermedad de Coats(24).

Epidemiología: La prevalencia de RP, la distrofia hereditaria de la retina más frecuente, se ubica entre 1:3.000 y 1:5.000. Se estima el estado portador en 1:100, en base a la prevalencia de RP(23).

Fisiopatología: El defecto primario se da por apoptosis de los bastones que suele empezar en retina periférica e irse extendiendo a los conos para finalmente afectar a la retina central.

Genes afectados: Hay descritos por lo menos 60 genes; 20 genes para formas autosómicas dominantes, 35 para las formas recesivas y 6 para las ligadas a X (ver tablas II.2, II.3, II.4. y II.5).

II. Introducción

Entre los mismos, el RHO es el más común en formas autosómicas dominantes, el USH2A es el más común en las formas recesivas sindrómicas, y los genes RPGR y RP2 son los más comunes en los casos ligados a X(25).

Se ha descrito RP digénica, causada por presencia simultánea de variantes patogénicas del gen *PRPH2* y de variantes patogénicas del gen *inROM1*(26).

Tabla II.2. Causas de Retinitis pigmentosa no sindrómica por forma de herencia

Modo de herencia	Proporción detectada en RP
RP Autosómica dominante (adRP)	15%-25%
RP Autosómica recesiva (arRP)	5%-20%
RP ligada a X (xlRP)	5%-15%
Desconocida: Simplex ¹	40%-50%
RP Digénica	Muy rara

Fuente: [Daiger et al \[2007\]](#) - *ocurrencia aislada de RP en una familia.*

Tabla II.3. Genes asociados a Retinitis pigmentosa autosómica dominante (adRP)

Gen	Proporción estimada de RP autosómica dominante atribuida a mutación de este gen	Proteína	OMIM	Vínculos a la base de datos de RetNet
<i>RHO</i>	20%-30% ²	Rodopsina	180380,613731	RetNet
<i>PRPF31</i>	5%-10% ²	U4/U6 ribonucleoproteína pequeña nuclear Prp31	600138,606419	RetNet
<i>PRPH2</i>	5%-10% ²	Periferina-2	179605,608133	RetNet
<i>RPI</i>	3%-4% ²	Proteína regulada por oxígeno 1	180100,603937	RetNet
<i>IMPDH1</i>	2%-3% ²	Inosina-5'-monofosfato deshidrogenasa 1	146690,180105,	RetNet
<i>PRPF8</i>	2%-3% ²	Factor 8 Pre-procesamiento-”splicing” del mRNA	600059,607300	RetNet
<i>KLHL7</i>	1%-2%	Protein similar a “Kelch” 7	611119,612943	RetNet

II. Introducción

Gen	Proporción estimada de RP autosómica dominante atribuida a mutación de este gen	Proteína	OMIM	Vínculos a la base de datos de RetNet
<i>NR2E3</i>	1%-2% ²	Receptor nuclear específico del fotorreceptor	604485,611131	RetNet
<i>CRX</i>	1% ²	Proteína del “homeobox” cono-bastón	120970,602225	RetNet
<i>PRPF3</i>	1% ²	U4/U6 ribonucleoproteína pequeña nuclear Prp3	601414,607301	RetNet
<i>TOPORS</i>	1% ³	“Topors” de la ubiquitin-proteína ligasa E3	609507,609923	RetNet
<i>CA4</i>	Rara ²	Anhidrasa carbónica 4	600852,114760	RetNet
<i>NRL</i>	Rara ²	Proteína cremallera de la leucina específica de la retina naural	162080,613750	RetNet
<i>ROM1</i>	Rara ²	Proteína 1 de la membrana del segmento retiniano externo	180721	RetNet
<i>RP9</i>	Rara ²	Proteína 9 de la Retinitis pigmentosa	180104,607331	RetNet
<i>RDH12</i>	Desconocida	Retinol deshidrogenasa 12	608830,612712	RetNet

II. Introducción

Gen	Proporción estimada de RP autosómica dominante atribuida a mutación de este gen	Proteína	OMIM	Vínculos a la base de datos de RetNet
<i>SNRNP200</i>	Desconocida	Helicasa U5 de 200kDa de la ribonucleoproteína pequeña nuclear	601664,610359	RetNet
<i>AIPL1</i>	Rara ⁴	Proteína similar a la proteína hidrocarbón-Aryl-interactuante 1	604392	RetNet
<i>BEST1</i>	Rara ⁵	Bestrofina- 1	607854,613194	RetNet
<i>PRPF6</i>	Rara ⁶	Factor procesador Pre-mARN 6	613979,613983	RetNet
<i>RPE65</i>	Rara ⁷	Isomerohidrolasa de retinoide	180069,613794	RetNet
Ligada a 6q23; gen no identificado	Vinculada en una familia	No identificado	614494	RetNet
GUCA1B	4%-5% en Japón	Proteína 2 activadora de Guanilil cyclasa	602275,613827	RetNet

II. Introducción

Gen	Proporción estimada de RP autosómica dominante atribuida a mutación de este gen	Proteína	OMIM	Vínculos a la base de datos de RetNet
<i>FSCN2</i>	3% de las adRP japonesas, rara ²	Fascina-2	607643,607921	RetNet
<i>SEMA4A</i>	3%-4% en Paquistán	Semaforina-4A	607292,610282	RetNet

Fuentes: 1. Para información adicional, incluyendo desórdenes alélicos, ver [RetNet](#), 2. [Daiger et al \[2008\]](#), 3. [Bowne et al \[2008\]](#), 4. [Sohocki et al \[2000\]](#), 5. [Davidson et al \[2009\]](#), 6. [Tanackovic et al \[2011\]](#), 7. [Bowne et al \[2011\]](#)

Tabla II.4. Genes asociados con la Retinitis pigmentosa autosómica recesiva (arRP)

Gen	Proporción estimada de arRP atribuida a mutación de este gen	Proteína	OMIM	Vínculos a la base de datos de RetNet ¹
<i>USH2A</i>	10%-15%	Usherina	608400,613809	RetNet
<i>ABCA4</i>	2%-5% ²	Transportador del ATP-"binding cassette" específico de la retina	601691,601718	RetNet
<i>PDE6A</i>	2%-5%	Subunidad alfa de la fosfodiesterasa cíclica específica del cGMP 3',5' de bastones	180071,613801	RetNet
<i>PDE6B</i>	2%-5%	Subunidad beta de la fosfodiesterasa cíclica específica del cGMP 3',5' de bastones	180072,613801	RetNet
<i>RPE65</i>	2%-5%	Isomerohidrolas retinoides	180069,613794	RetNet
<i>CNGA1</i>	1%-2%	Subunidad alfa-1 del canal de cationes abierto por cGMP	123825,613756	RetNet
<i>BEST1</i>	≤1%	Bestrofina-1	607854,613194	RetNet
<i>C2ORF</i>	≤1%	Proteína C2orf71 no	613425,613428	RetNet

II. Introducción

Gen	Proporción estimada de arRP atribuida a mutación de este gen	Proteína	OMIM	Vínculos a la base de datos de RetNet ¹
71		caracterizada		
<i>C8ORF37</i>	≤1%	Proteína C8orf37 no caracterizada	614477,614500	RetNet
<i>CLRN1</i>	≤1%	Clarina-1	606397,614180	RetNet
<i>CNGB1</i>	≤1%	Subunidad beta-1 del canal catiónico abierto por nucleótido cíclico	600724,613767	RetNet
<i>DHDDS</i>	≤1%	Sintetasa de dehidrodoliquil difosfato	608172,613861	RetNet
<i>FAM161A</i>	≤1%	Proteína FAM161A	606068,613596	RetNet
<i>IDH3B</i>	≤1%	Subunidad beta de Isocitrato-deshidrogenasa (NAD), mitocondrial	604526,612572	RetNet
<i>IMPG2</i>	≤1%	Proteoglicano de la matriz Interfotorreceptor 2	607056,613581	RetNet
<i>LRAT</i>	≤1%	Lecitin retinol	604863,613341	RetNet

II. Introducción

Gen	Proporción estimada de arRP atribuida a mutación de este gen	Proteína	OMIM	Vínculos a la base de datos de RetNet ¹
		aciltransferasa		
<i>MAK</i>	≤1%	Serina/treonina -proteín quinasa MAK	154235,614181	RetNet
<i>MERTK</i>	≤1%	Tirosina-proteín quinasa Mer	604705,613862	RetNet
<i>NRL</i>	≤1%	Proteína cremallera de la leucina específica de la retina neural	162080,613750	RetNet
<i>PDE6G</i>	≤1%	Subunidad gamma de la fosfodiesterasa cíclica sensible de rodopsina de bastones	180073,613582	RetNet
<i>PRCD</i>	≤1%	Proteína de degeneración de bastones-conos	610598,610599	RetNet
<i>PROM1</i>	≤1%	Prominina-1	604365,612095	RetNet
<i>RBP3</i>	≤1%	Proteína de unión al retinol 3	180290	RetNet
<i>RGR</i>	≤1%	Receptor acoplado RPE-retiniano –	600342,613769	RetNet

II. Introducción

Gen	Proporción estimada de arRP atribuida a mutación de este gen	Proteína	OMIM	Vínculos a la base de datos de RetNet ¹
		proteína G		
<i>RHO</i>	≤1%	Rodopsina	180380,613731	RetNet
<i>RLBP1</i>	≤1%	Proteína de unión del retinaldehído 1	180090,607475	RetNet
<i>RPI</i>	≤1%	Proteína regulada por oxígeno 1	180100,603937	RetNet
<i>SPATA7</i>	≤1%	Proteína asociada a permatogénesis 7	604232,609868	RetNet
<i>TTC8</i>	≤1%	Dominio 8 de repetición de tetratricopéptido	608132,613464	RetNet
<i>TULP1</i>	≤1%	Proteína relacionada a “Tubby” 1	600132,602280	RetNet
<i>ZNF513</i>	≤1%	Proteína 513 de dedos de zinc	613598,613617	RetNet
<i>ARL6</i>	≤1%	Proteína 6 similar a factor de ribosilación	608845,613575	RetNet

II. Introducción

Gen	Proporción estimada de arRP atribuida a mutación de este gen	Proteína	OMIM	Vínculos a la base de datos de RetNet ¹
<i>NR2E3</i>	Rara; encontrada en judíos sefarditas portugueses	Receptor nuclear subfamilia 2 grupo E3	604485,611131	RetNet
<i>EYS</i>	10%-30% en España, común en China ³	Homólogo de la proteína de cierre de ojos	602772,612424	RetNet
<i>CRB1</i>	6%-7% en España ⁴	Homólogo “crumbs” 1	600105,604210	RetNet
<i>CERKL</i>	3%-4% en España ⁵	Proteína similar a Ceramida quinasa	608380,608381	RetNet
<i>SAG</i>	2%-3% in Japón	S-arrestina	181031,613758	RetNet

Fuentes: 1. Para información adicional, incluyendo desórdenes alélicos, ver RetNet, 2. [Klevering et al \[2004\]](#), 3. [Ruiz et al \[1998\]](#), [Abd El-Aziz et al \[2006\]](#), 4. [Vallespin et al \[2007\]](#), 5. [Avila-Fernandez et al \[2008\]](#)

Tabla II.5. Genes asociados a Retinitis pigmentosa ligada a X (xLRP)

Gen	Proporción estimada de xLRP atribuida a mutación de este gen	Proteína	OMIM	Vínculos a la base de datos de RetNet ¹
RPGR	70%-90% ²	Regulador de GTPasa de la RP ligada a X	300029,312610	RetNet
RP2	10%-20% ^{2,3}	Proteína XRP2	300757,312600	RetNet

Fuentes: 1. Para información adicional, incluyendo desórdenes alélicos, ver [RetNet](#).

2. Variantes patogénicas en RPGR (también llamada RP3) y RP2, son las causas más comunes de xLRP. Estudios de vínculos, sugieren que cuentan para el 70%-90% y 10%-20% de las xLRP, respectivamente [[Vervoort et al 2000](#)]. Nota: Estudios previos de RPGR no lograron encontrar variantes patogénicas en la mayoría de las familias mapeadas para RP3; de cualquier forma, la identificación de un exón adicional en RPGR (ORF15), incrementa sustancialmente la tasa de detección de la mutación [[Bader et al 2003](#)]. ORF15 es el sitio de muchos de las variantes patogénicas que actúan como dominantes en este locus [[Rozet et al 2002](#), [Bader et al 2003](#), [Sharon et al 2003](#)]. 3. [Bader et al \[2003\]](#), [Sharon et al \[2003\]](#)

Se han descrito *formas localizadas de retinitis pigmentosa*, entre las cuales encontramos: una mutación del gen CRB1, en que se observa preservación inicial para-arteriolar del EPR, con miopía elevada y avance rápido de la enfermedad. La RP en sector es la forma más frecuente de RP localizada. En ésta, se encuentran lesiones simétricas en ambos ojos; generalmente y sólo afectan el tercio inferior de la retina. Se han detectado alteraciones electrofisiológicas y campimétricas en las zonas pigmentadas(26). Otra forma atípica de RP es la designada “para-venosa”; en la cual, el pigmento intra-retiniano y la atrofia del EPR sigue la distribución de las venas retinianas(28). También se han descrito la forma anular o pericentral y la RP con retina para-arterial preservada(29).

Retinitis pigmentosa en formas atípicas:

Retinitis Pigmentaria senil: La enfermedad se presenta entre los 40 y 65 años. La reducción del campo visual puede ser más temprana e incapacitante que la ceguera nocturna. Parece ser una forma de retinitis pigmentosa autosómica recesiva(30).

Retinitis Pigmentaria sin pigmento: El cuadro clínico es igual que la típica, pero en el examen de fondo de ojo no se encuentran alteraciones pigmentarias. Se trata generalmente de formas iniciales de RP(29).

Retinitis Pigmentaria inversa: No es nada más que una distrofia de conos-bastones.

Retinitis Punctata albecens. Se puede considerar a la retinitis punctata albescens como una forma atípica de RP; la cual se caracteriza por “flecks” blanquecinos en la retina neural y más abundantes en la retina ecuatorial. La misma lleva a contracción progresiva del campo, discromatopsias, deterioro de la visión central, ceguera nocturna, y eventualmente algunos cambios pigmentarios. Estos pacientes pueden desarrollar pigmento en forma de espículas óseas en media periferia, pero de forma mucho más tardía; lo cual puede hacer pensar que no es más que una forma de RP atípica. (27) Las lesiones blanquecinas se deben a mutaciones en el gen RLBP1 por las que se altera la proteína CRALBP que participa en el metabolismo de la Vitamina A(31).

ii. Retinitis pigmentosas sindrómicas

Se estima que 15% de los casos tienen *afectación extra-ocular (RP sindrómicas)*, en donde se destaca el síndrome de Usher II como la forma más común; en la cual hay pérdida parcial de la audición. Un 2% a 6% de los casos de RP presentan sordera profunda desde temprano en la vida (pérdida de más de 70 dB en todas las frecuencias en la audiometría) y ataxia vestibular leve puesta de manifiesto con test calóricos, en cuyo caso se denomina Síndrome de Usher I. Existe una tercera forma (Usher III), en que desarrollan sordera profunda en edad adulta media, con disfunción vestibular evidente(32).

También se ha observado *retinitis pigmentosa asociada a otras enfermedades sistémicas* como:

- Abetalipoproteinemia (mal-absorción de lípidos, enfermedad neuro-muscular difusa similar a ataxia de Friedreich, y acantocitosis)
- Enfermedad de Refsum (acúmulo de ácido fitánico exógeno con neuropatía periférica, ataxia, e incremento de proteínas en líquido cefalorraquídeo)
- Ataxia similar a la de Friedreich (disartria, hiporreflexia, disminución propioceptiva y en la sensación vibratoria, e incremento en vitamina E sérica), síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl (retraso mental, polidactilia, obesidad central e hipogonadismo)(28). Esta última es la RP sindrómica más frecuente después del Usher.

iii. Amaurosis congénita de Leber

Características clínicas: Realmente es una RP muy severa con resultado de discapacidad visual profunda desde la primera década de la vida. Puede presentarse con nistagmus, pigmentación retiniana variable, y atenuación arteriolar(33).

La enfermedad también se asocia a aumento en la sensibilidad a la luz, hipermetropía, queratocono (probablemente debido al signo óculo-digital de Franceschetti).

Epidemiología: Se estima una prevalencia global de Amaurosis congénita de Leber (la forma más grave de RP) en 1:30.000, y prácticamente todas las formas son autosómicas recesivas.

Fisiopatología: los genes involucrados, están relacionados con el desarrollo de los FR, en la foto-transducción, o con la función ciliar(34).

Aspectos Genéticos: Se han descrito por lo menos 13 tipos diferentes, según su causa genética.(14) Los genes más comúnmente involucrados son el RPE65, CEP290, CRB1, y el GUCY2D. En aproximadamente 30% de los casos, la causa es desconocida.

Se ha identificado el patrón de herencia autosómico recesivo, en su mayoría; y con menos frecuencia se ha observado patrón de herencia autosómica dominante(14). También se han descrito mutaciones de novo(35).

Otro grupo de enfermedades presentan evolución estacionaria, a diferencia de las antes mencionadas. Entre ellas, podemos mencionar:

iv. Ceguera Nocturna Congénita Estacionaria (CSNB) con fondo de ojo normal

Características clínicas: La afectación es heterogénea, y puede cursar con defecto refractivo (normalmente miópico), disminución de la agudeza visual (AV), nistagmus y adaptación anormal a la oscuridad. La onda b en el electroretinograma puede no estar presente en formas recesivas, con onda a normal conservada. Se distinguen dos tipos: la forma completa (CSNB1), y la incompleta (CSNB2). Los pacientes con CSNB2 difícilmente presentan síntomas de ceguera nocturna, a diferencia de los pacientes con CSNB1, quienes los presentan en condiciones de mucha oscuridad(36).

El ERG puede ser útil para clasificar la CSNB en dos grupos: el tipo I (tipo Riggs/tipo Nougaret) no se observa onda a en pruebas escotópicas (ERG escotópico positivo con una onda b exagerada) lo que sugiere un defecto inherente de los bastones(37).

En el tipo II (tipo Shubert-Bornshein) el ERG escotópico es negativo (la onda a está conservada comparada con la onda b) y se presume que esto indicaría una anomalía pos-transducción; es decir, la respuesta se genera en la retina externa, pero no se transmite bien a la retina interna. Un correcto estudio electrofisiológico observando los detalles descritos arriba es importante en el diagnóstico de esta enfermedad estacionaria y así poder descartar degeneraciones retinianas progresivas de peor pronóstico.(38)

La forma completa se observa con miopía moderada a alta, mientras que la forma incompleta suele presentar miopía o hipermetropía leve(28).

Epidemiología: la prevalencia no se ha determinado.

Fisiopatología: La misma presenta una transmisión defectuosa de la señal entre FR y células bipolares.

Aspectos Genéticos: Se ha observado con patrón de herencia ligado a X y autosómico recesivo(28). La Ceguera nocturna congénita estacionaria completa (CSNB1A) es causada en 45% por mutaciones en el gen NYX; la incompleta (CSNB2A) es causada por mutaciones en el gen CACNA1F en 55% de los casos(39).

v. Ceguera Nocturna Congénita Estacionaria (CSNB) con fondo de ojo anormal

Fundus albipunctatus

Características clínicas: Es una forma de ceguera estacionaria congénita, que no debe ser confundida con la *Retinitis punctata albescens*. En el fundus albipunctatus hay un defecto de campo periférico estable, con lesiones que pueden convertirse en puntos blancos que pueden ir aumentando con la edad (fundus albipunctatus)(24). El Fundus albipunctatus cursa con prolongación del tiempo de adaptación a la oscuridad, que se normaliza a las 2-3 horas de adaptación; y hay datos electroretinográficos que sugieren la afectación de fotorreceptores, fundamentalmente conos, que parecen estar más alterados en pacientes de mayor edad(40).

Epidemiología: su prevalencia es desconocida.(41)

Fisiopatología: Se ha descrito una regeneración lenta de los pigmentos en conos y bastones, asociada a una relación anormal entre los FR y el EPR; con la consecuente prolongación del tiempo de adaptación a la oscuridad.

Aspectos Genéticos: Se ha observado patrón de herencia autosómico recesivo y autosómico dominante,(41) y parece estar causada por mutaciones en RDH5(40).

Enfermedad de Oguchi

Características clínicas: En la enfermedad de Oguchi encontramos una forma de ceguera estacionaria congénita con fenómeno de Mizuo-Nakamura; el cual consiste en decoloración dorada-amarilla o plateada-gris del fondo de ojo, en presencia de la luz, que desaparece luego de la adaptación a la oscuridad. La ceguera nocturna es progresiva y la visión es normal en condiciones de luz; pero refieren mejoría de la visión en la luz después de permanecer en la oscuridad por tiempo prolongado. A pesar de clasificarse como estacionaria, puede llevar a pérdida de campo visual y disminución de AV con el avance de la edad(42).

II. Introducción

Epidemiología: Sólo hay aproximadamente 50 casos descritos en la literatura(42).

Fisiopatología: La prolongación del tiempo de adaptación a la oscuridad no es completamente entendida. La regeneración del complejo EPR-fotorreceptor podría estar dada en humanos por la concentración de 11-cis retinal; ya que la recuperación de los fotorreceptores está limitada por la tasa a la cual se aporte 11-cis retinal a la opsina ubicada en sus segmentos externos(43).

Aspectos genéticos: suele presentarse con patrón de herencia autosómico recesivo, y se ha asociado al gen que codifica para la arrestina (Oguchi tipo 1), al igual que al gen GRK1 (Oguchi tipo 2), que codifica para la rodopsin-kinasa(42).

b. Distrofias retinianas extensas que afectan primariamente a los conos

Estas tienen en común la pérdida de visión central, afectación en la visión de color, nistagmus variable, y bilateralidad en los hallazgos(44).

i. Distrofias de conos

Características clínicas: La distrofia de conos empieza con palidez temporal del nervio óptico y pérdida progresiva de AV desde la segunda década de la vida. Usualmente progresa a ceguera legal antes de la cuarta década. Oftalmoscópicamente el fondo puede ser normal o presentar cambios inespecíficos en el EPR (hipo-pigmentación, moteado, aspecto atrófico, o maculopatía en ojo de buey).

En las distrofias de conos, se afecta la respuesta de conos, particularmente en las pruebas fotópicas; lo cual la diferencia de otras distrofias maculares como enfermedad de Stargardt y Distrofia Coroidea Areolar Central; en que la respuesta fotópica puede ser normal o estar sólo levemente alterada(44).

Epidemiología: La prevalencia no se ha determinado.

Fisiopatología: la histopatología permite ver disminución en los FR, principalmente en la mácula central, acompañada por atenuación del EPR. La pérdida de conos ocurre con menos intensidad alrededor de la mácula y en la retina periférica. A la microscopia electrónica, se observa acumulación anormal de gránulos de lipofucina en el EPR, y un marcado agrandamiento y distorsión de los pedículos de los conos(24).

Aspectos genéticos: se ha observado en patrón de herencia autosómica dominante(45),(46), ligado a X (47), y autosómico recesivo(27). Sólo se han dilucidado genes causantes de distrofias de conos; presentes en solamente el 25% de los pacientes con la enfermedad(49).

Se han descrito ya varios loci e identificado varios genes responsables de las distrofias progresivas

de conos incluyendo, GUCA1A(50), COD2 (Xq27)(51), RCD1 (6q25-q26)(52), RCD2 (17p12-p13)(53), RPGR(54), CNGA3(55), CNGB3(56), PED6C(57), ABCA4(58), y KCNV2(59).

ii. Distrofia de conos-bastones (DCB)

Características clínicas: se presentan inicialmente como fotofobia, discromatopsia, mala AV, sobre todo en condiciones fotópicas, y escotoma central desde edades iniciales de la vida por afectación central, pero posteriormente la degeneración de los FR se extiende hacia la periferia, lo que da lugar a la aparición de síntomas de RP como la ceguera nocturna y la afectación del campo periférico. En estos casos también se pueden observar escotomas y adelgazamiento de los vasos en periferia media.

Se usa el termino “distrofia de conos-bastones” para referirse a las formas de enfermedad de conos en que se afectan los bastones después. En la fundoscopia podemos encontrar típicamente maculopatía en ojo de buey; pero en periferia, se pueden encontrar desde atrofia del EPR o flecks similares al fundus flavimaculatus; hasta pigmentación espiculada, atrofia de nervio óptico y adelgazamiento arteriolar, en etapas avanzadas de las distrofias de conos y bastones(44).

En las distrofias de conos y bastones hay alteración en la respuesta de conos y bastones en el electroretinograma, pero la de conos se observa mucho más afectada. Se han descrito formas de distrofias que conos y bastones asociadas a afectaciones extra-oculares, entre las cuales podemos mencionar: la displasia espondilometafisiaria, neurofibromatosis con distrofia de conos-bastones, ataxia espinocerebelosa tipo 7, amelogénesis imperfecta, Síndrome de Joubert (hipoplasia del vermis, hipotonía, retraso mental), síndrome de Alstrom (sordera, obesidad, diabetes, cardiopatía dilatada y fallo renal, hepático y fibrosis pulmonar) y síndrome de Bardet-Biedl (polidactilia, obesidad, retraso mental e hipogonadismo)(44).

Epidemiología: La prevalencia de las distrofias de conos-bastones se estima entre 1:35.000 y 1:40.000 individuos(60).

Fisiopatología: Se han descrito diferentes mecanismos fisiopatológicos, como por ejemplo, la afectación de la proteína activadora de la guanilato ciclasa, que participa en la despolarización de

II. Introducción

conos (codificada por el gen GUCA1A. En el caso del gen CNGA3, se ve una alteración en el canal catiónico de GMPc. El gen PED6C codifica para la sub-unidad alfa de la fosfodiesterasa del cGMP. También se ha descrito la disminución en la sensibilidad a concentraciones elevadas de calcio, con retraso en la recuperación en la foto-transducción; al afectarse el gen GCAP1.

Aspectos genéticos: A pesar de que puede encontrarse con todos los patrones de herencia, el más común es el autosómico dominante.(44)

Existen varios genes identificados de herencia autosómica dominante que producen esta enfermedad: GUCA1A(61), GUCY2D(62), peripherin/PRPH2(63), CRX(64), AIPL1(65), y PITPNM3 (66) aunque quedan más aún no identificados.

Hasta el momento se han encontrado 6 genes con herencia autosómica recesiva: ABCA4(67), RPGRIP1(68), CERKL(69), PROM1(70), ADAM9(71), y CNGA3(72).

Por último, las mutaciones en RPGR (Xp21.1-11.4; OMIM 304020), el gen que codifica la proteína que interacciona con RPGRIP1, producen DCB de herencia recesiva ligada a X(73). También se ha identificado que la mutación CACNA1F (que codifica a la proteína de canal del calcio Cav1.4) produce DCB ligada a X(74).

Por último, las mutaciones en el gen ABCA4 se ha encontrado en 23 a 65% de las distrofias de conos-bastones(58).

iii. Disgenesias no progresivas de conos

Características clínicas: Hay distrofias en las que se ve alterada la función de conos, y que se presentan de forma estacionaria. Entre estas están: mono-cromatismo de bastones o acromatopsia congénita, la cual se suele asociar a miopía y nistagmus pendular; aunque hay formas de acromatopsia incompleta, que se refiere a pacientes con AV mejor de 20/200 y hay algo de percepción de color; tricromatismo de oligoconos, en que hay percepción normal del color, pero un número reducido de conos funcionantes; y monocromatismo de conos, entre las que se encuentra el monocromatismo de conos azules ligado a X, con clínica indistinguible del monocromatismo de bastones.

Epidemiología: La prevalencia global de monocromatismo de conos azules se ha estimado en 1/100.000 habitantes(75), mientras que la prevalencia de acromatopsia congénita se ha estimado en 1/30.000-1/50.000(76).

Fisiopatología: Las mutaciones pueden ocasionar dos tipos de fallo. En el primer tipo, existe una delección en LCR, que inactiva los conos L y M. En el segundo tipo existen cambios directamente en el gen del pigmento L y M, que con mucha frecuencia consiste en la inactivación de un gen híbrido L/M.

Aspectos genéticos: El modo de herencia de la Acromatopsia Congénita es autosómico recesivo y la enfermedad es genéticamente heterogénea. Se han identificado hasta la fecha tres genes involucrados en esta enfermedad: CNGA3(77), CNGB3(78), y GNAT2(79).

Respecto al monocromatismo de conos azules ligado a X, se han identificado mutaciones en las opsinas rojo-verde, en los genes OPN1LW y OPN1MW (Xq28)(75).

c. Distrofias regionales que afectan primariamente a la mácula

Las distrofias que afectan principalmente la mácula se caracterizan por disminución de AV bilateral y alteraciones fundoscópicas maculares, y como el resto de enfermedades hereditarias generalmente son simétricas (23). Estas formas regionales de distrofia retiniana que afectan exclusivamente a la región central de la retina se denominan Distrofias maculares.

i. Enfermedad de Stargardt

Características clínicas: La distrofia macular más común en jóvenes es la Enfermedad de Stargardt tipo 1 ó Stargardt1(80).

Sus síntomas se pueden manifestar en las dos primeras décadas de la vida, y compromete la visión central bilateral.

El aspecto a la oftalmoscopia se puede clasificar en cuatro estadios:

- a. *Fondo de ojo de color bronce y silencio coroideo:* Puede ser in-detectable, y sólo hacerse evidente en la fluorangiografía.
- b. *Maculopatía atrófica con o sin flecks amarillentos.* Puede cursar con mácula en ojo de buey, acompañado de escotoma anular, y en algunos casos de AV conservada. Normalmente se acompaña de deuteranomalia, y alargamiento en el tiempo de adaptación a la oscuridad.
- c. *Maculopatía atrófica con afectación de bastones:* Aparece nictalopia, adelgazamiento de vasos retinianos y pérdida difusa del pigmento del EPR.
- d. *Fundus Flavimaculatus:* Aparecen lesiones amarillentas centrales y para-centrales con atrofia del EPR. La visión puede ser normal si la fovea no está afectada.

El Fundus flavimaculatus difiere de la enfermedad de Stargardt típica, en que sus síntomas se inician a edad más avanzada, hay menos deterioro visual y las lesiones impresionan como de compromiso retiniano más extenso en la oftalmoscopia, aunque el deterioro visual no siempre es secuencialmente posterior a un Stargardt típico y puede aparecer al debut de la enfermedad(81).

II. Introducción

El Fundus flavimaculatus se puede considerar como un subtipo alélico de la enfermedad de Stargardt asociada a mutación en el gen ABCA4, y su progresión a pesar de iniciar más tardíamente, suele evolucionar de forma más rápida(82).

El electroretinograma puede mostrar alteración en el electroretinograma en patrón de la función fotópica, o de la función fotópica y escotópica; según la severidad y estadio de la enfermedad(83). La afectación del ERG escotópico implica aún peor pronóstico para la enfermedad.

Epidemiología: La enfermedad de Stargardt es la segunda distrofia más frecuente identificada a nivel global, después de la RP, con una prevalencia entre 1:8.000 y 1:10.000(84).

Fisiopatología: *ATP-binding cassette transporter gene (ABCA4)*, el gen involucrado en la aparición de la enfermedad de Stargardt, media el transporte del todo-trans-retinal hacia los segmentos externos de los discos. La dineína citoplásmica 2/1b (*DYNC2H1*) está involucrada en el transporte de segmentos externos a segmentos internos(16).

La proteína codificada por el ABCA4 también es responsable del transporte de retinoides de los FR hacia el EPR. El fallo en la función de la proteína produce el acúmulo de N-retinileno-N-retiniletanolamina en el EPR; lo cual lleva a la degeneración de los FR. Los depósitos se notan inicialmente en media periferia retiniana, acompañados de muerte de FR e hipertrofia de células de Mueller(83).

Aspectos genéticos: Fundus flavimaculatus y enfermedad de Stargardt son términos usados para referirse a un grupo de enfermedades debidas a mutaciones en el gen *ABCA4*, y se transmite de forma autosómica recesiva. Mutaciones en ABCA4 también pueden ocasionar formas clínicas de RP o distrofias de conos y bastones como ya se ha dicho(83).

ii. Distrofia macular “Stargardt-like”

Características clínicas: Los pacientes presentan atrofia macular con o sin flecks, y alteraciones en la visión de colores, con función visual relativamente preservada(83).

II. Introducción

Los síntomas suelen iniciar entre la segunda y tercera década de la vida(85).

Epidemiología: La prevalencia no ha sido determinada.

Fisiopatología: Se plantea que la similitud clínica con la enfermedad de Stargardt podría deberse a una alteración en la actividad de ABCA4 en un ambiente anormal de lípidos de la membrana plasmática, provocado por la mutación en una proteína implicada en la biosíntesis (elongación de ácidos grasos de cadena larga), que formarían el retículo endoplásmico y las membranas celulares en general, alteradas por la mutación en ELOVL4.

Aspectos genéticos: También se conoce como Stargardt3(85), y se presenta con patrón de herencia mendeliana autosómica dominante. Es causada por alteraciones en el “Elongation of very long chain fatty acids-like 4” (ELOVL4)(83).

También se ha descrito un cuadro clínico compatible con la enfermedad de Stargardt, pero con patrón de herencia autosómico dominante, correspondiente a mutaciones del gen “prominin-1” (PROM1). Esta forma también se conoce como Stargardt4(86).

iii. Distrofia corioidea areolar central (DCAC)

Características clínicas: se puede observar oftalmoscópicamente como un área en polo posterior, despigmentada, que involucra primariamente a la coriocapilar, y afecta también al EPR. Histológicamente, se desconocen las características de la lesión, pero se piensa que está a nivel del EPR(24). Se ha observado atrofia de la coriocapilaris en un área circunscrita del polo posterior, donde los grandes vasos corioideos se hacen visibles. Tanto el ERG como la adaptación a la oscuridad suelen ser normales o subnormales.

Deutman describió 4 estadios:

1. Despigmentación moteada fina parafoveal, sin síntomas.
2. Moteado rodeando la fóvea
3. Áreas redondeadas de atrofia geográfica, sin afectación foveal
4. Atrofia afecta toda la mácula(83).

Epidemiología: se ha establecido en 1 a 9 casos por cada 100 000 habitantes(87).

Fisiopatología: los campos visuales, electrofisiología y autofluorescencia sugieren pérdida anatómica de conos y bastones en las áreas de atrofia de la coriocapilaris. Se ha observado sobreposición fenotípica entre la coroidopatía areolar central y la degeneración macular asociada a la edad(88); con particular dificultad para distinguir entre pacientes con degeneración macular asociada a la edad, y pacientes de edad avanzada, con distrofia corioidea areolar central de baja penetrancia(89). La edad mucho más temprana de aparición en DCAC es crucial en el diagnóstico diferencial entre estas dos enfermedades.

Genes afectados: Se considera una enfermedad autosómica dominante(87), producto de mutaciones en el gen de la periferina (PRPH2).

iv. Distrofia macular de Carolina del Norte

Características clínicas: Los pacientes suelen presentar drusas, cambios pigmentarios maculares y posteriormente atrofia coriorretiniana desde la primera década de la vida. El ERG, adaptación a la oscuridad y visión de colores, suelen cursar sin alteraciones. En etapas avanzadas se puede observar una lesión hiperpigmentada con centro blanquecino en la mácula; que puede confundirse con cicatriz de toxoplasmosis congénita(83).

Se han distinguido tres grados: pocas drusas en la mácula central (grado I), drusas confluyentes (grado II), y coloboma/estafiloma macular (grado III)(20).

Epidemiología: la prevalencia no se ha determinado.

Fisiopatología: se ha asociado a amino-aciduria en algunos casos, pero no se ha comparado con controles, ni se sabe qué papel juegue tal hallazgo en la patogenia(20).

Aspectos genéticos: Se ha descrito como una enfermedad autosómica dominante(19), asociada a mutaciones en el gen MCDR1, en el brazo corto del cromosoma 6(20).

v. Distrofia Viteliforme de Best:

Características clínicas: Normalmente se manifiesta entre los 3 y 15 años de edad. Inicialmente pueden tener una buena AV, puede progresar a defecto central de campo visual y metamorfopsia con pérdida importante de visión.

Su apariencia clínica se caracteriza por cinco estadios:

Estadio I: cambios sutiles en EPR.

Estadio II ó viteliforme: típica apariencia de “yema de huevo”; con visión normal o levemente disminuida.

Estadio III ó pseudo-hipopion: nivel de lipofuscina, con visión similar al estadio II.

Estadio IV ó vitelirruptiva: degradación de material de lipofuscina da aspecto de “huevo revuelto”, con visión similar o levemente disminuida, en comparación con estadio I a II.

Estadio V ó atrofico: atrofia central del EPR, con visión entre 0,6 y 0,1.

Puede llegar a un estadio IV, en que aparece neovascularización coroidea como complicación, y puede alcanzar visión peor a 0,1 (90).

El examen esencial en esta distrofia es el Electro Oculograma (EOG); en el cual no se registra el típico aumento de la respuesta en condiciones fotópicas con ERG normal, lo que es casi patognomónico de la enfermedad(80).

Epidemiología: Las lesiones viteliformes suelen aparecer en las primeras décadas de la vida, pero su confirmación depende del electro-oculograma. Entre el 2 y el 9% de los pacientes con Distrofia macular viteliforme de Best se complican con neovascularización coroidea, por lo que pueden presentar disminución rápida de la visión, aunque tratable con antiangiogénicos(83).

Fisiopatología: Se debe a un canal de cloro anormal, con ubicación basolateral en el EPR; lo cual lleva al acúmulo de lipofuscina, entre la retina externa y el epitelio pigmentado retiniano(90).

Genes afectados: En la enfermedad se describen mutaciones del gen bestrophin (BEST1); y se transmite con patrón de herencia autosómica dominante, con penetrancia incompleta y expresividad variable(83); lo cual implica que algunos portadores de la mutación sean asintomáticos y presenten sólo EOG alterado, mientras que sus hijos pueden presentar una afectación ocular grave y complicar el diagnóstico en algunas familias.

vi. Distrofia en Patrón del Epitelio Pigmentario Retiniano

Características clínicas: Se presenta con variabilidad fenotípica, por lo cual se han identificado diferentes tipos.(83)

Gass las clasifico en cuatro tipos según su aspecto:

- a. Enfermedad viteliforme del adulto
- b. Distrofia en patrón en alas de mariposa
- c. Distrofia reticular
- d. Fundus pulverulentus

Estos tipos pueden presentarse en una misma familia y puede haber asimetría entre los ojos(83).

La distrofia viteliforme del adulto ha sido denominada también con los siguientes términos: distrofia foveo-macular específica distrofia foveo-macular viteliforme del adulto, distrofia macular autosómica dominante con historia progresiva, distrofia foveomacular del epitelio pigmentario manifiesta en la senectud. Todas usualmente se diagnostican después de los 45 años, con visión relativamente buena (por encima de 0,2 en escala decimal). A diferencia de la distrofia de Best, en la distrofia viteliforme del adulto, el electro-oculograma es normal(80).

En estas distrofias, los signos de enfermedad se manifiestan con deterioro de la AV, visión de color, metamorfopsia, sensibilidad al contraste, y disminución de la AV en el proceso de atrofia. Suele preservarse la adaptación a la oscuridad, con casos esporádicos de alteración del campo central y alteración en la adaptación a la oscuridad. Estas enfermedades pueden ser confundidas con Degeneración Macular Asociada a la Edad, pero cursan con lesiones grises, o amarillas-naranjas

II. Introducción

bilaterales, simétricas y la edad más precoz de aparición nos dará una pista clave para sospecharlas. La redistribución del pigmento se logra apreciar en la angiofluoresceinografía(25), al igual que en la autofluorescencia(91).

Epidemiología: Los síntomas suelen hacerse evidentes en la 4ª ó 5ª década de la vida, y el grado de compromiso visual es variable(83).

Fisiopatología: Se caracterizan por la acumulación de lipofuscina entre el EPR y la membrana de Bruch, con pérdida focal de FR y atrofia del EPR.(83)

Aspectos genéticos: En algunas familias se han detectado mutaciones del gen periferina/PRPH2 (6p), mientras que en otras familias se han identificado mutaciones en el ADN mitocondrial(80).

En la distrofia viteliforme del adulto, se ha identificado una mutación en el gen PRPH2 (6p), de periferina, en 20% de los pacientes(25). También se ve la enfermedad en mutaciones de BEST1.

Se describe patrón de herencia típico autosómico dominante, pero también se han observado con patrón autosómico dominante(21).

d. Enfermedades Vitreoretinianas

i. Retinosquisis juvenil ligada al X

Características clínicas: Se observa disminución de AV, con típica maculopatía quística bilateral, que puede progresar a atrofia del EPR.

También se puede observar “flecks”, envainamiento vascular, atrofia óptica parcial, vasos dendritiformes, hemorragia vítrea y desprendimiento de la retina.

Los estudios electrofisiológicos suelen mostrar reducción en la amplitud de la onda b, con respuesta de la onda a más negativa y prolongada de lo normal a lo que se conoce como electrorretinograma

II. Introducción

negativo..

Epidemiología: Su prevalencia oscila entre 1/5.000 y 1/25.000; con una mayor prevalencia en Finlandia. Los síntomas se suelen iniciar entre los 5 y 10 años.

Fisiopatología: Ocurre por el fallo en la síntesis de una proteína de adhesión intercelular entre FR y entre células bipolares; lo cual desencadena una alteración en la adhesión de las diferentes capas de la retina.

Aspectos Genéticos: Se ha identificado como causante el gen XLRS1, que codifica para la retinosquisina(92).

C. HETEROGENEIDAD GENÉTICA Y FENOTÍPICA

En general, se considera que las distrofias retinianas se deben a herencia mendeliana simple, por alteraciones en un gen en particular(23), aunque hay formas de herencia digénica.

Los genes identificados en distrofias retinianas no sindrómicas, autosómicas recesivas y ligadas a X, afectan a una gran cantidad de vías y procesos en el ciclo del retinol y en el transporte ciliar. Se estima que faltan por identificar genes para el 50% de las retinitis pigmentosas autosómicas recesivas, 30% para las amaurosis congénitas de Leber autosómicas recesivas, 60% para las distrofias de conos y bastones autosómicas recesivas, 90% para las distrofias de conos autosómicas recesivas y 20% para las acromatopsias congénitas.

Se habla de *heterogeneidad genética*, porque hay sobreposición clínica entre las distrofias retinianas, ya que diferentes genes pueden producir fenotipos iguales o parcialmente sobrepuestos. Así, al momento, hay por lo menos 18 genes ligados a la Amaurosis congénita de Leber(93), 6 genes a la distrofia de progresiva de conos (94), y 23 genes a la distrofia de conos y bastones(95). La excepción es la STGD1; en la cual prácticamente todas las mutaciones ocurren en el gen del cassette de unión al ATP, subfamilia A, miembro 4 (ABCA4). Además, aproximadamente 70% de los pacientes con RP ligada a X se deben a mutaciones en el gen regulador de GTPasa de la retinitis pigmentosa (RPGR), y un pequeño porcentaje tiene mutaciones en el gen de retinitis pigmentosa 2 (RP2). El ejemplo más extremo de heterogeneidad genética es la RP autosómica recesiva, con 25 genes descritos hasta el momento pero donde se sabe que aún quedan muchos más por identificar.

Por otro lado, la *heterogeneidad fenotípica* se refiere a los casos de individuos con la misma combinación de mutaciones, y diferencias inexplicables en el fenotipo; que se podrían atribuir a factores ambientales o a la presencia de otros genes que modifiquen la enfermedad, o también a fenómenos de epigenética(83). Por ejemplo, las mutaciones del ABCA4 pueden producir enfermedad de Stargardt 1, fundus flavimaculatus, distrofia de conos y bastones, o distrofia similar a la RP. Otro ejemplo de heterogeneidad fenotípica, es el de las mutaciones en los genes que codifican el homólogo “crumbs” 1 (CRB1), lecitin-retinol aciltransferasa (LRAT), el receptor de

II. Introducción

tirosina-kinasa MER, RPE65, proteína 7 asociada a la espermatogénesis (SPATA7), proteína similar a “Tubby” (TULP1). Las mutaciones en estos genes pueden causar amaurosis congénita de Leber, o RP de inicio en la juventud, con visión en túnel debido a defecto de bastones, que puede progresar a afectación de conos. En los pacientes con amaurosis congénita de Leber puede haber defecto en conos, bastones o células del EPR.

Cabe mencionar que aún entre enfermedades diferentes puede haber sobre-posición clínica. Por ejemplo: los pacientes con enfermedad de Stargardt 1 (STGD1), con el avance de la edad, muestran defectos en media periferia similares a los pacientes con distrofia de conos y bastones; mientras que los pacientes con distrofia de conos son muy difíciles de distinguir de los pacientes con distrofia de conos y bastones(16).

D. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

El abordaje inicial de los pacientes con enfermedades hereditarias extensas de la retina es la categorización en distrofia de bastones-conos o conos-bastones, ya que las dos implican pronósticos y evoluciones muy distintas. Las distrofias de bastones-conos suelen ser más severas y afectan a toda la visión con el pasar de los años. Las distrofias conos-bastones afectan inicialmente la visión central, y la periférica en fases tardías, aunque hay que recordar que hay distrofias que afectan sólo a los conos casi toda la vida y que su pronóstico visual será mucho mejor que el de las dos formas anteriores. Esto hace que la revisión exhaustiva de los síntomas y los estudios de función retiniana jueguen un papel importante. La determinación del subtipo sienta las bases para realizar un consejo adecuado en lo que se refiere a expectativas en la escuela, opciones de estudios, carreras; hacer el consejo genético en la familia, y ofrecer potenciales tratamientos. La historia clínica debe preguntar sobre si hay problemas de visión nocturna, y sobre síntomas de visión tubular tales como tropezar frecuentemente; lo cual también puede orientar consejos para evitar accidentes(23).

En segundo lugar, hay que determinar si los pacientes tienen enfermedades regionales de la retina, generalmente Distrofias Maculares.

El diagnóstico clínico de estas enfermedades puede apoyarse en exámenes complementarios como son la AV y el test de la mirada preferencial en caso de bebés, los campos visuales, la adaptación a la oscuridad, los exámenes de visión de colores, exámenes para medir el deslumbramiento, y fluorangiografía, autofluorescencia o la tomografía de coherencia óptica(96).

Por el ERG es la prueba fundamental para diferenciar este grupo de enfermedades de las anteriores, pues en las Distrofias Maculares el ERG no será completamente plano ni en respuestas fotópicas ni en escotópicas.

1. Pruebas de apoyo al diagnóstico clínico

a. Campos visuales

Es preferible que se evalúe con perimetría Goldmann desde la extrema periferia; ya que la media periferia puede estar involucrada en etapas tempranas. La respuesta puede ser pobre con el uso de perímetros computarizados. Las distrofias de bastones pueden mostrar defectos periféricos extensos con parámetros I4c. Muchos pacientes con RP no son conscientes del escotoma anular o de la contracción del campo, por lo que agradecerán que el médico les explique el resultado de la perimetría(23).

b. Examen de visión de colores

Provee información adicional sobre el estado de los conos de la mácula. Los pacientes con RP rara vez refieren alteraciones cromáticas, aunque en distrofias de bastones-conos la discromatopsia puede preceder a la pérdida de AV. En distrofias de conos y en las de conos-bastones, la pérdida de la visión cromática ocurre de forma paralela a la pérdida de AV(23).

El examen de Ishihara es considerado una de las mejores pruebas de tamizaje de visión cromática, y está diseñado para distinguir principalmente defectos en el eje rojo-verde. El examen está diseñado para AV mínima de 20/200, y se compone de cartillas con círculos de diferentes colores; en los cuales se distinguen con números de uno o dos dígitos (aproximadamente dos tercios del examen), o caminos trazados (un tercio de las cartillas). En todas las ediciones, la primera cartilla es de demostración; y si el paciente la falla, se debe discontinuar el examen. En las ediciones de 24 cartillas, dos errores o menos, es considerado como normal. Seis errores o más, es considerado como deficiente(97). En la actualidad una alternativa mejorada que también usa láminas pseudoisocromáticas es el Test de Hardy-Rand-Rittler(98).

c. Electrofisiología

El electrorretinograma en campana de Ganzfeld es sensible incluso a afecciones leves de los FR. La amplitud de la onda b puede reducirse en etapas tempranas aún cuando el aspecto de la retina es

II. Introducción

normal y los síntomas son mínimos. El ERG puede ser clave en familiares sospechosos, una vez se ha hecho el árbol genealógico(23).

La electrofisiología básica para enfermedades hereditarias de la retina se basa en el electroretinograma principalmente. El electroretinograma, según la Sociedad de Electrofisiología Clínica de la Visión implica la dilatación pupilar y adaptación a la oscuridad por 20 minutos, y debe incluir las siguientes mediciones:

1. Respuesta máxima tras adaptación a la oscuridad: usando el flash estándar con intervalos de por lo menos 10 segundos entre flashes
2. Respuesta de bastones en el ojo adaptado a la oscuridad
3. Potenciales oscilatorios: usando el flash estándar, usando el filtro de pase de banda, de manera que la frecuencia baja es limitada a 75-100 Hz y la frecuencia alta a 300 Hz ó más. Debe darse 15 segundos entre flashes
4. Respuestas de conos tras la adaptación a la luz: usando un flash disminuido 2,5 unidades logarítmicas abajo del flash estándar, con un intervalo de 2 segundos entre flashes. También se puede medir con flash único: usando el flash estándar e intervalos de por lo menos 0.5 segundos entre flashes, con iluminación de fondo de 17 a 34 cd-m⁻², luego de 10 minutos de adaptación a la luz de fondo.
5. Respuestas a la luz “flicker”: usa el mismo flash estándar, a una frecuencia de 30 Hz, luego de descartar las primeras respuestas(99).

Se recomienda realizar el examen con el estímulo luminoso dentro de una campana de Ganzfeld. Es preferible que los electrodos de registro sean de lente de contacto, y los de referencia se coloquen centrados arriba de cada reborde orbitario superior. Los electrodos a tierra pueden ubicarse en la frente o en la oreja. El flash estándar, debe proporcionar 3.0 cd-m⁻², y la campana de Ganzfeld debe poder producir una iluminación de fondo de 17-34 cd-m⁻².

Los reportes deben incluir las formas de las respuestas, amplitud, y tiempo. Deben incluir si se cumple con los estándares internacionales y los valores normales y varianzas deben estar indicados(96).

Hay características del ERG que nos pueden ayudar a distinguir algunas formas y etapas de las distrofias retinianas: La onda b escotópica reducida más de 50%, suele sugerir que la enfermedad es progresiva, más que estacionaria. La distrofia de conos-bastones va a mostrar una respuesta “flicker” afectada antes que haya cambios en la onda b fotópica por flash simple y con ERG escotópico apenas afectado. Es importante destacar que el ERG no refleja necesariamente la AV, la cual está determinada exclusivamente por el área foveal(23).

El electrorretinograma en patrón (pERG) nos sirve para registrar el estado de la mácula y la actividad de las células ganglionares en la retina central. La onda normal consiste en una onda positiva (p50), seguida de una negativa (N95).(100) La p50 se afecta con alteraciones en la mácula; mientras que la N95 se afecta particularmente en enfermedades del nervio óptico(101).

El EOG (electro-oculograma) es anormal cuando el ERG es anormal. Por ello, el valor del EOG se centra en encontrar trazas genéticas de Distrofia Viteliforme de Best, en la que resulta prácticamente patognomónico que se altere, el EOG con un ERG normal; y por tanto no se realiza en todas las exploraciones electrofisiológicas sino básicamente cuando hay sospecha de enfermedad de Best(80).

Según la Sociedad Española de Retina y Vítreo, las indicaciones para realizar electrofisiología en distrofias retinianas ya sea para confirmar una sospecha diagnóstica o descartar un diagnóstico sospechado. También se indica cuando hay discrepancias entre signos y síntomas, o para identificar portadores(29).

d. Fluorangiografía

Implica la toma de fotografías de fondos de ojos, previa inyección intravenosa de fluoresceína sódica. La fluorangiografía nos permite identificar las alteraciones vasculares, al igual que nos permite observar cambios en las capas pigmentadas del fondo de ojo. Es una herramienta útil para evaluar la patogénesis de las distrofias retinianas(102). Es especialmente útil en la enfermedad de Stargardt, en la cual encontramos el típico silencio coroideo(81).

e. Tomografía de coherencia óptica

Permite ver patrones y la extensión de cambios en FR y/o en la organización de la retina desde antes que sea evidente a la fundoscopia. La OCT de dominio espectral permite ver cambios en los segmentos internos, en los segmentos externos y en la zona de unión entre las anteriores; al igual que permite detectar edemas maculares, quistes intra-retinianos, depósitos sub-retinianos y membranas neovasculares no evidentes a la observación directa del fondo de ojo(103).

f. Autofluorescencia

La autofluorescencia del fondo de ojo es una técnica no invasiva que permite ver cambios funcionales en receptores y EPR. La excitación con luz del EPR y la retina de onda corta proveniente del EPR y de la lipofuscina. Con autofluorescencia se puede observar la acumulación de lipofuscina descrita en diversas distrofias retinianas que precede a la muerte del fotorreceptor y que se manifiesta como hiperautofluorescencia, al igual que la atrofia del complejo epitelio pigmentario – fotorreceptor que dará lugar a áreas de hipoautofluorescencia(91).

g. Test de adaptación a la oscuridad

La adaptación a la oscuridad se da en dos fases: adaptación de los conos en los primeros 7 minutos, y luego acomodación de los bastones durante los siguientes 20 minutos. El mal funcionamiento de los bastones deja sin cambio la adaptabilidad de la retina, más allá de los primeros minutos de adaptación de los conos(80).

Por encima de $0,03 \text{ cd/m}^2$, se considera que los conos funcionan como mediadores de la visión. Por debajo de este nivel, funciona el sistema de bastones (visión nocturna). El punto en que funcionan tanto el sistema de conos, como el de bastones, se considera el rango mesópico de visión. Se considera que en 5 a 10 minutos, el paciente debe activar la sensibilidad de los bastones para visión

II. Introducción

mesópica(104).

Los conos tienen un umbral de aproximadamente 10^{-3} cd/m², y la saturación de los bastones ocurre con una iluminación de aproximadamente 10 cd/m², por lo cual, se consideraría el rango intermedio como mesópico(105).

Para medir la iluminación de una habitación, se puede usar un iluminómetro; en el cual 1 cd/m² corresponderá a aproximadamente 10,7 lux. Así, las condiciones mesópicas corresponderán a aproximadamente 1 Lux(48), y las condiciones escotópicas se establecen desde aproximadamente 0,1 lux o menos.

La adaptación a la oscuridad puede alterarse por la longitud de onda, tamaño pupilar y por el individuo mismo(9).

E. DIAGNÓSTICO GENÉTICO

Se realiza en casos autosómicos dominantes, recesivos y ligados a X, con el fin de mejorar el consejo genético y evitar la aparición de nuevos casos en la familia. Es difícil de realizar en formas simplex. Formas simplex se refiere a casos en que no se han identificado familiares con enfermedades asociadas a la del paciente. Las formas simplex pueden corresponder a casos de herencia autosómica recesiva, casos ligados a X, algunos casos autosómicos dominantes, o mutaciones “de novo” en una familia(107). El diagnóstico genético sirve para estimar el riesgo de recurrencia en generaciones futuras y/o para confirmar un diagnóstico previo.

El diagnóstico molecular también puede usarse para planificar el seguimiento clínico. A veces permite un pronóstico más preciso de la enfermedad. También ha ganado importancia el diagnóstico genético, con el advenimiento de la terapia génica y la posibilidad de poder realizar tratamientos específicos.

La heterogeneidad genética y fenotípica de las distrofias retinianas implican una dificultad tanto para la realización de un diagnóstico genético, como para el desarrollo de estrategias terapéuticas. Por ello, es necesario que no sólo se identifiquen nuevos genes, sino que también se describan correlaciones genotipo-fenotipo, y se determinen las funciones de los genes identificados, o las vías por las cuales producen la enfermedad, para poder desarrollar tratamientos basados en genética(108). Además, las distrofias no sindrómicas también pueden responder al efecto acumulado en más de un gen. Por ello, se necesitará un conocimiento detallado de la interacción proteica para entender estas interacciones.

Las mutaciones y el tamizaje de fenotipos pueden aportar datos que resultan laboriosos para su análisis. Cada gen mutante puede contener diferentes mutaciones que requieren de análisis extensos para determinar qué mutación causa el fenotipo en estudio. Este problema puede ser abordado con métodos de análisis computacionales; los cuales pueden proporcionar “secuencia fenotípica”, y reducir los costos de pruebas de laboratorio(109). La secuenciación masiva está suponiendo un cambio importante en el abordaje del diagnóstico genético(110).

II. Introducción

La historia familiar, apoyada en algunos casos por pruebas genéticas, pueden ayudar a determinar el patrón de herencia y diagnóstico preciso; lo cual ayuda al consejo genético de los pacientes afectados y sus familiares. El consejo genético puede hacerse en muchos casos, pero el diagnóstico genético no siempre es posible. Entendemos como consejo genético el proceso de proveer a los individuos y familiares de información sobre la naturaleza, forma de herencia e implicaciones de un desorden genético, que les permita estar lo suficientemente informados para tomar una decisión personal respecto a la descendencia; la cual se basará en aspectos personales, culturales y éticos del paciente. El momento óptimo para aclarar aspectos de la enfermedad, es antes de procrear, y puede considerarse usar un banco de ADN, ya que la tecnología para detección puede seguir mejorando en un futuro(32).

JUSTIFICACIÓN

Hay evidencia en países desarrollados de que las enfermedades genéticas son una causa mayor de ceguera en la infancia. Sin embargo, hay muy poca información acerca de las mismas en los países en vías de desarrollo y recientemente industrializados, en lo que se refiere a su importancia(14).

Hasta la fecha, en Panamá no se ha realizado ningún estudio que determine la frecuencia con que se presentan las distrofias retinianas en la población en general, y tampoco se ha realizado un mapeo de los focos geográficos de genes asociados a distrofias retinianas. Actualmente no se cuenta con ningún oftalmólogo especializado en el diagnóstico y consejo genético de los pacientes con distrofias retinianas y maculares. Como consecuencia de esto, no se cuenta con un protocolo de manejo de los pacientes con distrofias retinianas, ni con un protocolo de consejo genético.

Al realizar búsqueda en PubMed a diciembre de 2016, se encontró que muy pocas publicaciones recogen la prevalencia, la frecuencia, o las características de los fenotipos y mutaciones más comunes en Hispano-América.

En estudio realizado en Francia, en 1994, se determinó una prevalencia de distrofias retinianas en la población general de 1:1.490(15).

Si estos datos fueran extrapolables a Panamá, nos referiríamos a aproximadamente 2.600 pacientes con esta patología en el país.

El único estudio que se acerca a esta realidad es el realizado en Brasil, en niños con discapacidad; y determinó que la retina era el sitio anatómico más frecuentemente afectado para producir discapacidad visual, en 49,2% de los pacientes; con lo cual se recomendó aumentar los esfuerzos para la prevención primaria, secundaria, y terciaria de la ceguera infantil y considerar la rehabilitación visual en América Latina(111). Sin embargo, algunas de estas enfermedades podrían no ser hereditarias, sino congénitas como sucede con la toxoplasmosis congénita, muy frecuente en

III. Justificación

Brasil(112).

Se espera que este estudio sea un primer paso para la elaboración de una base de datos para el país, con posibilidad de extenderse a otros países de la región iberoamericana.

La base de datos generada a partir del estudio, se espera que aporte pedigrís que permitan el mapeo genético de varias distrofias retinianas con fenotipos claramente identificados. La identificación fenotípica y posteriormente genética permitirán que los pacientes con distrofias retinianas puedan ser identificados y contactados en casos en que se encuentren posibles tratamientos beneficiosos a la condición de los pacientes estudiados. El estudio de la procedencia geográfica en esta región del mundo también permitirá establecer si alguna de estas enfermedades es especialmente frecuente o infrecuente, así como observar algún efecto fundacional que puede hacer sospechar una enfermedad por el conocimiento de este dato.

HIPÓTESIS

Las distrofias retinianas en Panamá se comportan clínica y epidemiológicamente de formas similar a lo ya descrito en la literatura por estudios previos realizados en otros países y áreas geográficas.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Describir características epidemiológicas y clínicas en pacientes y familiares con enfermedades hereditarias de la retina y coroides en Panamá, a lo largo de un periodo de reclutamiento de 2 años.

Objetivos específicos

1. Determinar una tasa de incidencia de las distrofias retinianas en los principales hospitales públicos del país, a lo largo del tiempo del estudio; y describir el comportamiento clínico y epidemiológico de los casos detectados “de novo”.
2. Describir las características clínicas de la totalidad de todas las distrofias retinianas encontradas, en base a diagnósticos con criterios oftalmológicos específicos para las diferentes distrofias retinianas
3. Elaborar y actualizar el registro de casos que permita la creación de una base de datos de las presentaciones clínicas más frecuentes y su distribución geográfica, y genere las bases para un futuro banco de ADN en Panamá, que contribuya en el futuro al estudio de la correlación genotipo-fenotipo.
4. Aportar datos que sirvan para concienciar al personal sanitario de la importancia del manejo adecuado de los pacientes con distrofias retinianas.

VI. Metodología

METODOLOGÍA

A. TIPO DE ESTUDIO:

Se realizó un estudio prospectivo observacional de serie de casos. Los pacientes incluidos fueron aquellos que acudieron a consulta de retina, captados tanto en los dos hospitales públicos, como en la consulta privada de retina más grande de la ciudad de Panamá, en un periodo comprendido entre enero de 2012 y enero de 2014.

Primero se hizo un estudio de incidencia en base a los casos diagnosticados “de novo” en los dos principales hospitales públicos del país a lo largo del período de recolección de datos, con el estudio descriptivo clínico y epidemiológico de los casos diagnosticados por primera vez en dichos hospitales.

Posteriormente se realizó un estudio descriptivo general, de las características clínicas y epidemiológicas del total de los pacientes.

El estudio se llevó a cabo siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki y de confidencialidad en la recolección de datos. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para participar en el estudio. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en la investigación de la Universidad de Las Américas, Ciudad de Panamá, Panamá.

B. LUGAR DEL ESTUDIO

La captación de los pacientes se hizo en el Complejo Hospitalario Metropolitano de la Caja del Seguro Social, en el Hospital Santo Tomás y en Consultorios América. Los dos primeros son los dos hospitales públicos más importantes de Panamá, y únicos que contaban con servicio de retina, en la Ciudad de Panamá, al momento de la toma de datos. Los pacientes, una vez captados fueron citados a Clínica Muñoz, localizada en Consultorios América, en donde se realizó el examen oftalmológico de los mismos, dirigido a la evaluación de enfermedades hereditarias de la retina. Consultorios América está ubicado en el centro de la Ciudad de Panamá, en un área hospitalaria de fácil acceso para el transporte público.

C. UNIVERSO Y MUESTRA

En el estudio se incluyeron todos los casos con diagnósticos de posibles distrofias retinianas a lo largo del estudio: desde el 2 de enero de 2012, hasta el 31 de diciembre de 2013.

Para el estudio de incidencia inicial, se incluyeron todos los pacientes que acudieron a las consultas de retina de los dos hospitales públicos principales del país; de donde obtuvimos el número de nuevos casos diagnosticados.

D. CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA EL ESTUDIO DE INCIDENCIA

- Pacientes atendidos en las unidades de retina de la consulta externa de oftalmología del Hospital Santo Tomás y del Complejo Hospitalario Metropolitano de la Caja del Seguro Social, del 2 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2013.

Criterios de exclusión para el estudio de incidencia:

- Pacientes sin enfermedades hereditarias de la retina

E. CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA LA SERIE DE CASOS EN GENERAL

- Pacientes con diagnóstico de distrofia retiniana previo o de novo.
- Que se les explicaran las condiciones del estudio y aceptaran participar
- Que pudieran acudir a la consulta de Consultorios América, donde se realizó el estudio, a lo largo del tiempo de recolección de datos
- Pacientes que al examen clínico demostraran algún tipo de deterioro funcional de conos, de bastones o de ambos, y en los que hubiese sospecha de que éste pudiera deberse a enfermedad de causa hereditaria

Criterios de exclusión para el estudio descriptivo general:

- Pacientes que no tuvieran diagnóstico de distrofia retiniana previo ni de novo, o en que este

VI. Metodología

fuese descartado después del examen oftalmológico.

- Pacientes que no aceptaran participar en el estudio.
- Pacientes que no contaran con los recursos para acudir al lugar del estudio, ya fuera por lejanía, limitación en recursos o que no contaran con la disponibilidad de un acompañante.
- Pacientes que al examen clínico no mostraran ningún signo de deterioro anatómico ni funcional en la retina.
- Pacientes incapaces de entender y firmar el consentimiento informado.

F. MATERIALES Y MÉTODOS

1. Procedimientos, equipo, instrumental:

a. Toma de datos de la historia clínica

A los pacientes se les tomó la historia clínica oftalmológica dirigida a detallar la presentación clínica de la distrofia retiniana y a detallar los síntomas presentes en cada paciente.

La historia clínica incluyó la construcción del árbol genealógico del paciente y la clasificación subsecuente respecto al modo de herencia que se dedujo del mismo.

b. Toma de Agudeza visual (AV)

Se usó el proyector de optotipos Topcon ACP-8, de Corporación Topcon, Japón, para tomar las agudezas visuales a 6 metros del paciente. La AV se tomó con la mejor corrección con la que contara el paciente en ese momento, y se registraron convertidas a LogMAR. Las agudezas equivalentes a “movimiento de manos” se registraron como LogMAR = 2,3(113). Las agudezas visuales iguales o menores a percepción de luz, fueron eliminadas para los cálculos.

c. Refracción /lensometría

Se realizó medición de las gafas en aquellos casos en que no mejoraban con estenopeico. La graduación de las gafas se verificó con un lensómetro con miras en alas de avión, marca Marco, Jacksonville, Estados Unidos.

d. Presión intraocular y Biomicroscopia

Para tomar las presiones intraoculares y biomicroscopía se usó una lámpara Haag-Streit BM900 con tonómetro de aplanación de Goldman montado en la misma.

VI. Metodología

e. Prueba de visión de contraste

Se usó la cartilla de Pelli-Robson, mostrada en el monitor de una mini laptop Dell inspiron mini, con tamaño de los optotipos ajustados a la distancia. Se les tomó la visión de contraste monocular con la cartilla de Pelli-Robson a 60 cm de distancia, y con la pantalla perpendicular al eje visual del paciente(114), (115), (116).

f. Prueba de visión de colores

Se tomó binocular, con las laminillas a 75 cm. Las pruebas de visión de colores se hicieron usando el Test de Ishihara de 24 laminillas.

g. Campimetría

Se hizo con un campímetro manual de Goldmann marca Topcon SBP-11, Tokyo, Japón.

h. Fundoscopia

Se hizo con la lámpara de hendidura y la lente de 90 dioptrías marca Volk, y con un oftalmoscopio indirecto, marca keeler, y la lente de 20 dioptrías marca Volk.

Se tomaron retinografías de la retina periférica y del polo posterior de todos los pacientes. Las retinografías fueron tomadas con la cámara del OCT marca Topcon.

i. Electrofisiología

Se realizó electrorretinograma a los pacientes que lo ameritaran. Se usó una unidad de electrofisiología UTAS 2000, con electrodos *jet* de contacto.

j. Árbol genealógico

El árbol genealógico fue hecho usando el programa Microsoft Power point.

A partir de los datos recopilados, se elaboró una base de datos en Excel, la cual luego fue procesada

VI. Metodología

para determinar las estadísticas de las distrofias de bastones – conos, de conos – bastones, de Enfermedad de Stargardt, y de otras distrofias retinianas encontradas.

VI. Metodología

G. DEFINICIÓN DE VARIABLES:

- Historia clínica: hallazgos en la historia a ser llenada, según lo exige el documento de recolección de datos. (ver anexo 1 – Hoja de recolección de datos)
- Agudeza visual (AV): última línea de la cartilla en que el paciente sea capaz de identificar por lo menos la mitad de los optotipos, en logMAR.
- Sensibilidad al contraste: Puntaje dado en la hoja de interpretación de la cartilla de Pelli-Robson, correspondiente al logaritmo del porcentaje de contraste que presenten los últimos optotipos en letras que el paciente sea capaz de identificar. Examen realizado usando la pantalla del monitor de la computadora, y condiciones *escotópicas*.
- Visión de colores por prueba de Ishihara: Los pacientes fueron clasificados como normal, protanómalo, protán, deuteranómalo, deutan, o ceguera total al color; según las cartillas que sea capaz de identificar en la prueba.
- Presión intra ocular: valor tonométrico registrado por el investigador, medido con tonómetro de Goldmann al momento del examen oftalmológico.
- Evaluación del cristalino: grado de opacificación de las diferentes partes del cristalino, según la escala de LOCS III(117).
- Evaluación del vítreo anterior, polo posterior y retina periférica por biomicroscopia y oftalmoscopia indirecta: hallazgos patológicos encontrados en la retina por el examinador, al momento del examen oftalmológico, según lo exige el documento de recolección de datos (anexo 1)
- Campimetría: Defecto campimétrico encontrado por campimetría de Goldmann. Puede ser: escotoma central, defecto arqueado, depresión generalizada de la sensibilidad del campo visual o defecto tubular expresado en grados centrales residuales.
- Pedigrí: Árbol genealógico, según presencia o no de enfermedades distróficas retinianas, de acuerdo a como lo refiera el paciente, sus familiares, y al examen de familiares en primer a segundo grado de consanguinidad. En función de este se clasifican los pacientes según su modo de herencia en: casos aislados, autosómicos dominantes, autosómicos recesivos, recesivos ligados a X, simplex ó de herencia mitocondrial

H. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los análisis estadísticos se realizaron a partir de una base de datos de LibreOffice calc, con el uso de las funciones para cálculos estadísticos, con significancia de 0,05.

La tasa de incidencia, se calculó como el cociente entre el número de casos nuevos y el periodo de tiempo considerado.

La incidencia acumulada, se calculó como el cociente entre número de casos nuevos y el número de individuos en riesgo en la población, durante el periodo de tiempo considerado.

Para el análisis de variables cuantitativas se calcularon la media, mediana, desviación estándar, calculada por la herramienta de fórmulas del LibreOffice calc, y se incluyó el rango de las observaciones.

Para comparación entre variables cualitativas, se usó la prueba de chi cuadrado; y para comparaciones entre variables cuantitativas de escala continua, se usó la t de student.

RESULTADOS

A. ESTUDIO DE INCIDENCIA

En el periodo de estudio, del 2 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2013, se atendieron 4.740 pacientes por la unidad de retina del servicio de oftalmología del Hospital Santo Tomás, y 13.944 pacientes por la unidad de retina del servicio de oftalmología del Complejo Hospitalario Metropolitano, de la Caja del Seguro social; para un total de 18.684 pacientes en los dos hospitales públicos de adultos, con consulta especializada de retina en la Ciudad de Panamá.

Se encontraron 10 pacientes con diagnóstico “de novo”; lo cual corresponde a una incidencia de 5 pacientes con diagnóstico nuevo por año. En base a esta incidencia, se calculó la incidencia acumulada en 5,35 pacientes con enfermedades hereditarias de la retina por cada 10.000 pacientes atendidos en la consulta de retina, a lo largo de los dos años que duró la recolección de los datos. De los pacientes con diagnóstico de novo, 7 fueron evaluados porque tenían algún familiar con distrofia retiniana ya diagnosticada. Dos presentaron nictalopia como síntoma principal, y sólo 1 paciente presentó disminución de AV en el momento del diagnóstico.

Por otra parte, la incidencia de RP típica en nuestra población estudiada fue de 1/10.000, y la incidencia en general de distrofias de bastones y conos, incluyendo formas atípicas de RP fue de: 2.67/10.000 pacientes atendidos en las consultas de retina de hospitales públicos en Panamá, para la muestra estudiada.

B. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE TODOS LOS PACIENTES ESTUDIADOS

En Consultorios América, se atendieron 3.420 pacientes a lo largo de los dos años; que sumados los 18.684 pacientes atendidos en los servicios de retina públicos, sumaron 22.104 pacientes atendidos en total.

Del total de 22.104 pacientes atendidos en los tres centros de captación, se tomaron los datos de 60 pacientes de 49 familias.

La frecuencia con que se observaron distrofias retinianas en la consulta de retina de los tres centros de atención, a lo largo de los dos años del estudio fue de 2,7 casos por cada 1.000 pacientes atendidos y en la población estudiada.

Se elaboró una base de datos a partir de 42 pacientes de 34 familias que finalmente aceptaron acudir a la evaluación clínica para ser incluidos en el estudio descriptivo.

De los pacientes que acudieron a la evaluación, 19 (44%) fueron mujeres y 24 (66%) fueron hombres.

Se encontró un rango de edad entre 7 y 87 años, con media en 40 años, desviación estándar en +/- 19,64 y mediana en 37 años.

Se observaron 22 pacientes (52,3%) con patrón de herencia autosómico recesivo, pero por otro lado, hubo 11 casos (25,5% del total estudiado), en los cuales no se pudo especificar el patrón de herencia al no conocer a sus familias ni, por ende, sus antecedentes familiares.

VII. Resultados

Tabla VII.1. Distribución de familias y pacientes con distrofias retinianas, según patrón de herencia.

	Familias	Familias con consanguinidad relativa	Individuos
Árbol genealógico no aporta suficiente información	8	6	10
Patrón de herencia autosómico dominante	6	4	9
Patrón de herencia autosómico recesivo	18	11	18
Patrón de herencia ligado a X	2	0	5

Se prestó particular atención a los datos de consanguinidad, incluyendo consanguinidad relativa; entendiendo como consanguinidad relativa la condición de descendientes de padre y madre procedentes de un mismo pueblo, en una zona rural. Se encontró que veinticuatro (57%) de los pacientes eran descendientes de padre y madre provenientes del mismo pueblo, en zonas rurales; lo cual se considera consanguinidad relativa.

La distribución geográfica de los pacientes la presentamos en la Tabla VII.2.

Tabla VII.2. Distribución de casos de distrofias retinianas por provincias y comarcas de origen

Bocas del Toro	1
Coclé	1
Colón	1
Chiriquí	6
Darién	1
Herrera	3
Los Santos	6
Panamá	9
Veraguas	7
Gunayala	5
Colombia	1
Venezuela	1
Total	42

VII. Resultados



Figura VII.1. Distribución de casos de distrofias retinianas por provincias y comarcas de origen, en la cual se observa la mayor frecuencia de enfermedades hereditarias de la retina estudiadas, provenientes de las provincias de Panamá, Los Santos, Veraguas y Chiriquí.

Diez de los pacientes no tenían un diagnóstico previo de distrofia retiniana (23,8%). La AV de los pacientes diagnosticados por primera vez, se observó con media en 0,6LogMAR (0,25 métrico decimal), mediana de 0,45LogMAR (0,36 métrico decimal), con desviación estándar en +/-0,7 LogMAR y rango entre 0LogMAR y 2,3LogMAR (1 y 0.5 métrico decimal).

En el interrogatorio retrospectivo, en lo que se refiere a la edad en que empezaron a notar los primeros síntomas, no se encontró diferencia entre los pacientes con distrofias de conos-bastones y los pacientes con distrofias de bastones-conos ($t = 0,36$, $p = 0,72$). La media de edad en la primera consulta oftalmológica fue de 26 años con desviación estándar en +/- 18,87, con mediana en 25 años y rango entre 1 y 66 años.

Diecinueve de los 42 pacientes refirieron antecedente familiar de ceguera.

Los diagnósticos clínicos de estos pacientes se presentan en la tabla VII.3..

VII. Resultados

Tabla VII.3: Pacientes con distrofias retinianas según diagnóstico clínico.

Retinitis pigmentosa	18
Retinitis punctata albescens	2
Distrofia de bastones y conos, sin pigmento	5
Síndrome de Usher	4
Distrofias de conos y bastones	6
Enfermedad de Stargardt	2
Fundus flavimaculatus	1
Stargardt-Like	2
Distrofia areolar central	1
Ceguera nocturna estacionaria congénita	1

1. Distrofias de bastones-conos:

Veintinueve pacientes presentaron distrofias de bastones y conos, de los cuales 17 (58,6%) fueron varones y 12 (41,4%) mujeres. La Edad media estuvo en 38,46, con desviación estándar de +/-20,28 años, mediana en 35 años y rango entre 7 y 87 años,.

La proveniencia de los pacientes se presenta en la Tabla VII.4.

Tabla VII.4. Pacientes con distrofias de bastones-conos según provincias y comarcas de origen

Bocas del Toro	1
Chiriquí	5
Coclé	1
Colón	1
Darién	1
Herrera	3
Gunayala	4
Los Santos	4
Panamá	5
Veraguas	4

De los pacientes estudiados, 6 no tenían diagnóstico previo, y 23 sí habían sido diagnosticados previamente.

De los 29 pacientes, 4 tenían alguna forma de alteración auditiva. Ninguno presentó hipoacusia profunda ni alteración vestibular. Dos (2) presentaron hipoacusia bilateral; con lo cual encajaron en el diagnóstico de Usher II y representaron 4,76% del total de los pacientes estudiados.

VII. Resultados

Historia familiar: fue positiva en 18 de los 29 pacientes; en los cuales 14 (48,3%) referían tener o haber tenido algún familiar ciego, 2 pacientes refirieron antecedente de cataratas juveniles en un familiar. Siete pacientes (24,1%) refirieron tener algún familiar con distrofia retiniana, de los cuales uno presentaba enfermedad de Stargardt, 3 RP y 3 no fueron especificados. Un paciente refirió tener un familiar con distrofia retiniana e hipoacusia. En uno de los casos, el paciente refirió historia familiar de desprendimiento de la retina. Un paciente refirió antecedentes familiares de miopía patológica, y 2 refirieron historia familiar de glaucoma.

Patrón de herencia: Se encontró consanguinidad relativa en 15 pacientes de 14 familias. Seis pacientes (20,7%) de 5 familias mostraron patrón de herencia compatible con herencia autosómica dominante, 10 pacientes (34,5%) de familias distintas mostraron patrón de herencia compatible con autosómico recesivo. Cinco individuos (17,5%) de 2 familias mostraron patrón de herencia ligado a X. Algunos ejemplos de árboles se pueden observar en las figuras VII.2 a la VII.5.

En 8 pacientes (27,6%) de 6 familias, no se pudo determinar un patrón de herencia determinado.

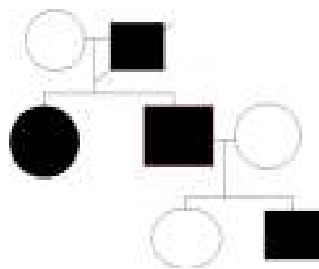


Figura VII.2. Árbol genealógico con varios individuos afectados por distrofia de bastones-conos, con patrón de herencia autosómico dominante. En el mismo hay tanto formas pigmentadas como no pigmentadas.

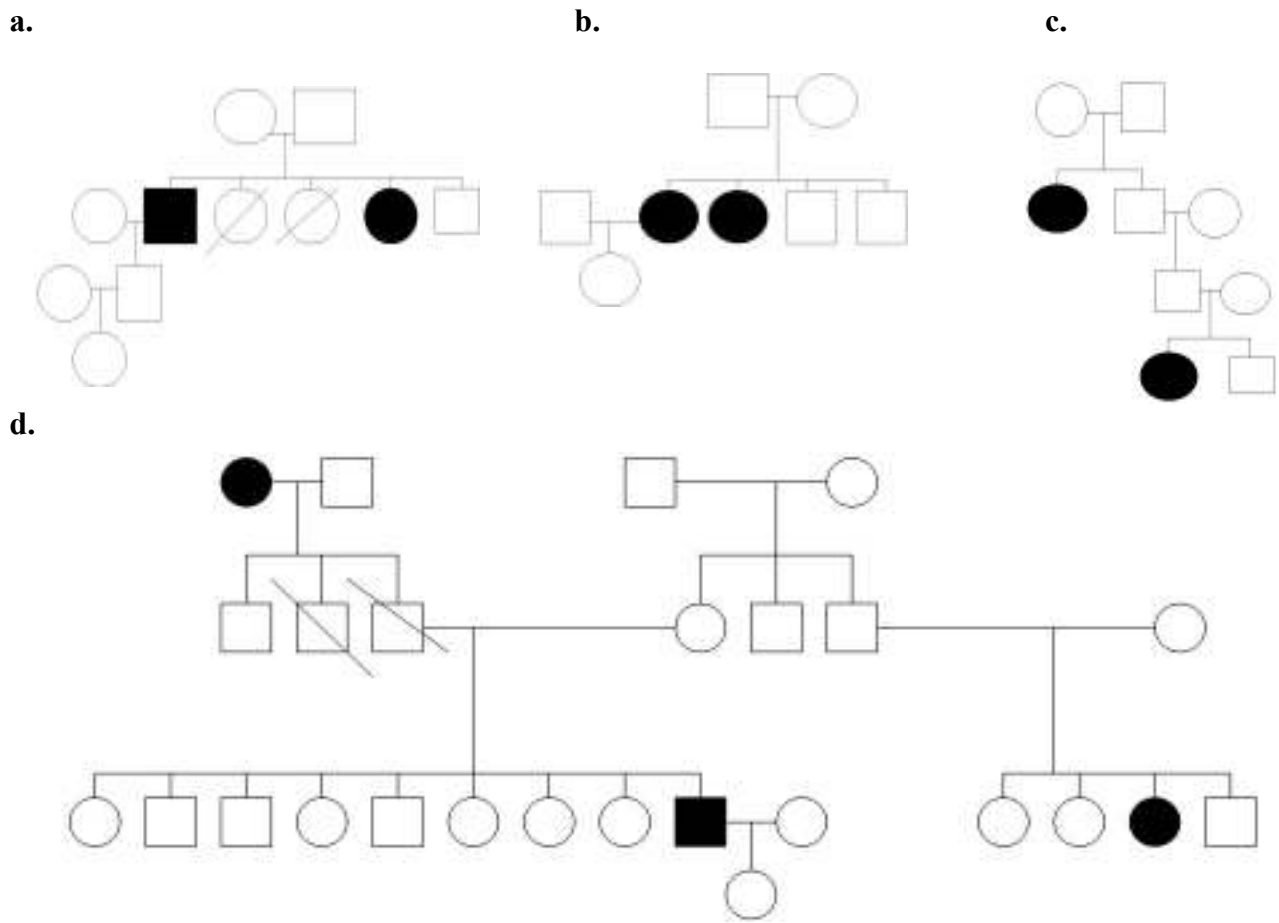
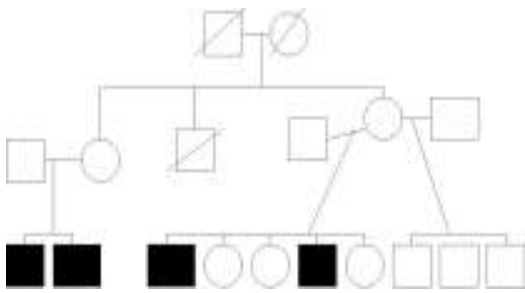


Figura VII.3. Árboles genealógicos con individuos afectados por distrofia de bastones-conos, con patrón de herencia autosómico recesivo.

a.



b.

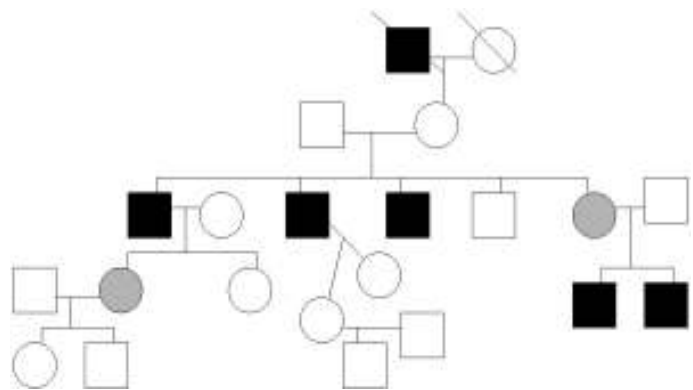
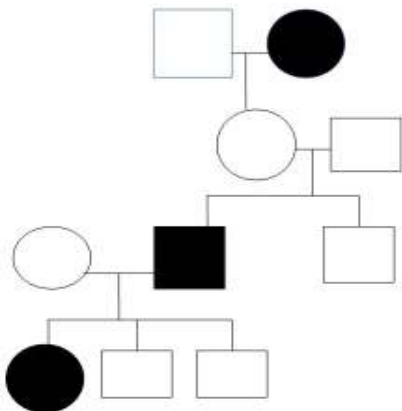


Figura VII.4. Árboles genealógicos con individuos afectados por distrofia de bastones-conos, con patrón de herencia ligada a X. Obsérvese mujeres portadoras, con miopía patológica, representadas con color gris en la figura VII.4.b.

a.



b.

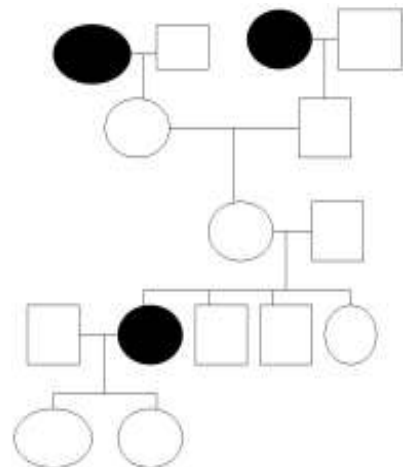


Figura VII.5. Árboles genealógicos con individuos afectados por síndrome de Usher. Nótese el patrón autosómico pseudo-dominante en la figura VII.5.a, y el patrón autosómico recesivo en la figura VII.5.b.

Antecedentes oftalmológicos: Una paciente presentó un ojo en amaurosis, debido a un cuadro de “pseudo-Coats”, y el ojo contralateral, con cicatrices de pan-foto-coagulación.

Cuatro pacientes tenían antecedente de estrabismo y dos pacientes tenían antecedente de desprendimiento de retina. Se observó un paciente con edema macular quístico, otro con glaucoma y otro con ambliopía.

Estado refractivo: Diecisiete pacientes fueron miopes, 4 hipermétropes, y 8 pacientes estuvieron cercanos a la emetropía. El equivalente esférico tuvo una media de -1,86 dioptrías, con mediana en -2,00 dioptrías, desviación estándar en +/-3,25 y rango entre -7,50 y +0,75.

Motivo de consulta: fue por disminución de AV en 19, fotopsias centrales en 2, familiar con distrofia en 4 y nictalopia en otros 4.

La edad media al momento que se realizó el diagnóstico por primera vez fue de 26,3 años, con mediana en 24 años, con desviación estándar de +/- 18,9 años y rango entre 1 y 63 años. La media en la aparición de los primeros síntomas estuvo en 24,44 años, con mediana en 24 años, desviación estándar en +/- 16,9 años y rango entre 1 y 67 años.

El primer síntoma en aparecer fue: nictalopia, en 14 pacientes, hemeralopia en 9, aumento en tiempo de adaptación a la oscuridad en 3 pacientes, contracción del campo visual en 2 pacientes, y fotofobia en 1 caso. En todos los casos, la pérdida de visión fue progresiva.

Agudeza visual en logMAR: la media fue de 0,86LogMAR (0,14 métrico decimal), la mediana de 0,7LogMAR (0,2 métrico decimal), con desviación estándar en +/- 0,7LogMAR y rango entre 0 y 2,3 (1 y 0,5 métrico decimal). Tres ojos fueron eliminados de los cálculos por presentar agudezas visuales de percepción de luz (con o sin proyección), o no percepción de luz.

Presión intraocular: la media fue de 12,5, desviación estándar de +/-3,3, mediana de 11 mmHg, y rango entre 10 y 17 mmHg.

Motilidad ocular extrínseca: se encontró un pacientes con exoforia, un paciente con endoforia y dos pacientes con exotropia.

Estado del cristalino: De los 58 ojos de los 29 pacientes, el estado del cristalino se encontró así: 15 ojos pseudofáquicos, 4 ojos tenían catarata cortico-nuclear, un ojo tenía catarata subcapsular posterior, y un ojo tenía catarata cortico-nuclear con componente subcapsular posterior. El resto de los ojos presentaron cristalinos claros.

Respecto a los datos de Fondo de ojo:

Se pueden observar algunos ejemplos de los fondos de ojos de los pacientes estudiados, con distrofias de bastones-conos, de la figura VII.6. a la VII.11.

1. Nervios ópticos: se presentaron atróficos en los dos ojos de un paciente, blanquecino por gliosis en los dos ojos de un paciente, y encontramos un nervio óptico excavado en 1 ojo de un paciente.

2. Vasos retinianos: estaban adelgazados en 20 de los 29 pacientes con distrofia de bastones y conos (68,9%)

3. Pigmento en el fondo de ojo: Hubo pigmento retiniano en 21 de los 29 pacientes examinados (72,4%); en los cuales 7 presentaron pigmento redondeado, y 14 presentaron pigmento espiculado. Los 21 pacientes tenían los depósitos de pigmento más concentrados en la media-periferia. Dos pacientes presentaron aspecto compatible con retinitis punctata albescens (6,9% del total de las distrofias de bastones y conos). Tres de los pacientes que no tuvieron pigmento organizado, presentaron retinas con aspecto de sal y pimienta. Uno de los pacientes que no tuvo pigmento organizado presentó atrofia generalizada de la coroides, y dos pacientes no presentaron cambios pigmentarios evidentes a la oftalmoscopia.

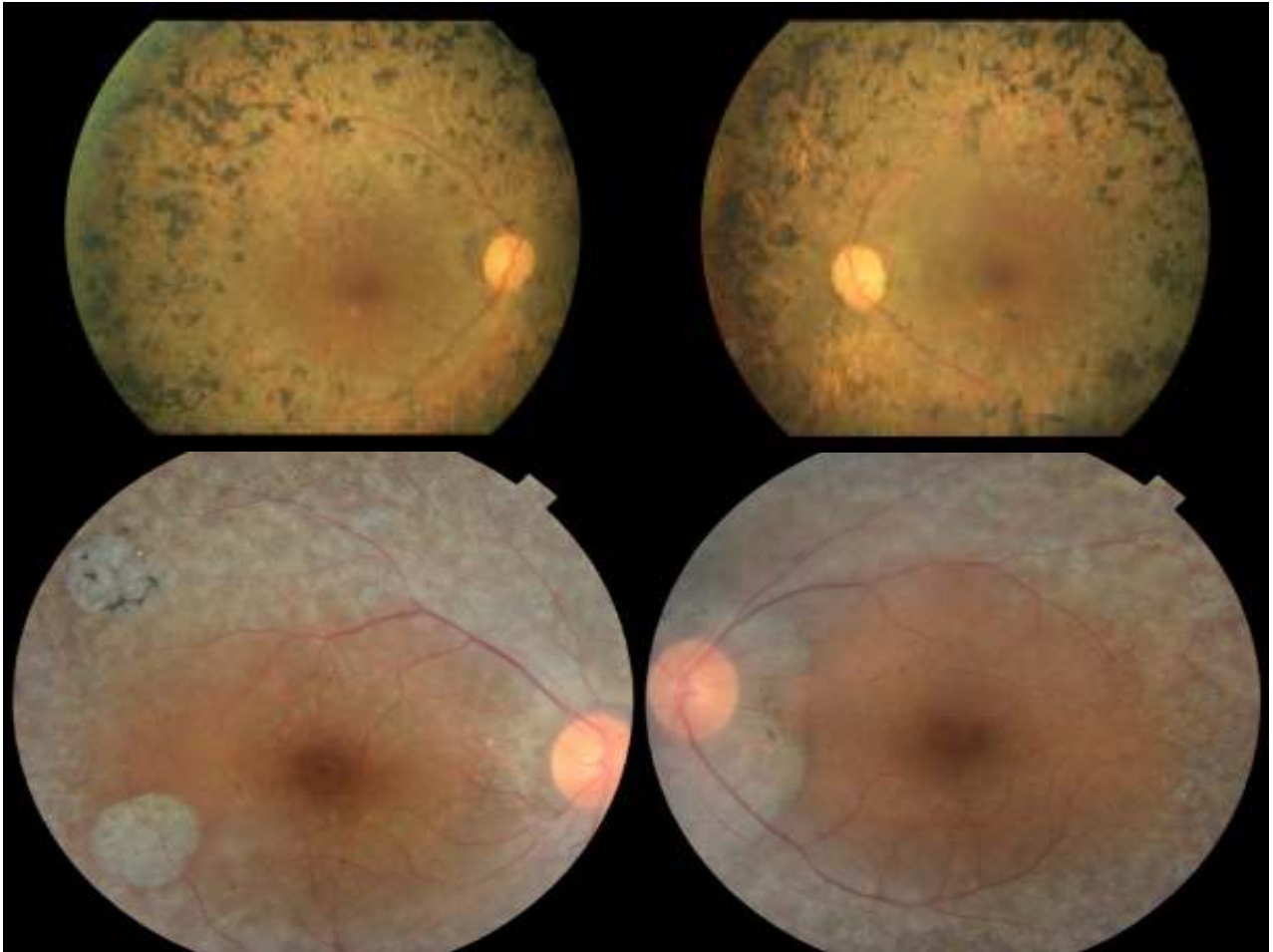
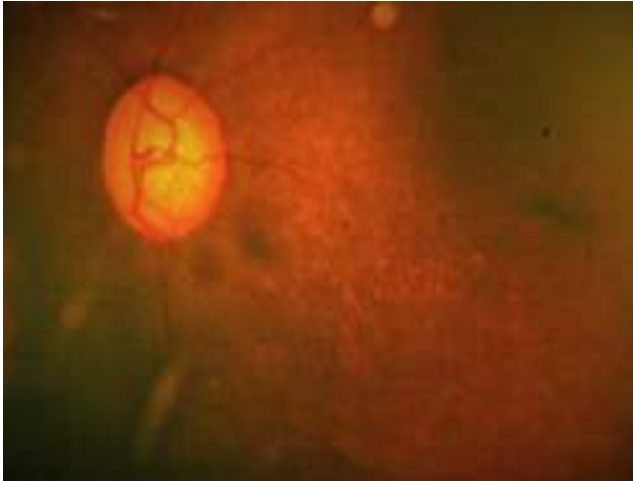
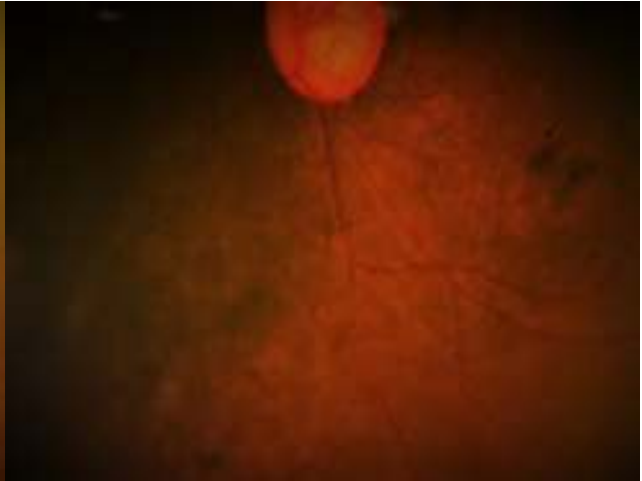


Figura VII.6. Arriba: Se observa el pigmento intrarretiniano organizado en forma de espículas óseas, principalmente afuera de las arcadas temporales. También se observa el adelgazamiento de los vasos retinianos y el color pálido de la papila óptica. Abajo: Se observa distrofia de bastones-conos, en la cual se observa aspecto moteado blanquecino fuera de arcadas, propio de Retinitis punctata albescens.

a.



b.



c.



d.

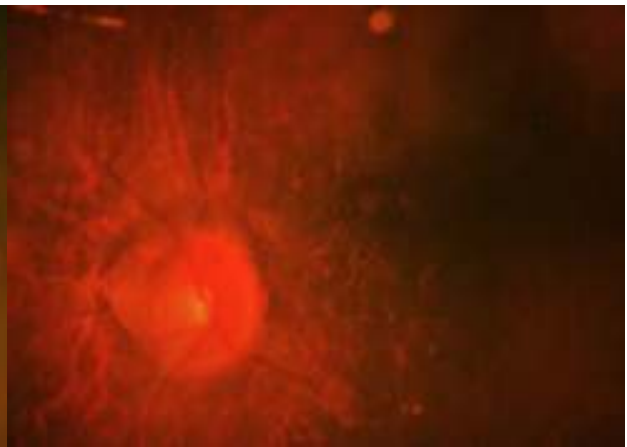


Figura VII.7. Retinografías de pacientes con distrofias de bastones-conos no pigmentadas. Nótese el aspecto en sal y pimienta en las figuras VII.7.a y VII.7.b; al igual que la atrofia coroidea en las figuras VII.7.c. Y VII.7.d.

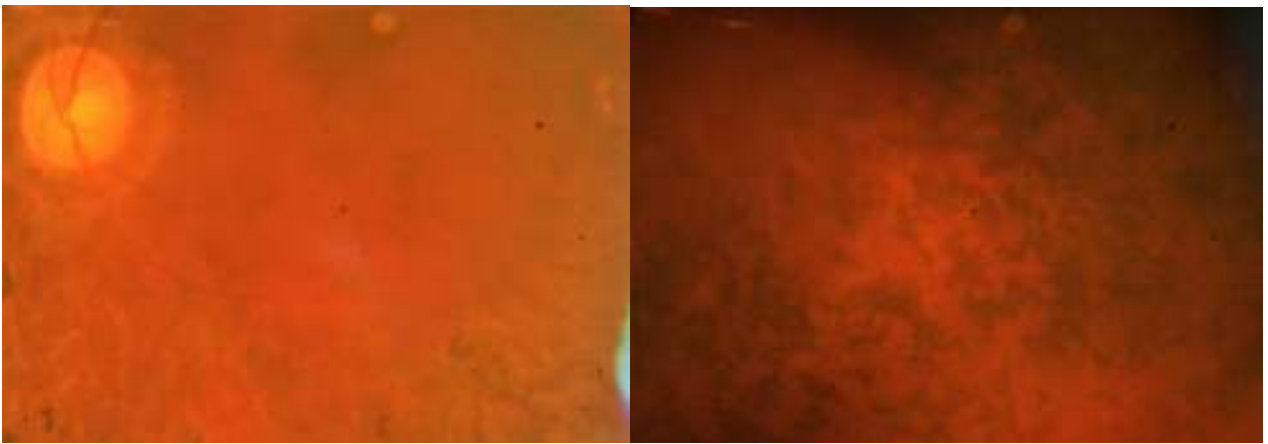


Figura VII.8. Retinografías de paciente con retinitis pigmentosa autosómica dominante. Se observa pigmento organizado, principalmente en retina periférica.

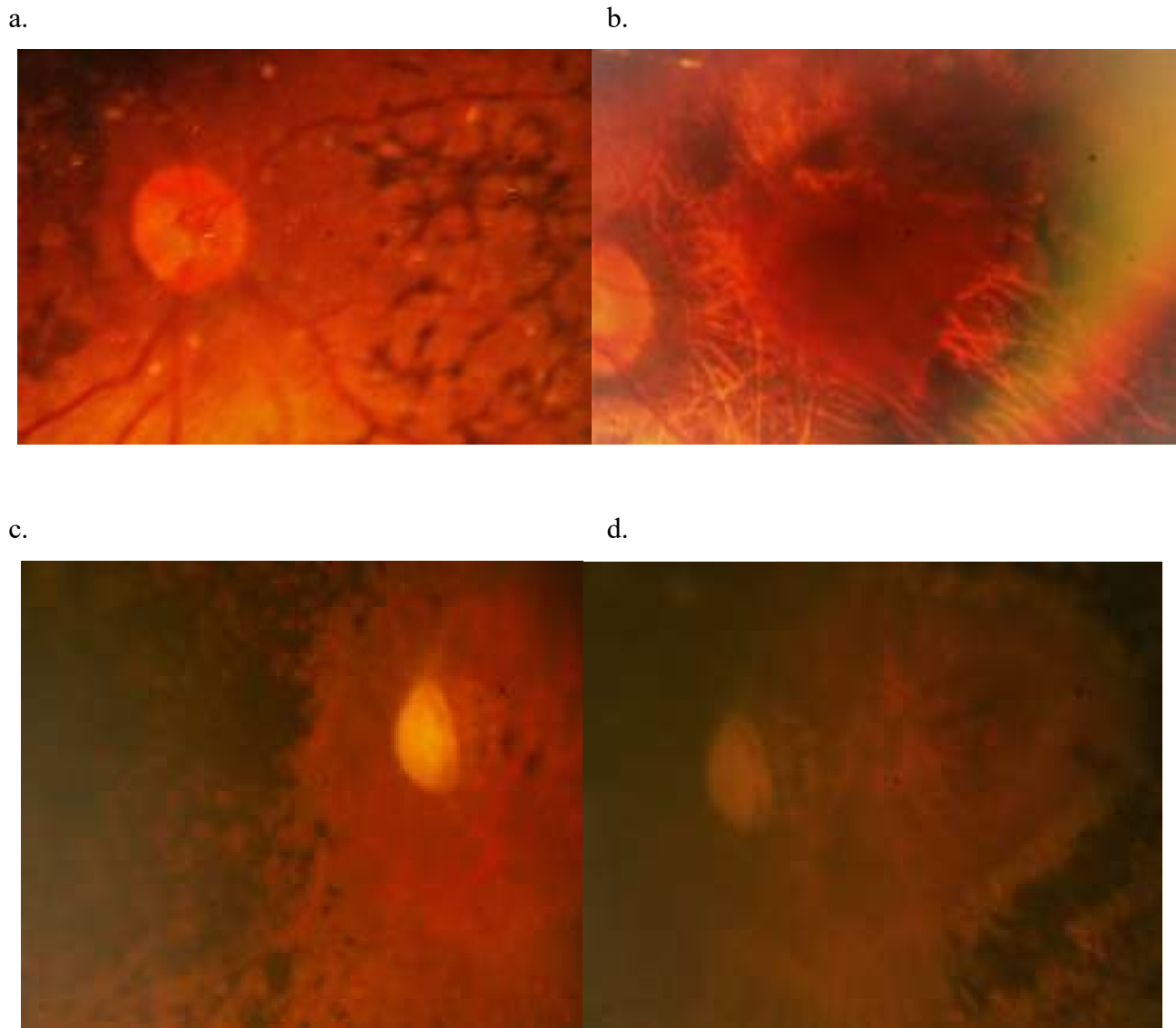
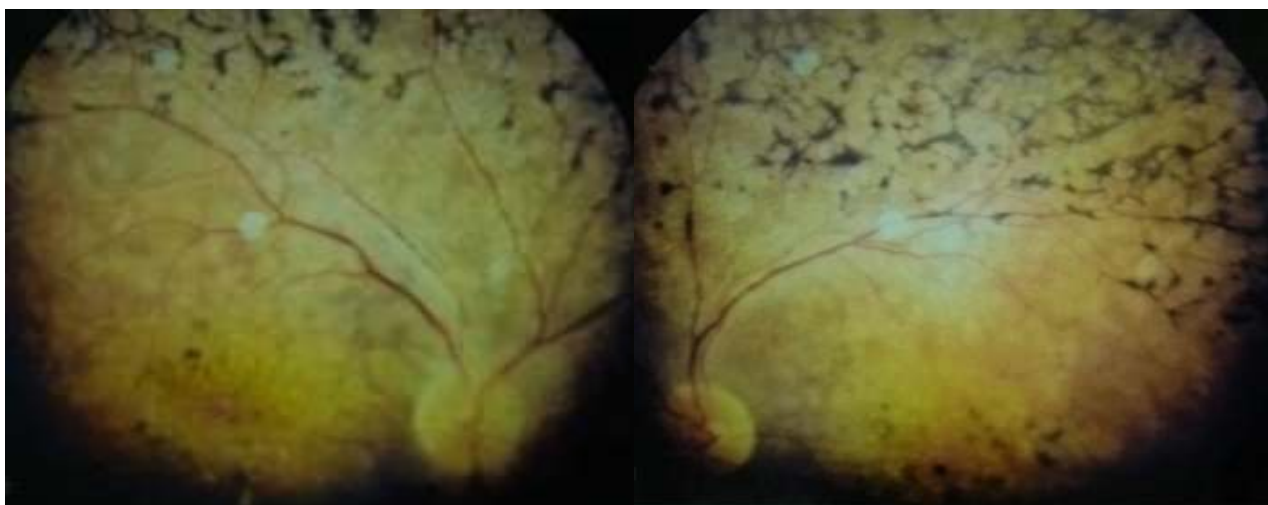


Figura VII.9. Retinografías de paciente con retinitis pigmentosa con patrones de herencia autosómicos recesivos. En la figura VII.9.a., se observa pigmento organizado en media periferia. En la figura VII.9.b. Se observa el pigmento organizado, asociado a atrofia coroidea. Las figuras VII.9.c y VII.9.d. Corresponden a una misma paciente de edad avanzada, con pobre agudeza visual. Nótese que además del pigmento organizado, tiene papilas oblicuas y pálidas.

VII. Resultados

a.



b.

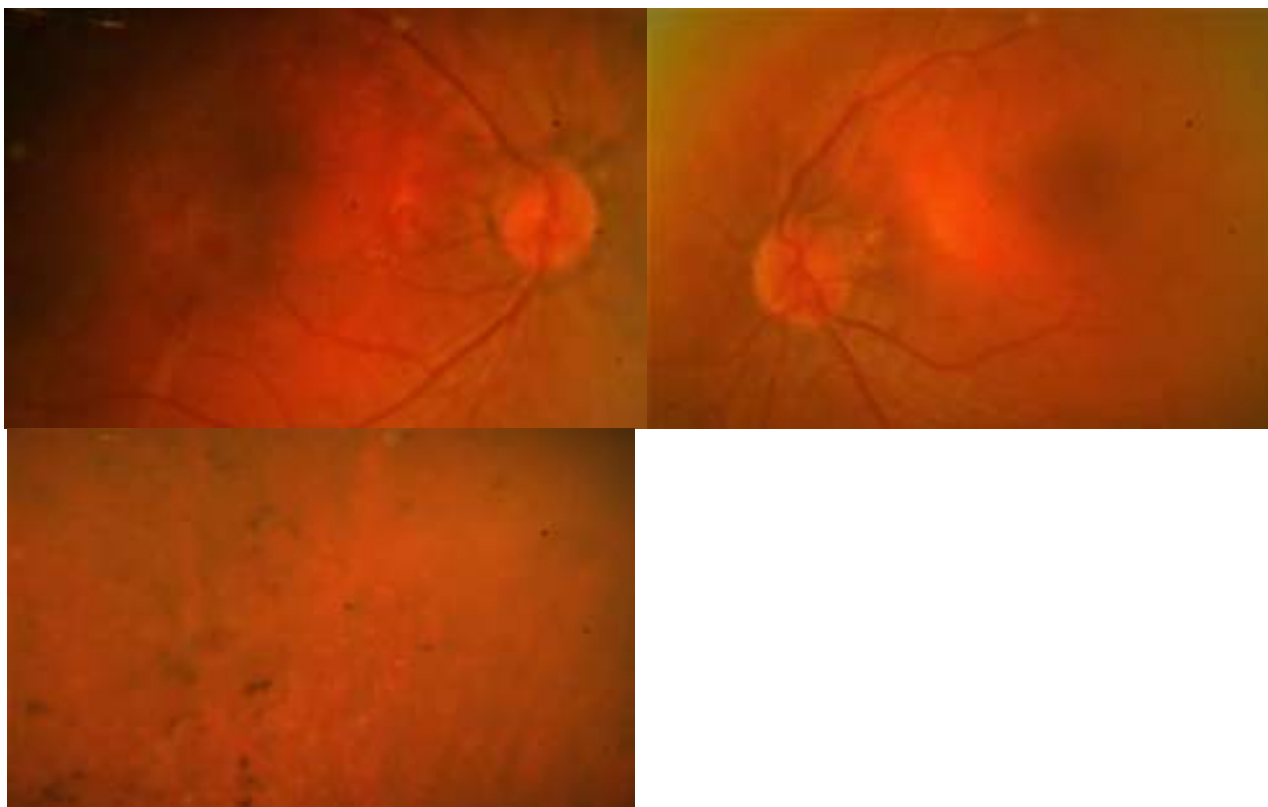
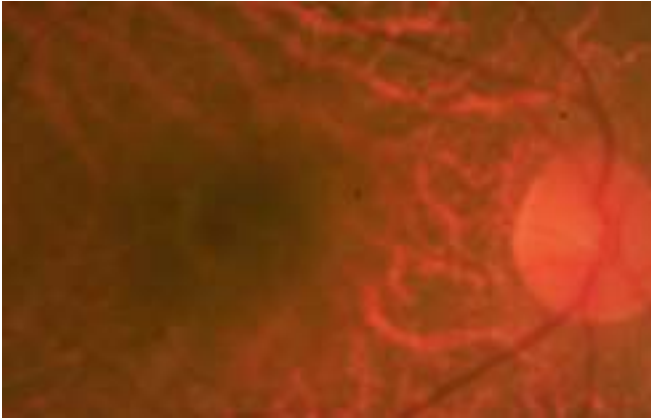


Figura VII.10. Retinografías de pacientes con retinitis pigmentosa sin patrón de herencia determinado (simplex). En la figura VII.10.a. se observa pigmento organizado en media periferia. La figura VII.10.a. Corresponde a retinografías de paciente joven organización sutil de pigmento, principalmente en media y extrema periferia.

a.



b.

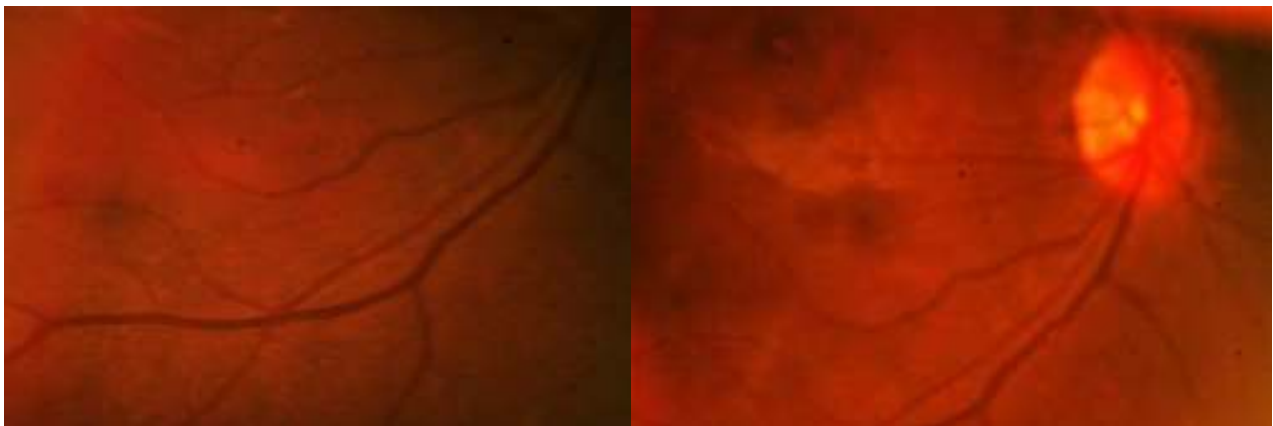


Figura VII.11. Retinografías de pacientes con síndrome de Usher. En la figura VII.11.a se observa atrofia coroidea, y en la figura VII.11.b, se observa retina con aspecto en sal y pimienta.

Visión de colores: El test de Ishihara fue normal en 10 de los pacientes con distrofia de bastones y conos; y se encontró discromatopsias en 19 pacientes. Entre las discromatopsias, la ceguera total al color fue la más común (8 casos), luego la deuteranomalía (7 casos). Se encontró 3 pacientes con ceguera total a colores, y un paciente no pudo evaluarse por presentar importante disminución de su AV.

Visión de contraste: Veinticuatro de los 58 ojos con distrofias de bastones y conos tuvieron una AV corregida mejor o igual a 0,47LogMAR (0.3 métrico decimal), lo cual permitió evaluar la sensibilidad al contraste con la prueba de Pelli-Robson. La media en visión de contraste en este subgrupo de pacientes de mejor AV estuvo en 1,756, con rango entre 0,16 y 2,25 (puntaje de Pelli-Robson).

Campos visuales: La perimetría Goldmann mostró contracción del campo visual en 28 de los pacientes estudiados. La baja visión de uno de los pacientes no permitió su evaluación.

2. Distrofias de Conos – Bastones

En el estudio se encontraron 6 pacientes con distrofias de conos y bastones; de los cuales 3 fueron mujeres y 3 varones. No hubo parentesco entre los pacientes estudiados.

La edad media estuvo en 28 años, con desviación estándar de +/- 16,54 años, y rango entre 23 y 67 años. No hubo diferencia en la mediana de la edad de diagnóstico entre las distrofias de conos-bastones y las de bastones-conos (28 años, vs 24 años) (t de Student = 0,37, p = 0,71).

La procedencia de los pacientes se resume en la tabla VII.5.

Tabla VII.5.: Pacientes con distrofias de conos-bastones según provincias y comarcas de origen.

Gunayala	1
Los Santos	1
Panamá	3
Veraguas	1

De los 6, todos tenían diagnóstico previo de distrofia retiniana.

En cuanto al estado refractivo, un paciente fue miope, con -3,00 dioptrías, los otros 5 estuvieron cercanos a la emetropía.

Todos refirieron disminución de AV como motivo de consulta.

Cuatro pacientes (67%) refirieron nictalopia como primer síntoma; mientras que los otros 2 (33%) refirieron hemeralopia. La edad media de inicio de los síntomas fue a los 17 años, con rango entre 5 y los 47 años, y desviación estándar de +/- 15,19 años. Se observó que los pacientes que debutaron con nictalopia como síntoma inicial tuvieron una edad promedio de 22.7 años; y los pacientes que debutaron con hemeralopia tuvieron 33 años como edad promedio. En todos los casos la enfermedad evolucionó de manera progresiva. Cuatro de los pacientes (57%) refirieron fotopsias.

Uno de los pacientes presentó antecedente de hipoacusia unilateral, otro presentó bradicardia y otro refirió hipotiroidismo.

VII. Resultados

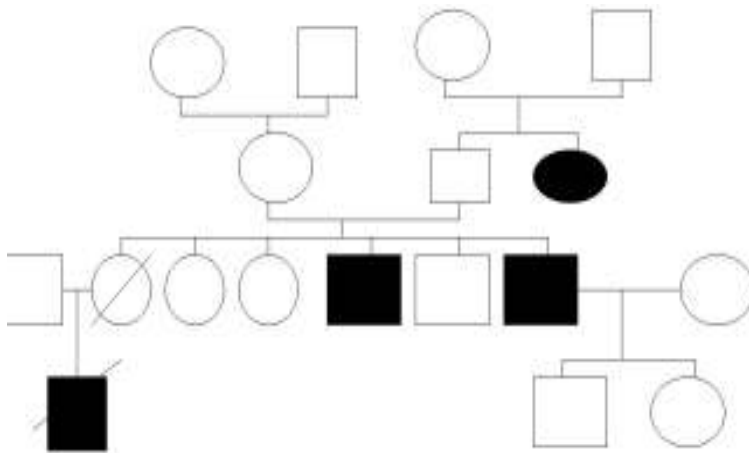
Historia familiar: En lo que se refiere a antecedentes familiares, uno de los casos tenía distrofia de bastones y conos (hermana). Tres de los 6 pacientes (50%) tenía antecedente familiar de ceguera. Un paciente refirió antecedente familiar de glaucoma y otro de estrabismo.

Patrón de herencia: Cuatro pacientes tuvieron árboles familiares sugestivos de herencia autosómica recesiva, uno de herencia autosómica dominante, y en un caso, no se pudo determinar un patrón de herencia.

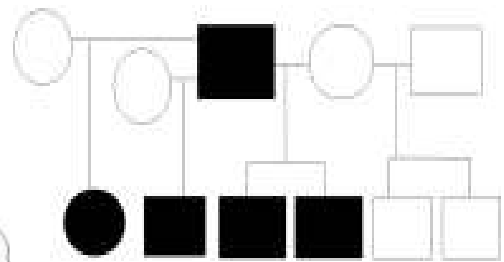
En la figura VII.12 se muestran algunos árboles genealógicos observados.

VII. Resultados

a.



b.



c.

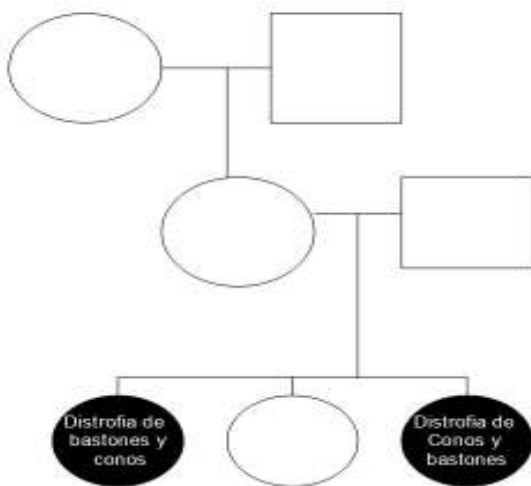


Figura VII.12. Árboles genealógicos de pacientes con distrofia de conos-bastones. En la figura VII.12.a. se observa un patrón de herencia autosómico recesivo. En la figura VII.12.b, se observa un patrón de herencia autosómico dominante. En la figura VII.12.c., se observa un patrón de herencia aparentemente autosómico recesivo; en donde, en una misma familia hay dos hermanos: uno con distrofia de bastones-conos, y otro con distrofia de conos-bastones.

Agudeza visual: La media fue de 1,4LogMAR (0,4 métrico decimal) y la mediana estuvo en 1,5LogMAR (0.32 métrico decimal), con desviación estándar de +/-0,6LogMAR y rango entre 0,48 y 1LogMAR (0.3 y 0.1 métrico decimal). Un paciente no fue incluido en los cálculos por presentarse sin percepción de luz bilateral, tenía 67 años al momento de la evaluación, con inicio de síntomas a los 47 años.

Presión intraocular: La media estuvo en 11,2 mmHg; con mediana en 10 mmHg, desviación estándar en +/-3,6 y rango entre 10 y 18 mmHg.

Motilidad ocular extrínseca: Dos pacientes presentaron exotropia y un paciente exoforia. La proporción encontrada de estrabismo en pacientes con distrofias de conos-bastones (50%) es significativamente mayor (chi cuadrado = 4,94, $p = 0,026$) que la proporción encontrada en las distrofias de bastones-conos (13%). Los 3 pacientes pertenecían a familias diferentes, y procedían de diferentes provincias.

Estado del Cristalino: Estuvo claro en 4 pacientes. Uno presentó cataratas subcapsulares posteriores en ambos ojos y 1 era pseudofáquico, operado 14 años antes del estudio.

Respecto a los datos de Fondo de ojo:

1. Nervio óptico: En todos los casos, el aspecto estuvo dentro de rango normal.

2. Vasos retinianos: Cuatro de los 6 pacientes presentaban disminución del calibre arteriolar en la retina, entre los cuales estaban los dos pacientes con pigmento espiculado.

3. Pigmento en el fondo de ojo: Dos de los pacientes presentaron pigmento con aspecto espiculado, y uno pigmento trirradiado. En los tres casos pigmentados, el pigmento se encontró concentrado en el polo posterior. Los 3 pacientes sin pigmento organizado mostraron cambios pigmentarios difusos, con retina en aspecto de sal y pimienta. En todos los casos, los cambios se concentraron en el polo posterior. Se ilustran retinografías de pacientes con distrofias conos-bastones, de la figura VII.13 a la VII.15.

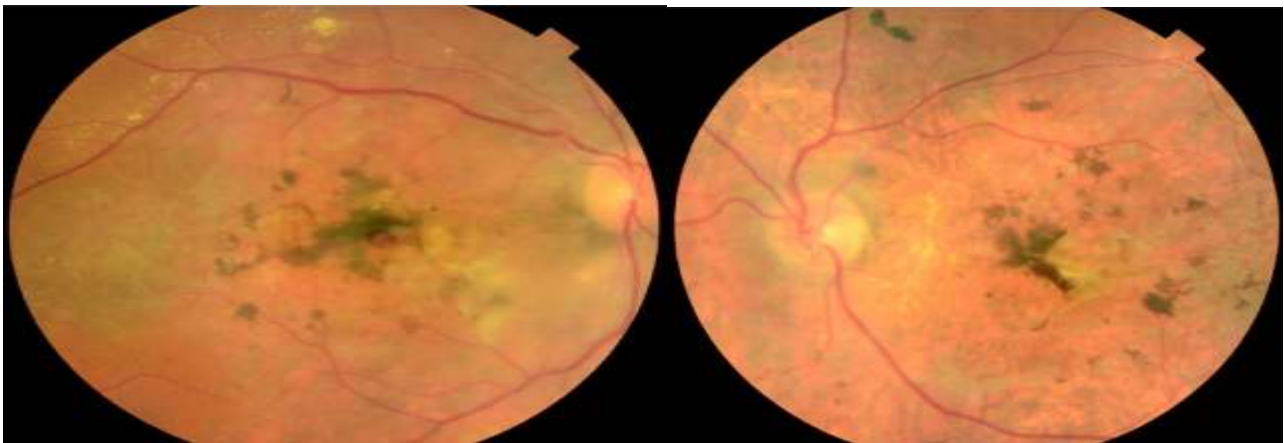
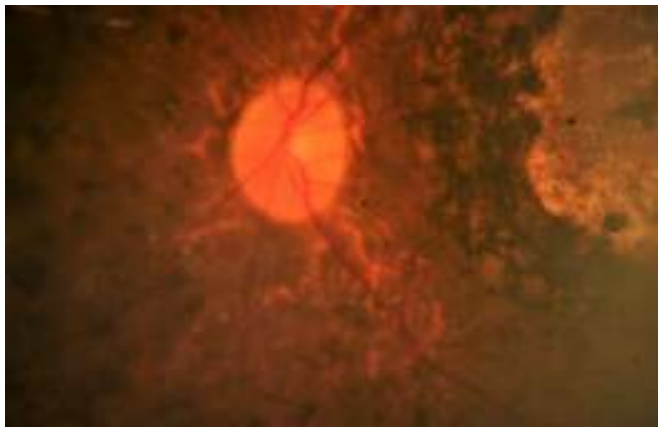


Figura VII.13. Retinografías de paciente con distrofia de conos-bastones pigmentada. Se observa el pigmento intrarretiniano organizado, predominantemente en el polo posterior, entre arcadas temporales. Obsérvese el aspecto de la papila óptica, sin la palidez característica de las distrofias de bastones-conos.

a.



b.

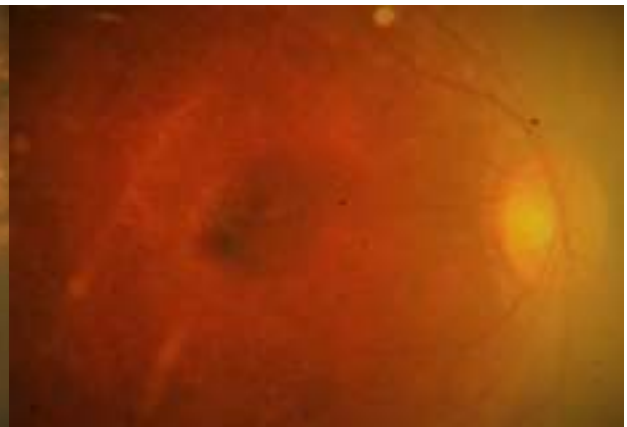
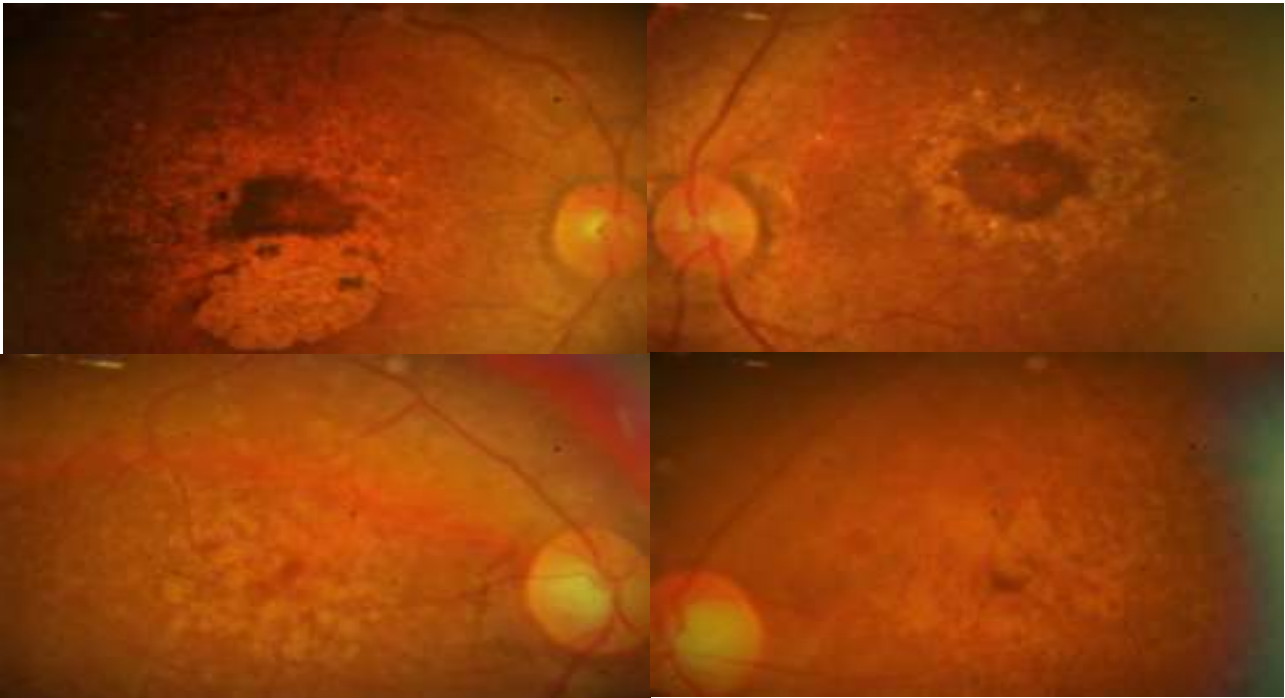


Figura VII.14. Retinografías de distrofias de conos-bastones. Se observan el contraste entre dos cuadros clínicos. La figura VII.14.a. corresponde a retinografía de paciente con distrofia de conos-bastones con patrón autosómica dominante, que desarrolló atrofia concentrada en la mácula. La figura VII.14.b. corresponde retinografía de paciente con patrón de herencia recesivo, en el cual sólo se observa aspecto en sal y pimienta de la retina.

VII. Resultados

a.



b.

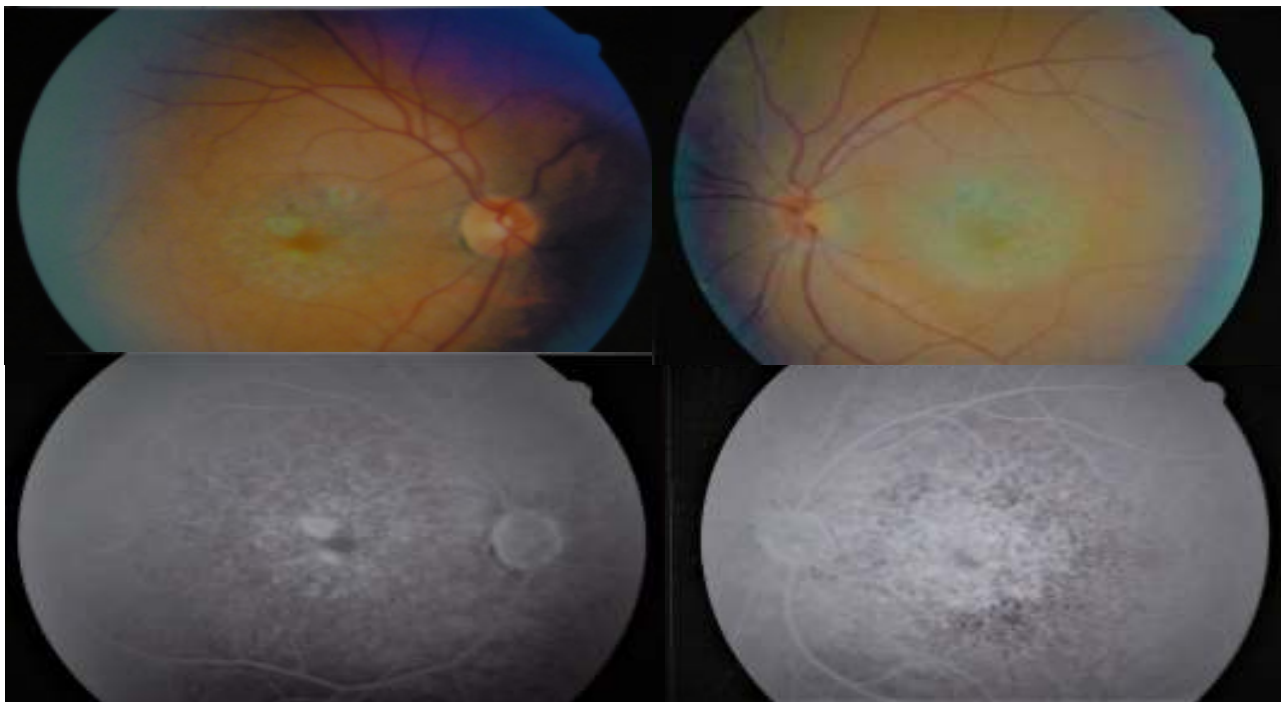


Figura VII.15. Retinografías que ilustran diferentes cuadros de distrofias de conos-bastones con patrón de herencia autosómico recesivo. En la figura VII.15.b. se observa además imágenes de fluorangiografía que muestran defecto de ventana por atrofia del EPR macular.

Visión de colores: Tres pacientes no pudieron ser evaluados con el test de Ishihara por su baja AV. En los 3 que pudieron ser evaluados, se encontró 1 deuteranómalo, 2 con ceguera completa al color.

Visión de contraste: Cuatro pacientes pudieron ser evaluados con la prueba de Pelli-Robson. La mediana estuvo en 0,8, con rango entre 0,75 y 1,65, con desviación estándar en $\pm 0,38$.

Campos visuales: La campimetría Goldmann mostró escotoma central con contracción del campo periférico en 5 de los casos. El sexto caso presentaba amaurosis por lo que no se pudo evaluar esta prueba.

3. Enfermedad de Stargardt – Fundus Flavimaculatus

Se encontró dos pacientes con Stargardt típico, dos pacientes con Stargardt-like, y una paciente con fundus flavimaculatus.

La media en la edad fue de 46,6 años, con mediana en 56 años, desviación estándar en +/- 21,42.y rango entre 12 y 63 años de edad.

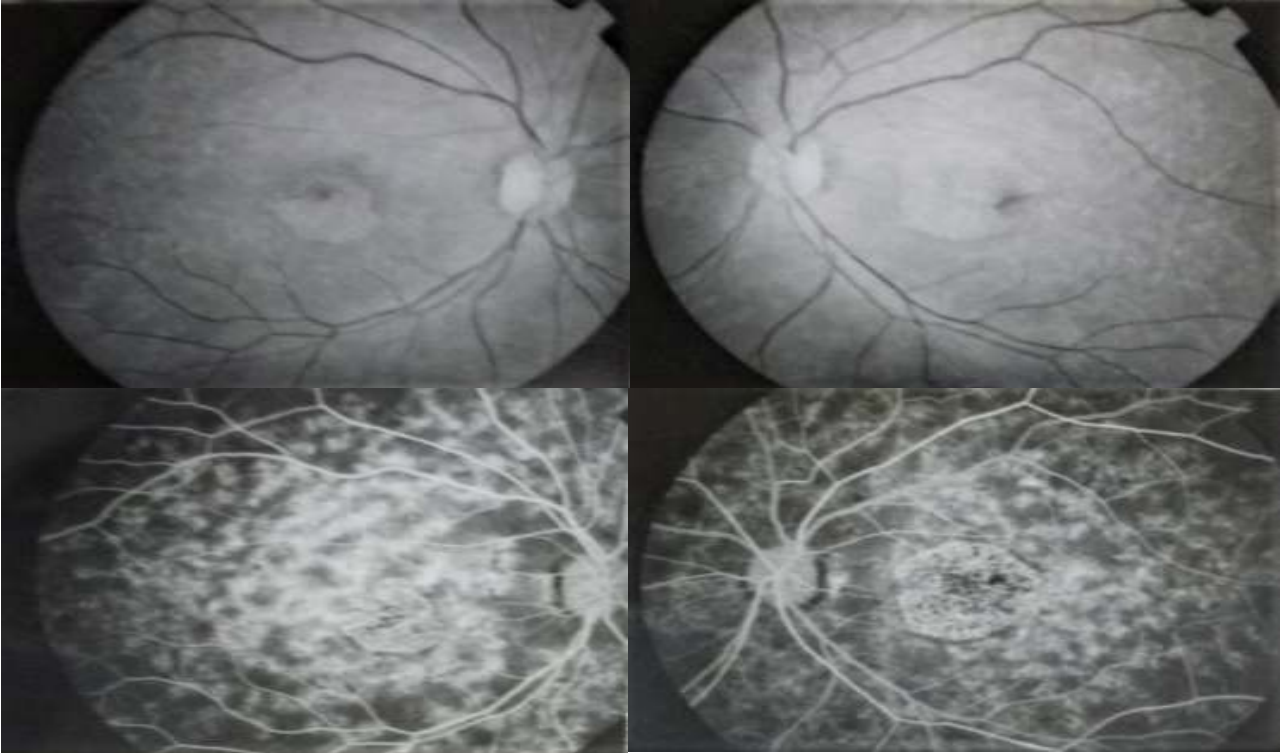
a. Enfermedad de Stargardt

Uno de los casos fue proveniente de Los Santos, y el otro caso era proveniente de Colombia. La edad en el momento del examen fue de 12 y 56 años. La edad promedio de diagnóstico fue de 15 años. Uno de los pacientes presentó antecedente de hipermetropía, y el otro presentó miopía simple, con promedio de -0,38 dioptrías. Uno de los pacientes presentó ondas electroencefalográficas anormales y quistes aracnoideos. La AV media y mediana fue de 1LogMAR (0,1 métrico decimal), con rango entre 1,3 y 0,7LogMAR (0,05 y 0,2 métrico decimal). La presión intraocular promedio fue de 14 mmHg con rango entre 10 y 18 mmHg. El cristalino de uno de los pacientes presentó catarata cortical, y el del otro paciente estuvo claro. En cuanto a la motilidad ocular extrínseca, uno de los pacientes presentó exotropía. El nervio óptico se observó normal en los dos pacientes. Uno de los pacientes mostró adelgazamiento arteriolar. Uno de los pacientes presentó cambios pigmentarios difusos, el otro paciente mostró flecks en media periferia. Uno de los pacientes mostró aspecto atrófico de la mácula, con brillo metálico. Uno de los pacientes tuvo prueba de Ishihara normal, y el otro fue deuteranómalo. La prueba de Pelli-Robson arrojó un resultado entre 1,2 y 1,5. En ambos casos hubo contracción de campo visual. Además, los dos mostraron patrón de herencia autosómico recesivo. Se logró obtener electrorretinograma de uno de los pacientes, con respuesta fotópica y escotópica de flash simple reducida en amplitud, pero con tiempo de latencia normal.

Se ilustra con retinografías y fluorangiografías de ambos casos de enfermedad de Stargardt en la figura VII.16.

VII. Resultados

a.



b.



Figura VII.16. Retinografías y fluorangiografías de pacientes con enfermedad de Stargardt. Tanto en el paciente a, como en el paciente b se observa el silencio coroideo característico de la enfermedad.

b. Fundus flavimaculatus

Se encontró un caso, de sexo femenino, procedente de Chiriquí. No contaba con diagnóstico previo de distrofia retiniana. El diagnóstico se hizo a los 61 años, por hallazgos fundoscópicos en evaluación oftalmológica general, y se encontraba sin síntomas al momento de la evaluación.

Refirió antecedente familiar de ceguera (tía materna) por maculopatía. La AV fue de 0 y 0,3LogMAR (1 y 0,5 métrico decimal), con presión intraocular promedio de 10,5 mmHg. El cristalino presentó cataratas cortico-nucleares. La motilidad ocular extrínseca y el aspecto del nervio óptico fueron normales. Se observó disminución del calibre arteriolar, con cambios de aspecto amarillento en zona peri-foveal y media periferia (Figura VII.17.). El test de Ishihara fue normal al igual que la prueba de Pelli-Robson (1,95), pero la campimetría Goldmann presentó defecto arqueado. El patrón de herencia no se pudo determinar, por lo que se consideró un caso simplex.

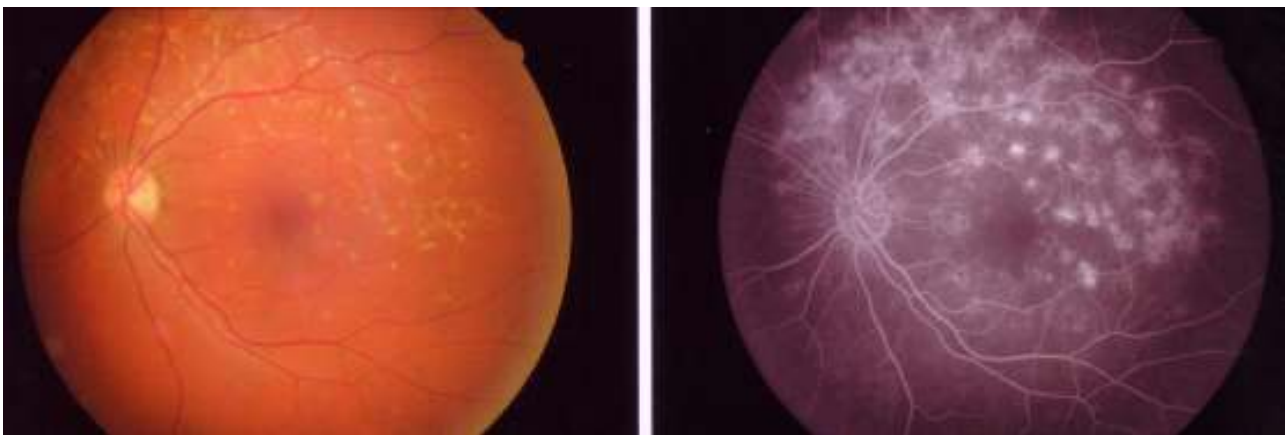


Figura VII.17. Retinografía y fluorangiografía de paciente con fundus flavimaculatus.

c. Distrofia macular Stargardt-Like

Los dos casos fueron encontrados en una misma familia en Veraguas. La transmisión fue de padre a hija y las edades fueron de 63 y 40 años, respectivamente. Uno contaba con diagnóstico previo de distrofia retiniana asociada a disminución de la AV, el otro caso fue diagnosticado en evaluación oftalmológica recomendada por el antecedente familiar. La edad promedio de diagnóstico fue 34,5 años. El estado refractivo promedio fue de +2,25 dioptrías. El paciente de 63 años presentó hipoacusia. En la familia afectada hubo antecedente de estrabismo y glaucoma. La media y la mediana de la agudeza visual fue igual y de 0,37LogMAR (0,42 métrico decimal), con rango entre 0,7 y 0,04LogMAR (0,2 y 0,9 métrico decimal). La presión intraocular promedio se encontró en 14,5 mmHg con rango entre 12 y 16 mmHg. Los cristalinos presentaron catarata nuclear en uno de los casos, y estaban claros en el otro paciente. La motilidad fue normal en los dos casos. El nervio óptico presentó gliosis en uno de los pacientes, y normal en el otro paciente. En uno de los pacientes se observó “flecks” de aspecto redondeado en media periferia y en el otro se apreciaban cambios pigmentarios difusos en media periferia. El test de Ishihara estuvo alterado en ambos casos. Uno de los pacientes tuvo ceguera completa al color en el caso de 63 años y alteración rojo-verde en el de 40 años. La prueba de Pelli-Robson estuvo entre 0,75 y 1,65. Uno de los casos mostró escotoma central, el otro caso presentó escotoma central y contracción del campo visual. Ambos casos respondieron a un patrón de herencia autosómico dominante.

4. Otras distrofias encontradas:

Se encontró un caso de **distrofia coroidea areolar central** en un paciente varón de 56 años, procedente de la provincia de Panamá, Ciudad de Panamá. Refirió como primer síntoma deslumbramiento progresivo desde los 51 años; que luego se asoció a contracción del campo visual y a la aparición de fotopsias centrales. Presentó AV de 1,78LogMAR (0,016 métrico decimal) en ambos ojos. La presión intra-ocular fue de 10mmHg en ambos ojos. No presentó cataratas. En la fundoscopia se encontró ambos nervios ópticos excavados, con disminución del calibre arteriolar y atrofia coroidea del polo posterior. Se ubicó el avance de la enfermedad en estadio IV de Deutman. No se observaron drusas, y la atrofia llegó a alcanzar al nervio óptico. La prueba de Ishihara se estuvo alterada (deuteranómalo), al igual que la visión de contraste (Pelli-Robson = 0,9 en ojo izquierdo) y la campimetría (contracción del campo visual con escotoma central). Negó antecedente familiar de distrofias retinianas, y los padres son procedentes de la Ciudad de Panamá (capital); con lo cual, no se pudo determinar un patrón de herencia.

Se encontró un caso de **ceguera nocturna congénita estacionaria** en un paciente varón de 20 años, procedente de Venezuela. Al paciente se le había diagnosticado distrofia retiniana, a los 4 años de edad, durante cuadro de convulsiones a repetición. Presentó antecedente de exoforia y nistagmus, y la refracción se encontró en -0,12 de equivalente esférico en ambos ojos. El paciente refiere inicio de hemeralopia a los 6 años. La AV estuvo en 0,4 y 0,5LogMAR (0,4 y 0,3 métrico decimal). En la fundoscopia, se observó moteado blanquecino sutil, exclusivamente en retina periférica inferior. (véase figura VII.18.) La visión de colores estaba conservada, al igual que la sensibilidad al contraste, con puntaje de Pelli-Robson en 2,1 y 1,95 en ojo derecho e izquierdo respectivamente. La campimetría Goldmann mostró contracción del campo visual de ambos ojos. El patrón de herencia no pudo ser claramente establecido. La respuesta general escotópica, de conos y bastones mostró onda a de amplitud normal y disminución de la amplitud de la onda b.

a.

b.

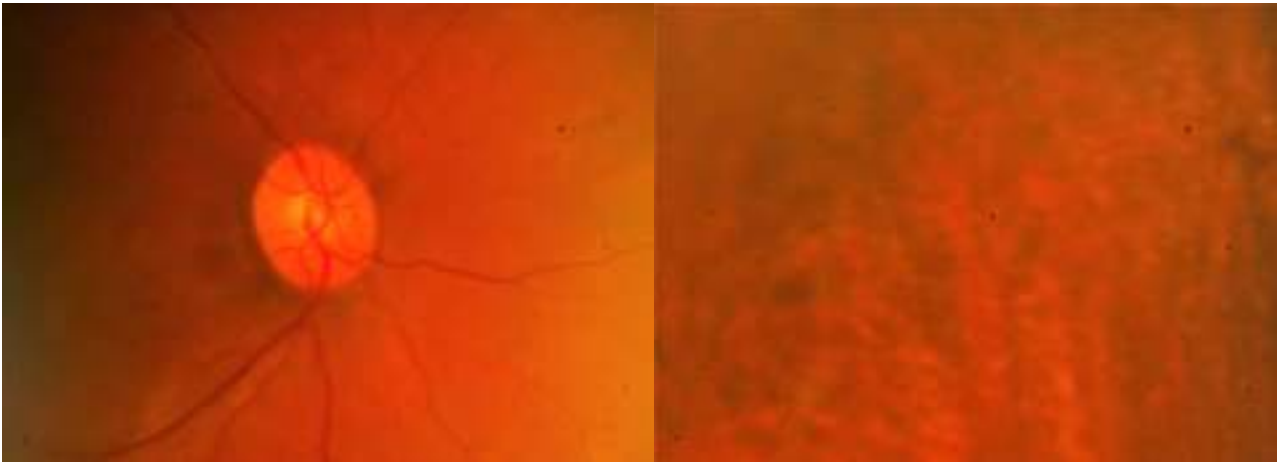


Figura VII.18. Retinografías de paciente con ceguera nocturna estacionaria congénita. En la figura VII.18.b. Se observa moteado blanquecino sutil localizado en retina periférica inferior

DISCUSIÓN

Se registraron las agudezas visuales en logMAR, para permitir el análisis estadístico y facilitar el cálculo del promedio aritmético(118).

Se usó la prueba de Pelli-Robson para estimar el contraste, debido a que se esperaba encontrar pacientes con diferente agudeza visual; y las pruebas con diferentes frecuencias espaciales pueden arrojar resultados dependientes del tamaño y no necesariamente de los parámetros de contraste(119).

Se prefirió evaluar la visión de color con la prueba de Ishihara debido a que la principal deficiencia en la visión de color en pacientes con retinitis pigmentosa se encuentra en el eje rojo-verde(120); para las cuales la prueba de Farnsworth es menos precisa(121).

Se usó la perimetría Goldmann en vez de la automatizada, ya que la primera está indicada específicamente para pacientes con baja visión(122).

La frecuencia de distrofias retinianas observada en las consultas de retina, de 2,7 por cada 1.000 pacientes atendidos en la consulta de retina es menor que la frecuencia de RP observada un un suburbio de San Juan, Puerto Rico, donde fue de 44 por cada 10.100 personas evaluadas(123). Además fue significativamente mayor que en población general danesa (1:3.454) y mayor que la observada en niños en Dinamarca (13/100.000)(124). Este último aspecto es esperado, dado que se puede esperar que la frecuencia de observación aumente en la medida que aumenta la edad de la población estudiada; además de que este estudio tiene el sesgo de haberse realizado con población extraída de unidades de retina y no en la población en general.

La presencia de distrofias retinianas en la historia familiar, fue la principal forma de identificación de nuevos casos (70% de los casos); y al contrario de lo esperado, la disminución de visión fue la causa menos común para el diagnóstico por primera vez (sólo 10%).

La frecuencia en que se observó RP (30.95%) fue proporcionalmente más baja que la observada entre las distrofias retinianas en el sur de Francia (47%) (125). La frecuencia observada de formas

sindrómicas (4,8%) fue similar a la observada en el sur de Francia, pero inferior a la frecuencia observada en la población danesa (28%) (126).

La proporción en que encontramos casos con posible herencia autosómica recesiva (53%) fue mayor que la identificada en la población danesa (23%), mientras que la proporción de casos simplex (25,5%) fue menor a la descrita en la población danesa (45%)(126). Sin embargo, cabe mencionar que en muchas ocasiones fue difícil determinar un patrón de herencia más probable de nuestros casos, por desconocimiento del árbol genealógico por parte del paciente y sus familias.

Por otra parte, era de esperar que el número total de pacientes varones fuera mayor (54,1% del total) que del sexo femenino, debido a que encontramos casos con herencia ligada a X.

En lo que se refiere a la distribución geográfica, por provincias, de las distrofias retinianas, la ubicación de los centros de captación parece haber influido en la muestra; reflejado en la mayor frecuencia de casos procedentes de Ciudad de Panamá. También era esperado que hubiera una frecuencia relevante en las provincias centrales, ya que implican áreas rurales y pueblos apartados donde puede haber mayor consanguinidad; pero a la vez es relativamente fácil llegar a los centros de atención oftalmológica. Llama la atención que no hubiera ningún paciente de comarca Ngöbe; la cual cuenta con las características necesarias para transmisión de enfermedades autosómicas recesivas (pueblos apartados y endogamia). No descartamos que la ausencia de pacientes Ngöbe se deba más bien a la lejanía y escasez de recursos para llegar a los centros de atención oftalmológica con consulta especializada en retina.

La mayor frecuencia de pacientes descendientes de padre y madre del mismo pueblo (58%), es un resultado esperado, ya que la distrofia más común es la RP, y su forma de herencia más común es la autosómica recesiva y este tipo de patrón hereditario es más frecuente cuando hay consanguinidad relativa(29).

Como habríamos esperado, la distrofia más frecuentemente encontrada fue RP. Al contrario de lo descrito en la literatura, encontramos una mayor frecuencia de distrofias de conos y bastones, que de enfermedad de Stargardt(29).

Veinticinco (59%) de los 42 pacientes estudiados tenían alguna forma de distrofia pigmentada; lo cual no es muy diferente al 70% encontrado en el sur de Francia(125).

A. DISTROFIAS DE BASTONES-CONOS

En lo que se refiere a las **distrofias de bastones y conos**:

La mayor frecuencia de varones (59%) es un resultado esperado, ya que hay formas que se transmiten con un patrón de herencia ligado a X; y no dista del 56,8% encontrado por Tous en Puerto Rico(123).

La mayor presencia de pacientes provenientes de la provincia de Panamá, es un resultado esperado, dado que los centros de captación y el examen oftalmológico se realizó en la provincia de Panamá; sin embargo sorprende que la segunda provincia con mayor frecuencia fuera Chiriquí, dada su lejanía. Esto hace pensar que es posible que dicha Chiriquí tenga una densidad importante de distrofias retinianas.

El hecho de que hubiera pacientes sin diagnóstico previo (20,7%), lo atribuimos a la lejanía de los centros de oftalmología, a la relativamente buena AV al momento del diagnóstico, a la falta de educación a la comunidad sobre distrofias retinianas, y posiblemente a desinterés cultural en la salud.

La presencia de 2 casos con Síndrome de Usher II (4,76% del total), va acorde con la literatura, en que se espera que 4% de los casos de RP correspondan al Síndrome de Usher(29).

Parece importante el hecho de que el 24,1% de los pacientes estudiados tuviera antecedente de algún familiar con distrofia retiniana y que el 48,3% tuviera algún familiar ciego. Probablemente y como ya se ha dicho, el antecedente familiar es la principal forma de captar nuevos casos para un diagnóstico y manejo temprano en nuestra muestra.

El amplio rango en la edad de diagnóstico fue un resultado esperado, dada la amplia variabilidad fenotípica de los cuadros clínicos de distrofias de bastones y conos.

En este estudio, la mediana en la edad de aparición de los síntomas fue mayor que en el estudio de

Rong en matrimonios con consanguinidad, que fue de $11,4 \pm 6,8$ años(127). Esto se podría atribuir a que en este estudio se incluyeron también casos dominantes. A pesar de esto, cabe mencionar que aún tomando sólo los casos con patrón autosómico recesivo, la edad media fue mayor que en la literatura (18,5 años). También era de esperar que la mayoría de las familias estudiadas con distrofias de bastones-conos siguieran un patrón de herencia recesiva(29). Por su parte, el número de casos ligados a X (17,2%) fueron discretamente mayor a lo descrito en Puerto Rico (9%).

El principal antecedente oftalmológico fue el estrabismo, en el 13%; el cual se presentó con mayor frecuencia que en la población en general (4%)(128); sin embargo no difiere tanto de la reportada por Tous (7%) en casos de RP en Puerto Rico(123). La mayor frecuencia de estrabismo, en relación a la población general, puede deberse al deterioro de la función macular(129); que ocasiona la desaparición del estímulo de fusión. Esto se puede justificar basado en que el promedio de agudeza visual entre los pacientes con motilidad ocular normal fue de 0.17 (métrico decimal), mientras que en los pacientes con estrabismo fue de 0.04.

La mayor frecuencia de miopes que de hipermétropes, es un resultado esperado, ya que es el estado refractivo más frecuente en RP en forma clásica(29). Algunos autores plantean que ello puede deberse a alteraciones en el metabolismo de la dopamina, como se ha observado en modelos experimentales(130). Así las -2,00 dioptrías que se encuentran en nuestro estudio, no distan mucho de las -2,93 dioptrías encontradas por Sieving en la década de los 70s; y era de esperar que la única miopía patológica fuera en un caso ligado a X, ya que tal patrón de herencia se asocia a mayores grados de miopía(131).

Tal y como se esperaba, la principal causa de consulta fuera la pérdida de visión, ya que la misma implica disminución en la calidad de vida de los pacientes con distrofias de bastones y conos lo que les lleva a las consultas oftalmológicas.

De forma similar a lo descrito en la literatura, los síntomas iniciales referidos por los pacientes estuvieron fundamentalmente relacionados con la mala visión nocturna y la contracción del campo periférico. El hecho de que 10 de los 29 pacientes con síntomas iniciales relacionados principalmente a la visión diurna (hemeralopia y fotofobia), lo atribuimos a la mayor dispersión de la luz intraocular en pacientes con retinitis pigmentosa, aún en ausencia de catarata a la

biomicroscopia(132). En este estudio no se realizó OCT de mácula a los pacientes, de forma rutinaria; lo cual no permite descartar edema macular quístico, descrito en 18% de los pacientes con RP, aún sin hallazgos quísticos a la observación fundoscópica(133). También hay que tener en cuenta que algunos de estos pacientes tuvieron afectación de conos añadida, y hubo pacientes con cataratas subcapsulares posteriores que pueden producir fotofobia y deslumbramiento.

El amplio rango de edad en que aparecieron los síntomas es un resultado esperado, ya que en el grupo estudiado había tanto herencia autosómica dominante generalmente de inicio más tardío como recesiva y ligada a X que más frecuentemente se inician en primeras décadas de la vida(134).

La mediana en la AV, de 0,7LogMAR (0,2 métrico decimal), no dista del promedio de visión para los dos ojos, encontrado en Puerto Rico (0,3 y 0,05 métrico decimal)(123).

No resulta extraño que la presión intraocular haya sido normal en todos los casos evaluados, ya que las distrofias de bastones-conos no están descritas como factor de riesgo para aumento en la presión intra-ocular.

Era de esperar que 19 de los 58 ojos (32,8%) de pacientes fueran pseudofáquicos, o tuvieran cataratas; ya que está descrito que los pacientes con RP tienden a hacer cataratas más precoces(29).

La proporción de nervios ópticos con aspecto normal (89,6%) fue mayor a la encontrada por Tous en Puerto Rico (62,8%).

No se esperaba encontrar palidez y/o gliosis del nervio óptico en sólo tres pacientes; debido a que dichos hallazgos son parte de la definición de RP típica. Por otro lado, se sabe que tales hallazgos no son sinónimo de atrofia del nervio óptico, ni causan pérdida de agudeza visual; ya que las capas internas de la retina se mantienen preservadas hasta etapas tardías. No se descarta que la pigmentación de los pacientes haya influido en la coloración del nervio óptico(135).

El adelgazamiento de los vasos en el 69% de los pacientes con distrofias de bastones y conos, está dentro de lo esperado, ya que es una característica típica descrita en la mayoría de los casos de RP típica(29). Por ello, se esperaría encontrar adelgazamiento en todos los pacientes, pues este hallazgo precede incluso a la aparición de la pigmentación en espículas, pero se puede explicar porque

aproximadamente el 30 % de las distrofias de bastones y conos de este estudio, no se presentaron como RP en su forma típica(29).

La frecuencia con la que se observó adelgazamiento de vasos (68,9%), fue cercana a la observada por Tous en Puerto Rico (65,9%)(123).

Está dentro de lo esperado que la mayoría de las distrofias de bastones y conos presentaran pigmento en forma de espículas óseas, ya que la RP típica es la forma más común de distrofia de bastones y conos. Aún así, se observó que 8 pacientes no tenían pigmento organizado (sin diferencia de edad, con respecto al resto), pero de estos, 4 presentaron retina en sal y pimienta (13,7% del total de los pacientes con distrofias de bastones y conos).

La frecuencia con que se observó pigmento organizado (72%), no difirió mucho de la descrita en Puerto Rico (81,4%)(123).

El hecho de que 34,4 % de los pacientes presentaron test de Ishihara anormal, lo podemos atribuir a un grado de afectación leve de algunos de los casos encontrados. No es atribuible a la edad de los pacientes, ya que no se encontró diferencia entre los pacientes con test de Ishihara normal y el resto de los pacientes con distrofias de bastones y conos. Por otro lado, también resulta relevante que el 27% de los casos presentara ceguera completa a los colores; lo cual se puede deber a que se trataran de casos más avanzados y presentaciones fenotípicas más severas.

La sensibilidad al contraste estuvo en un rango entre 0,16 y 2,25, con promedio en 1,756. Este puntaje está por encima del 1,65 considerado como normal para la prueba de Pelli-Robson, para adultos mayores de 60 años; sin embargo, se encuentra abajo del 1,80 descrito por Elliot en 1990 en jóvenes menores de 30 años(136); del 1,84 monocular descrito por Mäntyjärvi en 2001, para individuos entre 20 y 39 años; y del 1,99 binocular para pacientes entre 30 y 39 años(137). Esto implica que la sensibilidad al contraste con la prueba de Pelli-Robson, en el paciente con distrofia de bastones y conos, debe ser considerada con cautela, y siempre comparando el puntaje con el grupo de edad del paciente.

El grado de contracción en la perimetría Goldmann sugirió que todos los pacientes con distrofia de

VIII. Discusión

bastones y conos tenían enfermedad periférica en etapa avanzada(29). La contracción del campo visual en la perimetría Goldmann fue el común denominador de todos los pacientes evaluados, con distrofias de bastones y conos.

B. DISTROFIAS DE CONOS-BASTONES

Distrofias de Conos – Bastones

La igual afectación de hombres y mujeres en este subgrupo de enfermedades, era un resultado esperado, ya que no encontramos ningún caso con patrón de herencia ligado a X, ni mitocondrial. La mayor frecuencia de patrón de herencia autosómica recesiva es un hallazgo inesperado, ya que contradice lo previamente descrito en la literatura, pues se esperaría una mayor frecuencia del patrón autosómico dominante para distrofias de conos y bastones(29).

Llama la atención que la distribución geográfica de los pacientes con distrofias de conos-bastones es similar a la de los pacientes con distrofias de bastones-conos. También parece posible que estas enfermedades se deban a mutaciones en el gen ABCA4 que se ha identificado como principal causante de distrofias de conos-bastones autosómicas recesivas(95). En 1998, Cremers describió que alteraciones en el gen ABCA4 pueden causar distrofias de conos-bastones con herencia autosómica recesiva y distrofias de bastones-conos en una misma familia(46). También cabe mencionar que las mutaciones del gen ABCA4, asociado a distintas enfermedades tales como degeneración macular asociada a la edad, enfermedad de Stargardt, Fundus flavimaculatus, distrofias de conos-bastones y de distrofias de bastones-conos, se ha determinado con frecuencia tan alta como 10% en la población general(81). Sin embargo esta hipótesis sólo se podrá comprobar cuando se realice el diagnóstico genético de los pacientes participantes en este estudio.

Se habría esperado que la detección de distrofias de conos fuera a edades más tempranas, ya que afecta a la visión central desde el inicio. Este hallazgo se puede deber a que la enfermedad haya empezado sus manifestaciones clínicas a una edad más tardía que las distrofias de bastones y conos; aunque también puede ser que su detección pueda resultar más difícil para optometristas y oftalmólogos generales.

A pesar de que hay casos descritos de estrabismo en distrofias de conos en pacientes con mutaciones del gen KCNV2, con patrón de herencia autosómica recesiva (138), no se encontró una frecuencia esperada para distrofias de conos-bastones en general. La mayor frecuencia de las desviaciones, en relación a la presentada por pacientes con distrofias de bastones-conos, podrían ser

de origen sensorial(129).

La tendencia a presentar miopía de los pacientes con distrofias de conos y bastones, podría responder a un mecanismo similar al de las distrofias de bastones y conos(130).

La disminución en la AV, como principal motivo de consulta, es un resultado esperado, ya que, al igual que en el caso de las distrofias de bastones y conos que participaron en este estudio, parece ser el síntoma que produce mayor discapacidad.

El 67% de los pacientes con distrofias de conos y bastones que debutó con nictalopia como síntoma inicial es un resultado inesperado en relación a lo previamente descrito en la literatura. Sólo el 33% de los pacientes empezó con hemeralopia como primer síntoma; lo cual está acorde a lo descrito en la literatura(29). Llama la atención que todos los pacientes que presentaron nictalopia como síntoma inicial refirieron fotopsias centrales mientras que ninguno de los pacientes que refirieron hemeralopia como el síntoma inicial refirió presentar fotopsias centrales. Ello podría ser debido a que las fotopsias son un síntoma propio de enfermedades más avanzadas. Se observó que los pacientes que debutaron con nictalopia como síntoma inicial, lo hicieron a una edad promedio 10 años menor que los pacientes que debutaron con hemeralopia. La nictalopia como primer síntoma podría deberse a alteraciones en la función de conos desde los primeros años de vida a la que se encontrarían acostumbrados, y que la aparición de un síntoma nuevo, en este caso la nictalopia, sea el primer cambio notado.

El hallazgo de un paciente con hipotiroidismo asociado a distrofia de conos-bastones, concuerda con el estudio de Scanelli, en que describe mayor frecuencia de hipotiroidismo auto-inmune en pacientes con distrofias retinianas (RP) y sus familiares(139).

La ceguera, como principal antecedente familiar (50%) podría mostrar la severidad de la mutación; y es un resultado esperado, ya que el 67% de los casos tuvieron patrón de herencia autosómica recesiva, que se sabe que suele iniciar más precozmente y progresa más rápidamente que los casos dominantes.

La disminución en la AV es un resultado esperado y compatible con la literatura(60).

Era de esperar que la presión intraocular mostrara valores dentro de rango normal, ya que no está

descrito que haya alguna relación entre presión intraocular y distrofias de conos-bastones.

El nervio óptico normal en todos los casos, y la atenuación de vasos en 4 de los 6 pacientes, fueron resultados inesperados, que contradicen la literatura; en que se esperaría atrofiaciones ópticas temporales y una minoría con alteración en el calibre arteriolar(60).

Los depósitos de pigmento en polo posterior de 3 pacientes (50%), se encuentran acorde a lo esperado, y se ha descrito como una característica de distrofias de conos-bastones(60).

La alteración en la percepción del color, con el test de Ishihara, es un resultado esperado, dada la naturaleza de la enfermedad, con mayor afectación de los conos.

El puntaje de Pelli-Robson reducido, es un resultado esperado, dado que tanto conos como bastones se encuentran alterados en los casos estudiados(88). De igual forma, era de esperar que las perimetrías Goldmann mostraran escotoma central con contracción de campo periférico(95).

C. ENFERMEDAD DE STARGARDT, FUNDUS FLAVIMACULATUS Y DISTROFIA MACULAR STARGARDT-LIKE

Al ser la enfermedad de Stargardt la segunda distrofia retiniana más común, era de esperar que se encontraran más casos de enfermedad de Stargardt que de distrofias de conos y bastones(29). Este hallazgo podría deberse a que algunas distrofias de conos-bastones encontradas pudieron ser por mutaciones en el gen ABCA4, tal y como se ha señalado en el apartado anterior.

No se observó diferencia en la frecuencia de enfermedad de Stargardt, en proporción al total de distrofias retinianas, en relación a lo encontrado por Bocquet en Francia(125).

Los casos de enfermedad de Stargardt clásica y fundus flavimaculatus, correspondieron al 7% de las distrofias retinianas, igual que está descrito en la literatura(81).

Los dos casos, de una misma familia, con patrón de herencia dominante, fueron rotulados como distrofia macular Stargardt-Like, con mayor probabilidad de mutación en el gen ELOVL4(85); pero no podemos descartar que se tratara de una mutación en el gen PROM1 (Stargardt4)(81).

El hecho de que hubiera igual número de pacientes con enfermedad de Stargardt típica que con distrofia macular Stargardt-Like, contradice lo descrito en la literatura(81); y se puede atribuir a que los dos pacientes con Stargardt-Like provenían de una misma familia, mientras que no se encontró parentesco entre los pacientes con Stargardt típico. Además, se trata de tamaños muestrales tan pequeños que no permiten extraer conclusiones definitivas respecto a la frecuencia de aparición de estos cuadros clínicos.

No se notó diferencia en la edad de inicio entre la enfermedad de Stargardt y la distrofia Stargardt-like ($t = 0,91$, $p = 0,46$), ni entre enfermedad de Stargardt y el fundus flavimaculatus ($t = 1,87$, $p = 0,20$). Evidentemente, no se descarta que haya afectado el pequeño tamaño de la muestra en los cálculos estadísticos.

Los tres pacientes mayores de 55 años (56, 62 y 63 años), tanto con enfermedad de Stargardt, como Stargardt-Like, como fundus flavimaculatus, presentaron cataratas en algún grado (100%), lo cual es más de lo esperado si se hace la comparación con una frecuencia estimada por el “National Eye Institute” entre 8,84% y 16,19% para el grupo entre 55 y 64 años, para Estados Unidos(140).

Si bien es cierto, la muestra no permite calcular una prevalencia confiable, parece haber mayor probabilidad de que la enfermedad haya sido diagnosticada en este grupo de edad.

1. Enfermedad de Stargardt clásica

La historia familiar de “maculopatía” en uno de los pacientes, es un resultado esperado, y podría tratarse de otro individuo afecto, o de un caso de degeneración macular asociada a la edad en un heterocigoto dentro de la misma familia.

La historia de ondas electroencefalógrafas anormales se puede atribuir a que los genes ABCA4 juegan un papel en el transporte de lípidos en el cerebro y su alteración se ha asociado a enfermedades neurológicas(141).

No era de esperar que el síntoma inicial fuera nictalopia, pero está bien descrito que una de las características de la forma clásica de enfermedad de Stargardt es la prolongación del tiempo de adaptación a la oscuridad(82).

La edad de diagnóstico promedio de 15 años, concuerda con el inicio en la adolescencia y edad adulta temprana, descrito en la literatura; al igual que la AV entre 0.05 y 0.2 (métrico decimal), y anomalía en la visión de colores rojo-verde en uno de los pacientes(81).

La edad promedio a la que se percibió la disminución de AV (30 años), parece mayor que la encontrada en Túnez (8.1 años)(142). La AV de los casos de Enfermedad de Stargardt en 0.1 (métrico decimal), no dista de lo esperado, ya que la enfermedad se esperaría que se estabilice en una visión alrededor de 0,1(29).

En cuanto a la refracción de los pacientes, hay que señalar que se encuentra dentro del rango descrito por Mäntyjärvi (-8,50 a +2,25)(143).

El promedio de los equivalentes esféricos de los dos pacientes resultó -0,75, lo cual va acorde a la literatura, ya que se ha reportado que estos pacientes tienden a ser miopes(144).

A pesar de que el reducido número de casos no permite hacer una comparación estadística, observamos que se repite el 50% con estrabismo, igual que notamos en las distrofias de conos-

bastones. El paciente con Enfermedad de Stargardt y exotropia, fue quien presentó más baja AV (0,08 y 0,05), a los 54 años; lo cual hace pensar que se tratara de una exotropia sensorial(129).

La alteración en la visión de colores del paciente de 12 años (deuteranómalo), está dentro de lo esperado, pero no era de esperar que la visión de colores conservada según la prueba de Ishihara en la paciente de 56 años, ya que la literatura refiere que la enfermedad cursa típicamente con compromiso de la visión de colores en la prueba de Ishihara(69). Sin embargo, hay pacientes que presentan enfermedad de Stargardt de inicio tardío, y este parece ser uno de esos casos.

En estos pacientes, la sensibilidad al contraste disminuida, es un hallazgo esperado; ya que se ha descrito afectación de la misma a diferentes frecuencias espaciales, tanto en pacientes con la enfermedad, como en familiares(145).

El campo visual periférico estuvo levemente contraído, y concuerda con lo descrito en la literatura (normal o levemente contraído)(82). Ambos pacientes conservaron más de 40° de campo visual.

La disminución en la amplitud de la respuesta del ERG en condiciones escotópicas y fotópicas en uno de los casos de Stargardt clásico, es un resultado esperado, que concuerda con la literatura(146).

2. Distrofia macular Stargardt-Like

La transmisión padre a hija, concuerda con lo descrito por Cibis en 1980; luego de estudiar un pedigrí de 34 individuos, en que no encontró transmisión padre a hijo(147).

Es un hallazgo esperado, que los pacientes refirieran hemeralopia y fotofobia como síntoma inicial, ya que en la enfermedad se afectan principalmente los conos.

Al igual que los casos de enfermedad de Stargardt clásica, los pacientes con Stargardt-like autosómico dominante, también tuvieron refracciones dentro del rango descrito en la literatura. (143), aunque el promedio del equivalente fue hipermetrópico (+1,12), lo cual nos resulta diferente a lo esperado para enfermedad de Stargardt clásica, en que se describe que los pacientes tienden a ser miopes(144).

La presión intraocular dentro de rango normal fue un resultado esperado, ya que no hay reportes que asocien la enfermedad directamente al glaucoma.

A pesar de que no hubo estrabismo en los pacientes estudiados, sí se encontró antecedente de estrabismo en la misma familia, pero que probablemente no tiene relación con la mutación causante de esta enfermedad.

La visión de color menos alterada en la paciente de 40 años que en el paciente de 63 años, fue un hallazgo esperado; ya que la enfermedad de Stargardt se inicia con alteración progresiva en el eje rojo-verde, y luego se afecta el eje azul-amarillo(148). Igual que en los casos de Stargardt clásicos, fue un resultado esperado el que hubiera disminución en la sensibilidad al contraste.

Por último, se esperaba que hubiera escotoma central; y así sucedió en uno de los pacientes, ya que la enfermedad de Stargardt afecta principalmente a la retina central. De igual forma, se podría esperar las características de la campimetría Goldmann del otro paciente; ya que fueron muy similares a las de los Stargardt clásicos, con escotoma central y leve contracción, y conservación de por lo menos 40° centrales de campo visual. Lo encontrado coincide con la literatura, en que se describe afectación macular sin involucro funcional periférico; con función de conos y bastones normal o cerca de lo normal(149).

D. OTRAS DISTROFIAS ENCONTRADAS

1. Distrofia coroidea areolar central

En el caso de distrofia coroidea areolar central, se esperaba encontrar entre los síntomas iniciales el deslumbramiento; ya que la enfermedad afecta el área macular; además de que pueden haber cambios subclínicos sub-capsulares posteriores en el cristalino, posiblemente como consecuencia de degeneración de los FR(150); asociado a aumento en la dispersión de la luz en el interior de ojos de pacientes con distrofias retinianas, aún sin evidencia clínica de catarata(132).

En este caso, los síntomas aparecieron al inicio de la sexta década de la vida; no lejos de lo reportado en la literatura, según la cual se esperaría que hubieran aparecido en la quinta década de la vida(29).

La AV, sin embargo, estaba muy debajo de lo esperado (1,78LogMAR; 0.01 métrico decimal en ambos ojos), ya que se describe que los pacientes con la enfermedad retienen visión de 0,1 hasta etapas avanzadas de la vida;(29) sin embargo, este hallazgo puede deberse a la afectación de la fovea por la atrofia, ya que la enfermedad se encontró en un estado avanzado.

La alteración en la percepción del rojo-verde coincide con lo descrito por Noble en 1977(151). La alteración en percepción de colores también la describió Wells en 1993, junto a la alteración en la visión de contraste(152).

La presencia de excavación del nervio óptico y la contracción del campo visual resulta un reto para el diagnóstico ya que se podría tratar de glaucoma en un paciente con atrofia coroidea areolar central, a pesar de que la presión intraocular se encontrara dentro de un rango normal. También resulta un reto a la descripción del cuadro clínico el adelgazamiento arteriolar; ya que el paciente es hipertenso, y podría tratarse de una retinopatía hipertensiva añadida al cuadro retiniano de base.

La distrofia coroidea areolar central se hereda normalmente de forma autosómica dominante, en los que se ha encontrado ligamiento al cromosoma 17p13, región en que se encuentran varios genes cuyas mutaciones causan enfermedades hereditarias de retina(153). También se han descrito algunos pedigríes de DCAC debida a mutaciones en el gen periferina/RD, que curiosamente se

asocian a drusas como ya se ha dicho(154). Aunque seguro que hay más genes responsables aún no identificados(155).

Por ello, la condición de posible caso simplex no es un resultado esperado, aunque sí hay algunos pedigrís descritos en que se ha encontrado como autosómica recesiva. Por otra parte, la ausencia de antecedentes familiares podría deberse a que los otros miembros afectados de la familia que hayan vivido más allá de los 50 años con función foveal, o incluso no se puede descartar que se tratara de un caso de paternidad dudosa.

2. Ceguera nocturna estacionaria congénita

En lo que se refiere al paciente con *ceguera nocturna estacionaria congénita*; a pesar de que el nombre implica nictalopia, hay reportes de casos que pueden no referir nictalopia, ya que estos pacientes no saben lo que es ver con normalidad(156). Además, este hallazgo hace pensar que se pueda tratar de una ceguera nocturna estacionaria congénita tipo 2 (señal de bastones reducida, pero presente)(36).

Por otra parte, la hemeralopia como primer síntoma, no es un resultado esperado, pero parece congruente con el diagnóstico de ceguera nocturna estacionaria congénita tipo 2; ya que en la misma también hay afectación de conos(157).

Era de esperar que hubiera miopía, tal como lo describe la literatura(29).

La AV en 0,4 y 0,3 métrico decimal, la presencia de estrabismo y nistagmus; son resultados esperados. Así, Li en 2012, describió que el 72.7% de los pacientes tenían AV inferior a 0,8; y el estrabismo, al igual que el nistagmus lo encontró en 18% de los casos(158).

No era de esperar encontrar el moteado blanquecino en un sector inferior de la periferia retiniana de ambos ojos, sin embargo su ubicación muy localizada (159), y la presencia de onda b en ERG escotópico, no nos permite clasificar el caso como fundus albipunctatus(40).

La visión de colores normal, concuerda con la literatura(39). Sin embargo, el hecho de que la

sensibilidad al contraste estuviera dentro de rango normal, fue un resultado inesperado. Por su parte, el defecto en campo periférico también es un hallazgo observado en la serie de Li, en un 40,9% de los pacientes con ceguera nocturna congénita estacionaria(158).

LIMITACIONES

Una limitación importante está en el sesgo de selección, ya que no se miró a la población general, sino sólo a los asistentes a la consulta de Retina de los Hospitales más grandes del país. Estudios como el que aquí se presentan tienen validez interna, pero no siempre tienen una buena validez externa, y puede que los resultados no sean extrapolables a la población general.

Otro factor que introdujo limitaciones a este estudio fue la lejanía entre la residencia de algunos pacientes y la instalación en donde se realizó el estudio. Para algunos pacientes y familiares les fue imposible conseguir los recursos económicos para desplazarse hasta el sitio del estudio; lo cual dificultó hacer el examen a todos los pacientes identificados en la consulta. Hubo también dificultad para algunos pacientes con discapacidad visual, para encontrar un familiar o amigo que le acompañara a la cita. Todo esto repercutió en el pequeño tamaño final de la muestra de nuestro estudio.

También se tuvieron limitaciones tecnológicas, al no contar con un electrorretinógrafo multifocal y al no contar con las condiciones adecuadas para almacenaje y procesamiento de ADN que permitieran realizar secuenciación genética a los casos estudiados.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN PARA EL FUTURO

Se considera necesario continuar el enriquecimiento de la base de datos de fenotipos de las distrofias retinianas encontradas en Panamá; al igual que el dar un siguiente paso hacia la secuenciación genética, para identificar específicamente cuáles son las mutaciones más comunes en el país, lo que permitirá establecer nuevas correlaciones fenotipo-genotipo y evaluar la sensibilidad de las formas encontradas a los posibles tratamientos que sean introducidos en el mercado en el futuro.

CONCLUSIONES

1. Se encontró una alta incidencia de pacientes con distrofias retinianas, con edad de inicio de síntomas mayor que la reportada en la literatura, distribuciones geográficas parecidas entre ellas, alta frecuencia de estrabismos, y ceguera como principal antecedente en la historia familiar
2. Entre las enfermedades estudiadas se encontró mayoría de formas no pigmentadas de distrofias de bastones y conos, y mayor frecuencia de distrofias de conos-bastones con herencia autosómica recesiva de lo esperado.
3. El presente estudio da inicio a la primera base de datos fenotípicos de pacientes con distrofias retinianas en Panamá; y genera las bases para un futuro banco de ADN para un mejor conocimiento y comprensión de una compleja familia de enfermedades de origen genético.
4. Este estudio aporta los primeros datos clínicos que pueden orientar al personal relacionado a la salud visual y ocular en lo que se refiere al abordaje de las distrofias retinianas en las formas encontradas en Panamá.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nentwich MM, Rudolph G. Hereditary retinal eye diseases in childhood and youth affecting the central retina. *Oman J Ophthalmol*. 2013;6(Suppl 1):S18–25.
2. Castagnet P, Mavlyutov T, Cai Y, Zhong F, Ferreira P. RPGRIP1s with distinct neuronal localization and biochemical properties associate selectively with RanBP2 in amacrine neurons. *Hum Mol Genet*. 2003 Aug 1;12(15):1847–63.
3. 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 Jun;12(4):260–6.
4. Ryan S. *Retina*. 5ta ed. Elsevier Health Sciences; 2498 p.
5. Photoreceptors by Helga Kolb – Webvision [Internet]. [cited 2015 May 1]. Available from: <http://webvision.med.utah.edu/book/part-ii-anatomy-and-physiology-of-the-retina/photoreceptors/>
6. Phototransduction in Rods and Cones by Yingbin Fu – Webvision [Internet]. [cited 2014 Jan 21]. Available from: <http://webvision.med.utah.edu/book/part-v-phototransduction-in-rods-and-cones/phototransduction-in-rods-and-cones/>
7. Sehu KW, Lee WR. *Ophthalmic Pathology: An Illustrated Guide for Clinicians*. John Wiley & Sons; 2008. 291 p.
8. Batschauer A. *Photoreceptors and Light Signalling*. Royal Society of Chemistry. Cambridge, UK: Royal Society of Chemistry; 2003. 414 p.
9. Lamb TD, Pugh EN. Phototransduction, Dark Adaptation, and Rhodopsin Regeneration The Proctor Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Jan 12;47(12):5138–52.
10. Xiong B, Bellen HJ. Rhodopsin homeostasis and retinal degeneration: lessons from the fly. *Trends Neurosci*. 2013 Nov;36(11):652–60.
11. The retinal pigment epithelium by Olaf Strauss – Webvision [Internet]. [cited 2015 Aug 24]. Available from: <http://webvision.med.utah.edu/book/part-ii-anatomy-and-physiology-of-the-retina/the-retinal-pigment-epithelium/>
12. Zouache MA, Eames I, Luthert PJ. Blood flow in the choriocapillaris. *J Fluid Mech*. 2015 Jul;774:37–66.
13. Biesemeier A, Taubitz T, Julien S, Yoeruek E, Schraermeyer U. Choriocapillaris breakdown precedes retinal degeneration in age-related macular degeneration. *Neurobiol Aging*. 2014 Nov;35(11):2562–73.

XII. Bibliografia

14. Retinal Dystrophies of Childhood [Internet]. [cited 2014 Jan 21]. Available from: <http://www.aaio.org/publications/eyenet/200907/feature.cfm>
15. Puech B, Kostrubiec B, Hache JC, François P. [Epidemiology and prevalence of hereditary retinal dystrophies in the Northern France]. *J Fr Ophthalmol*. 1991;14(3):153–64.
16. den Hollander AI, Black A, Bennett J, Cremers FPM. Lighting a candle in the dark: advances in genetics and gene therapy of recessive retinal dystrophies. *J Clin Invest*. 2011 Jan 4;121(1):456–456.
17. Ohba N, Ohba A. Nyctalopia and hemeralopia: the current usage trend in the literature. *Br J Ophthalmol*. 2006 Dec;90(12):1548–9.
18. What is GLARE? definition of GLARE (Science Dictionary) [Internet]. Science Dictionary. [cited 2015 Feb 2]. Available from: <http://thesciencedictionary.org/glare/>
19. Godara P, Cooper RF, Sergouniotis PI, Diederichs MA, Streb MR, Genead MA, et al. Assessing Retinal Structure In Complete Congenital Stationary Night Blindness and Oguchi Disease. *Am J Ophthalmol*. 2012 Dec;154(6):987–1001.e1.
20. OMIM Entry - % 136550 - MACULAR DYSTROPHY, RETINAL, 1, NORTH CAROLINA TYPE; MCDR1 [Internet]. [cited 2014 Oct 22]. Available from: <http://www.omim.org/entry/136550>
21. OMIM Entry - # 169150 - MACULAR DYSTROPHY, PATTERNED, 1; MDPT1 [Internet]. [cited 2015 Sep 13]. Available from: <http://www.omim.org/entry/169150>
22. Molday RS, Kellner U, Weber BHF. X-linked juvenile retinoschisis: Clinical diagnosis, genetic analysis, and molecular mechanisms. *Prog Retin Eye Res*. 2012 May;31(3):195–212.
23. Yanoff M, Duker JS. *Ophthalmology: Expert Consult: Online and Print*. Elsevier Health Sciences; 2013. 1733 p.
24. Yanoff M. *Ocular Pathology*. Elsevier Health Sciences; 2009. 804 p.
25. Retinitis pigmentosa [Internet]. Genetics Home Reference. 2015 [cited 2015 Jan 19]. Available from: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/retinitis-pigmentosa>
26. Dryja TP, Hahn LB, Kajiwara K, Berson EL. Dominant and digenic mutations in the peripherin/RDS and ROM1 genes in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997 Sep;38(10):1972–82.
27. Van Woerkom C, Ferrucci S. Sector retinitis pigmentosa. *Optom St Louis Mo*. 2005 May;76(5):309–17.
28. Volume 3, Chapter 24. Retinitis Pigmentosa and Allied Retinal Diseases [Internet]. [cited 2014 Sep 7]. Available from: <http://www.eyecalcs.com/DWAN/pages/v3/v3c024.html>
29. guia SERV distrofias retinianas - Google Search [Internet]. [cited 2014 Mar 3]. Available

XII. Bibliografia

from: <https://www.google.com/search?q=guia+SERV+distrofias+retinianas&ie=utf-8&oe=utf-8&aq=t&rls=org.mozilla:es-ES:official&client=firefox-a&channel=sb>

30. OMIM Entry - 268025 - RETINITIS PIGMENTOSA, LATE-ADULT ONSET [Internet]. [cited 2015 Nov 5]. Available from: <http://www.omim.org/entry/268025>
31. Retinitis Punctata Albescens | Hereditary Ocular Diseases [Internet]. [cited 2015 Nov 5]. Available from: <http://disorders.eyes.arizona.edu/disorders/retinitis-punctata-albescens>
32. Fahim AT, Daiger SP, Weleber RG. Retinitis Pigmentosa Overview. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong C-T, et al., editors. GeneReviews(®) [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2014 Sep 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1417/>
33. Leber Congenital Amaurosis - EyeWiki [Internet]. [cited 2014 Jul 20]. Available from: http://eyewiki.aao.org/Leber_Congenital_Amaurosis
34. Leber congenital amaurosis [Internet]. Genetics Home Reference. 2014 [cited 2014 Oct 21]. Available from: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/leber-congenital-amaurosis>
35. Zou X, Yao F, Liang X, Xu F, Li H, Sui R, et al. De novo mutations in the cone-rod homeobox gene associated with leber congenital amaurosis in Chinese patients. *Ophthalmic Genet.* 2015 Mar;36(1):21–6.
36. Bijveld MMC, van Genderen MM, Hoeben FP, Katzin AA, van Nispen RMA, Riemsdag FCC, et al. Assessment of night vision problems in patients with congenital stationary night blindness. *PloS One.* 2013;8(5):e62927.
37. Dryja TP, Hahn LB, Reboul T, Arnaud B. Missense mutation in the gene encoding the alpha subunit of rod transducin in the Nougaret form of congenital stationary night blindness. *Nat Genet.* 1996 Jul;13(3):358–60.
38. Miyake Y, Yagasaki K, Horiguchi M, Kawase Y, Kanda T. Congenital stationary night blindness with negative electroretinogram. A new classification. *Arch Ophthalmol.* 1986 Jul;104(7):1013–20.
39. Boycott KM, Sauvé Y, MacDonald IM. X-Linked Congenital Stationary Night Blindness. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong C-T, et al., editors. GeneReviews(®) [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2014 Sep 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1245/>
40. Niwa Y, Kondo M, Ueno S, Nakamura M, Terasaki H, Miyake Y. Cone and Rod Dysfunction in Fundus Albipunctatus with RDH5 Mutation: An Electrophysiological Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005 Apr 1;46(4):1480–5.
41. Orphanet: Fundus albipunctatus [Internet]. [cited 2014 Oct 21]. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=227796
42. Orphanet: Oguchi disease [Internet]. [cited 2014 Sep 7]. Available from:

XII. Bibliografia

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=75382

43. Lamb TD, Pugh EN. Dark adaptation and the retinoid cycle of vision. *Prog Retin Eye Res.* 2004 May;23(3):307–80.
44. 06-02 rosa coco.qxd - cap_06-02_enfermedades_hereditarias_de_conos.pdf [Internet]. [cited 2014 Sep 20]. Available from: http://www.niknak.es/oftalmoseo/sites/default/files/documentacion/cap_06-02_enfermedades_hereditarias_de_conos.pdf
45. OMIM Entry - % 180020 - RETINAL CONE DYSTROPHY 1; RCD1 [Internet]. [cited 2014 Oct 21]. Available from: <http://omim.org/entry/180020>
46. OMIM Entry - # 602093 - CONE DYSTROPHY 3; COD3 [Internet]. [cited 2014 Oct 21]. Available from: <http://omim.org/entry/602093>
47. OMIM Entry - % 300085 - CONE-ROD DYSTROPHY, X-LINKED, 2; CORDX2 [Internet]. [cited 2014 Oct 21]. Available from: <http://omim.org/entry/300085>
48. OMIM Entry - # 613093 - CONE DYSTROPHY 4; COD4 [Internet]. [cited 2014 Oct 21]. Available from: <http://omim.org/entry/613093>
49. Roosing S, Thiadens AAHJ, Hoyng CB, Klaver CCW, den Hollander AI, Cremers FPM. Causes and consequences of inherited cone disorders. *Prog Retin Eye Res.* 2014 Sep;42:1–26.
50. Payne AM, Downes SM, Bessant DA, Taylor R, Holder GE, Warren MJ, et al. A mutation in guanylate cyclase activator 1A (GUCA1A) in an autosomal dominant cone dystrophy pedigree mapping to a new locus on chromosome 6p21.1. *Hum Mol Genet.* 1998 Feb;7(2):273–7.
51. Bergen AA, Pinckers AJ. Localization of a novel X-linked progressive cone dystrophy gene to Xq27: evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet.* 1997 Jun;60(6):1468–73.
52. Tranebjaerg L, Sjø O, Warburg M. Retinal cone dysfunction and mental retardation associated with a de novo balanced translocation 1;6(q44;q27). *Ophthalmic Paediatr Genet.* 1986 Dec;7(3):167–73.
53. Small KW, Syrquin M, Mullen L, Gehrs K. Mapping of autosomal dominant cone degeneration to chromosome 17p. *Am J Ophthalmol.* 1996 Jan;121(1):13–8.
54. Yang Z, Peachey NS, Moshfeghi DM, Thirumalaichary S, Chorich L, Shugart YY, et al. Mutations in the RPGR gene cause X-linked cone dystrophy. *Hum Mol Genet.* 2002 Mar 1;11(5):605–11.
55. Wissinger B, Gamer D, Jägle H, Giorda R, Marx T, Mayer S, et al. CNGA3 mutations in hereditary cone photoreceptor disorders. *Am J Hum Genet.* 2001 Oct;69(4):722–37.
56. Michaelides M, Aligianis IA, Ainsworth JR, Good P, Mollon JD, Maher ER, et al. Progressive cone dystrophy associated with mutation in CNGB3. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004 Jun;45(6):1975–82.

XII. Bibliografia

57. Thiadens AAHJ, den Hollander AI, Roosing S, Nabuurs SB, Zekveld-Vroon RC, Collin RWJ, et al. Homozygosity mapping reveals PDE6C mutations in patients with early-onset cone photoreceptor disorders. *Am J Hum Genet.* 2009 Aug;85(2):240–7.
58. Kitiratschky VBD, Grau T, Bernd A, Zrenner E, Jägle H, Renner AB, et al. ABCA4 gene analysis in patients with autosomal recessive cone and cone rod dystrophies. *Eur J Hum Genet EJHG.* 2008 Jul;16(7):812–9.
59. Aslanidis A, Karlstetter M, Walczak Y, Jägle H, Langmann T. RETINA-specific expression of Kcnv2 is controlled by cone-rod homeobox (Crx) and neural retina leucine zipper (Nrl). *Adv Exp Med Biol.* 2014;801:31–41.
60. Hamel CP. Cone rod dystrophies. *Orphanet J Rare Dis.* 2007 Feb 1;2(1):7.
61. Michaelides M, Wilkie SE, Jenkins S, Holder GE, Hunt DM, Moore AT, et al. Mutation in the gene GUCA1A, encoding guanylate cyclase-activating protein 1, causes cone, cone-rod, and macular dystrophy. *Ophthalmology.* 2005 Aug;112(8):1442–7.
62. Udar N, Yelchits S, Chalukya M, Yellore V, Nusinowitz S, Silva-Garcia R, et al. Identification of GUCY2D gene mutations in CORD5 families and evidence of incomplete penetrance. *Hum Mutat.* 2003 Feb;21(2):170–1.
63. Nakazawa M, Naoi N, Wada Y, Nakazaki S, Maruiwa F, Sawada A, et al. Autosomal dominant cone-rod dystrophy associated with a Val200Glu mutation of the peripherin/RDS gene. *Retina Phila Pa.* 1996;16(5):405–10.
64. Freund CL, Gregory-Evans CY, Furukawa T, Papaioannou M, Looser J, Ploder L, et al. Cone-rod dystrophy due to mutations in a novel photoreceptor-specific homeobox gene (CRX) essential for maintenance of the photoreceptor. *Cell.* 1997 Nov 14;91(4):543–53.
65. Sohocki MM, Daiger SP, Bowne SJ, Rodriguez JA, Northrup H, Heckenlively JR, et al. Prevalence of mutations causing retinitis pigmentosa and other inherited retinopathies. *Hum Mutat.* 2001;17(1):42–51.
66. Köhn L, Kadzhaev K, Burstedt MSI, Haraldsson S, Hallberg B, Sandgren O, et al. Mutation in the PYK2-binding domain of PITPNM3 causes autosomal dominant cone dystrophy (CORD5) in two Swedish families. *Eur J Hum Genet EJHG.* 2007 Jun;15(6):664–71.
67. Cremers FP, van de Pol DJ, van Driel M, den Hollander AI, van Haren FJ, Knoers NV, et al. Autosomal recessive retinitis pigmentosa and cone-rod dystrophy caused by splice site mutations in the Stargardt's disease gene ABCR. *Hum Mol Genet.* 1998 Mar;7(3):355–62.
68. Hameed A, Abid A, Aziz A, Ismail M, Mehdi SQ, Khaliq S. Evidence of RPGRIP1 gene mutations associated with recessive cone-rod dystrophy. *J Med Genet.* 2003 Aug;40(8):616–9.
69. Aleman TS, Soumitra N, Cideciyan AV, Sumaroka AM, Ramprasad VL, Herrera W, et al. CERKL mutations cause an autosomal recessive cone-rod dystrophy with inner retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Dec;50(12):5944–54.

XII. Bibliografija

70. Pras E, Abu A, Rotenstreich Y, Avni I, Reish O, Morad Y, et al. Cone-rod dystrophy and a frameshift mutation in the PROM1 gene. *Mol Vis.* 2009;15:1709–16.
71. Parry DA, Toomes C, Bida L, Danciger M, Towns KV, McKibbin M, et al. Loss of the metalloprotease ADAM9 leads to cone-rod dystrophy in humans and retinal degeneration in mice. *Am J Hum Genet.* 2009 May;84(5):683–91.
72. Shaikh RS, Reuter P, Sisk RA, Kausar T, Shahzad M, Maqsood MI, et al. Homozygous missense variant in the human CNGA3 channel causes cone-rod dystrophy. *Eur J Hum Genet EJHG.* 2015 Apr;23(4):473–80.
73. Mears AJ, Hiriyantha S, Vervoort R, Yashar B, Gieser L, Fahrner S, et al. Remapping of the RP15 locus for X-linked cone-rod degeneration to Xp11.4-p21.1, and identification of a de novo insertion in the RPGR exon ORF15. *Am J Hum Genet.* 2000 Oct;67(4):1000–3.
74. Hauke J, Schild A, Neugebauer A, Lappa A, Fricke J, Fauser S, et al. A novel large in-frame deletion within the CACNA1F gene associates with a cone-rod dystrophy 3-like phenotype. *PLoS One.* 2013;8(10):e76414.
75. Orphanet: Blue cone monochromatism [Internet]. [cited 2015 Apr 3]. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=16
76. Orphanet: Achromatopsia Rod monochromatism [Internet]. [cited 2015 Apr 3]. Available from: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10639&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=monochromatism&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Achromatopsia--Rod-monochromatism-&title=Achromatopsia--Rod-monochromatism-&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10639&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=monochromatism&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Achromatopsia--Rod-monochromatism-&title=Achromatopsia--Rod-monochromatism-&search=Disease_Search_Simple)
77. Rojas CV, María LS, Santos JL, Cortés F, Alliende MA. A frameshift insertion in the cone cyclic nucleotide gated cation channel causes complete achromatopsia in a consanguineous family from a rural isolate. *Eur J Hum Genet EJHG.* 2002 Oct;10(10):638–42.
78. Kohl S, Baumann B, Broghammer M, Jägle H, Sieving P, Kellner U, et al. Mutations in the CNGB3 gene encoding the beta-subunit of the cone photoreceptor cGMP-gated channel are responsible for achromatopsia (ACHM3) linked to chromosome 8q21. *Hum Mol Genet.* 2000 Sep 1;9(14):2107–16.
79. Kohl S, Baumann B, Rosenberg T, Kellner U, Lorenz B, Vadalà M, et al. Mutations in the cone photoreceptor G-protein alpha-subunit gene GNAT2 in patients with achromatopsia. *Am J Hum Genet.* 2002 Aug;71(2):422–5.
80. Liutkevičienė R, Lesauskaitė V, Ašmonienė V, Gelžinis A, Zaliūnienė D, Jašinskas V. Inherited macular dystrophies and differential diagnostics. *Med Kaunas Lith.* 2012;48(9):485–95.
81. Stargardt disease/Fundus flavimaculatus - EyeWiki [Internet]. [cited 2014 Oct 23]. Available from: http://eyewiki.aaio.org/Stargardt_disease/Fundus_flavimaculatus
82. OMIM Entry - # 248200 - STARGARDT DISEASE 1; STGD1 [Internet]. [cited 2014 Nov 2].

XII. Bibliografía

Available from: <http://www.omim.org/entry/248200>

83. 06-03 rosa coco.qxd - cap_06-03_distrofias_maculares.pdf [Internet]. [cited 2014 Oct 5]. Available from: http://niknak.es/ofthalmoseo/sites/default/files/documentacion/cap_06-03_distrofias_maculares.pdf
84. Stargardt macular degeneration [Internet]. Genetics Home Reference. 2014 [cited 2014 Jul 20]. Available from: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/stargardt-macular-degeneration>
85. Vasireddy V, Wong P, Ayyagaria R. Genetics and molecular pathology of Stargardt-like macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2010 May;29(3):191–207.
86. OMIM Entry - # 603786 - STARGARDT DISEASE 4; STGD4 [Internet]. [cited 2014 Nov 5]. Available from: <http://omim.org/entry/603786>
87. Orphanet: Central areolar choroidal dystrophy [Internet]. [cited 2014 Oct 22]. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=75377
88. OMIM Entry - # 613105 - CHOROIDAL DYSTROPHY, CENTRAL AREOLAR 2; CACD2 [Internet]. [cited 2014 Oct 22]. Available from: <http://omim.org/entry/613105>
89. Boon CJF, Klevering BJ, Cremers FPM, Zonneveld-Vrieling MN, Theelen T, Den Hollander AI, et al. Central areolar choroidal dystrophy. *Ophthalmology*. 2009 Apr;116(4):771–82, 782.e1.
90. Best Disease - EyeWiki [Internet]. [cited 2014 Jul 28]. Available from: http://eyewiki.aao.org/Best_Disease
91. Boon CJF, Jeroen Klevering B, Keunen JEE, Hoyng CB, Theelen T. Fundus autofluorescence imaging of retinal dystrophies. *Vision Res*. 2008 Nov;48(26):2569–77.
92. 00-01 primeras paginas.qxd - cap_00a_paginas_iniciales_0.pdf [Internet]. [cited 2014 Oct 5]. Available from: http://niknak.es/ofthalmoseo/sites/default/files/documentacion/cap_00a_paginas_iniciales_0.pdf
93. Orphanet: Leber congenital amaurosis [Internet]. [cited 2015 Jan 20]. Available from: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Lng=EN&data_id=3243&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=leber-congenital-amaurosis&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Leber-congenital-amaurosis&title=Leber-congenital-amaurosis&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Lng=EN&data_id=3243&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=leber-congenital-amaurosis&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Leber-congenital-amaurosis&title=Leber-congenital-amaurosis&search=Disease_Search_Simple)
94. Orphanet: Progressive cone dystrophy [Internet]. [cited 2015 Jan 20]. Available from: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Lng=EN&data_id=1842&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=cone-dystrophy&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Progressive-cone-dystrophy&title=Progressive-cone-dystrophy&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Lng=EN&data_id=1842&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=cone-dystrophy&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Progressive-cone-dystrophy&title=Progressive-cone-dystrophy&search=Disease_Search_Simple)

XII. Bibliografia

95. Orphanet: Cone rod dystrophy [Internet]. [cited 2014 Oct 26]. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=1843&MISSING%20CONTENT=Cone-rod-dystrophy&search=Disease_Search_Simple&title=Cone-rod-dystrophy
96. ISCEV: A Guide To Procedures [Internet]. [cited 2014 Jan 21]. Available from: <http://www.iscev.org/standards/proceduresguide.html>
97. Vision NRC (US) C on. COLOR VISION TESTS. 1981 [cited 2015 Jan 21]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK217823/>
98. Cole BL, Lian K-Y, Lakkis C. The new Richmond HRR pseudoisochromatic test for colour vision is better than the Ishihara test. *Clin Exp Optom*. 2006 Mar 1;89(2):73–80.
99. ISCEV Standards [Internet]. [cited 2015 Sep 13]. Available from: <http://www.iscev.org/standards/index.html>
100. Berninger TA, Arden GB. The pattern electroretinogram. *Eye*. 1988;2(S1):S257–83.
101. Rimmer S, Katz B. The pattern electroretinogram: technical aspects and clinical significance. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc*. 1989 Jan;6(1):85–99.
102. Foundation Volume 2, Chapter 113B. Fluorescein Angiography of the Hereditary Chorioretinal Dystrophies* [Internet]. [cited 2015 Jan 22]. Available from: <http://www.eyecalcs.com/DWAN/pages/v8/v8c113b.html>
103. Spectral domain optical coherence tomography in hereditary retinal dystrophies - 豆丁网 [Internet]. [cited 2015 Jan 22]. Available from: <http://www.docin.com/p-415689348.html>
104. Kalloniatis M, Luu C. Light and Dark Adaptation. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, editors. *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System* [Internet]. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995 [cited 2015 Jan 21]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11525/>
105. Photopic, Mesopic and Scotopic Vision and Changes in Visual Performance [Internet]. [cited 2015 Jan 21]. Available from: http://www.academia.edu/4491812/Photopic_Mesopic_and_Scotopic_Vision_and_Changes_in_Visual_Performance
106. Lumens, Lux and Candela [Internet]. [cited 2015 Jan 21]. Available from: <http://sound.westhost.com/lamps/lumen-lux-candela.html>
107. Schwartz SB, Aleman TS, Cideciyan AV, Swaroop A, Jacobson SG, Stone EM. De Novo Mutation in the *RPI* Gene (Arg677ter) Associated with Retinitis Pigmentosa. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2003 Aug 1;44(8):3593.
108. Foundation N. *Retinal Dystrophies: Functional Genomics to Gene Therapy*. John Wiley & Sons; 2004. 229 p.

XII. Bibliografia

109. Harper MA, Chen Z, Toy T, Machado IMP, Nelson SF, Liao JC, et al. Phenotype Sequencing: Identifying the Genes That Cause a Phenotype Directly from Pooled Sequencing of Independent Mutants. *PLoS ONE*. 2011 Feb 18;6(2):e16517.
110. Berg JS, Khoury MJ, Evans JP. Deploying whole genome sequencing in clinical practice and public health: Meeting the challenge one bin at a time. *Genet Med*. 2011 Jun;13(6):499–504.
111. Haddad MAO, Sei M, Sampaio MW, Kara-José N. Causes of visual impairment in children: a study of 3,210 cases. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2007 Aug;44(4):232–40.
112. Neto EC, Anele E, Rubim R, Brites A, Schulte J, Becker D, et al. High prevalence of congenital toxoplasmosis in Brazil estimated in a 3-year prospective neonatal screening study. *Int J Epidemiol*. 2000 Oct;29(5):941–7.
113. Schulze-Bonsel K, Feltgen N, Burau H, Hansen L, Bach M. Visual Acuities “Hand Motion” and “Counting Fingers” Can Be Quantified with the Freiburg Visual Acuity Test. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Mar 1;47(3):1236–40.
114. MEASUREMENT OF CONTRAST SENSITIVITY ON PORTABLE TABLET DISPLAYS | American Academy of Optometry [Internet]. [cited 2015 Apr 4]. Available from: <http://www.aaopt.org/measurement-contrast-sensitivity-portable-tablet-displays>
115. Ruamviboonsuk P, Sudsakorn N, Somkijrungrroj T, Engkagul C, Tiensuwan M. Reliability of visual acuity measurements taken with a notebook and a tablet computer in participants who were illiterate to Roman characters. *J Med Assoc Thai Chotmaihet Thangphaet*. 2012 Mar;95 Suppl 3:S109–16.
116. Smolarek-Kasprzak P, Nolan JM, Beatty S, Dennison J, Akuffo KO, Kuchling R, et al. Measuring Visual Function Using the MultiQuity System: Comparison with an Established Device. *J Ophthalmol* [Internet]. 2014 [cited 2015 Apr 4];2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4280651/>
117. Chylack LT, Wolfe JK, Singer DM, Leske MC, Bullimore MA, Bailey IL, et al. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1993 Jun;111(6):831–6.
118. Touzeau O. [Calculating the mean visual acuity and the change in visual acuity with a decimal acuity chart]. *J Fr Ophtalmol*. 2003 Jun;26(6):586–90.
119. Pelli DG, Bex P. Measuring contrast sensitivity. *Vision Res*. 2013 Sep 20;90:10–4.
120. Pinckers A, Aarem A van, Keunen JEE. Colour vision in retinitis pigmentosa. *Int Ophthalmol*. 1993 Jun;17(3):143–6.
121. Birch J. Pass rates for the Farnsworth D15 colour vision test. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2008 May 1;28(3):259–64.
122. Inci Dersu MNW. Understanding Visual Fields, Part I; Goldmann Perimetry. 2006;

XII. Bibliografia

123. Tous HM, Izquierdo NJ. Retinitis pigmentosa in Puerto Rico. *P R Health Sci J*. 2006 Dec;25(4):315–8.
124. Bertelsen M, Jensen H, Larsen M, Lorenz B, Preising MN, Rosenberg T. Prevalence and diagnostic spectrum of generalized retinal dystrophy in Danish children. *Ophthalmic Epidemiol*. 2013 Jun;20(3):164–9.
125. Bocquet B, Lacroux A, Surget M-O, 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(1):13–25.
126. Bertelsen M, Jensen H, Bregnhøj JF, Rosenberg T. Prevalence of generalized retinal dystrophy in Denmark. *Ophthalmic Epidemiol*. 2014 Aug;21(4):217–23.
127. Rong W, Sheng X, Liu Y. [Analysis of clinical phenotype and mode of inheritance in retinitis pigmentosa patients with consanguineous marriage]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi Chin J Ophthalmol*. 2012 Oct;48(10):893–7.
128. Strabismus — AAPOS [Internet]. [cited 2015 Jan 26]. Available from: <http://www.aapos.org/terms/conditions/100>
129. Exotropia - EyeWiki [Internet]. [cited 2014 May 25]. Available from: <http://eyewiki.aao.org/Exotropia>
130. Park H, Tan CC, Faulkner A, Jabbar SB, Schmid G, Abey J, et al. Retinal degeneration increases susceptibility to myopia in mice. *Mol Vis*. 2013;19:2068–79.
131. Sieving PA, Fishman GA. Refractive errors of retinitis pigmentosa patients. *Br J Ophthalmol*. 1978 Mar;62(3):163–7.
132. Alexander KR, Fishman GA, Derlacki DJ. Intraocular light scatter in patients with retinitis pigmentosa. *Vision Res*. 1996 Nov;36(22):3703–9.
133. Hajali M, Fishman GA. The prevalence of cystoid macular oedema on optical coherence tomography in retinitis pigmentosa patients without cystic changes on fundus examination. *Eye Lond Engl*. 2009 Apr;23(4):915–9.
134. Hamel C. Retinitis pigmentosa. *Orphanet J Rare Dis*. 2006 Oct 11;1(1):40.
135. Natarajan S. Retinitis pigmentosa: A brief overview. *Indian J Ophthalmol*. 2011;59(5):343–6.
136. Elliott DB, Sanderson K, Conkey A. The reliability of the Pelli-Robson contrast sensitivity chart. *Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt Optom*. 1990 Jan;10(1):21–4.
137. Mäntyjärvi M, Laitinen T. Normal values for the Pelli-Robson contrast sensitivity test. *J Cataract Refract Surg*. 2001 Feb;27(2):261–6.
138. OMIM Entry - # 610356 - RETINAL CONE DYSTROPHY 3B; RCD3B [Internet]. [cited 2014 Nov 1]. Available from: <http://www.omim.org/entry/610356>

XII. Bibliografia

139. Scanelli G, Dattola L, Padovani F. Increased risk of autoimmune hypothyroidism in patients affected by retinitis pigmentosa. *J Endocrinol Invest*. 1996 Mar;19(3):170–4.
140. Cataracts, Statistics and Data [NEI] [Internet]. [cited 2014 Nov 6]. Available from: <http://www.nei.nih.gov/eyedata/cataract.asp#1>
141. Kim WS, Weickert CS, Garner B. Role of ATP-binding cassette transporters in brain lipid transport and neurological disease. *J Neurochem*. 2008 Mar;104(5):1145–66.
142. Chouchene I, Largueche L, Ouechtati F, Derouiche K, Turki A, Abdelhak S, et al. [Clinical characterization of the Stargardt disease and molecular exploration of the c.2041C>T mutation (ABCA4 gene) in Tunisian patients]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2013 Dec;71(6):645–51.
143. Mäntyjärvi M, Tuppurainen K. Stargardt's disease. *Doc Ophthalmol*. 1992 Mar 1;79(1):79–89.
144. Doka DS, Fishman GA, Anderson RJ. Refractive errors in patients with fundus flavimaculatus. *Br J Ophthalmol*. 1982 Apr;66(4):227–9.
145. Maia-Lopes S, Silva ED, Silva MF, Reis A, Faria P, Castelo-Branco M. Evidence of widespread retinal dysfunction in patients with stargardt disease and morphologically unaffected carrier relatives. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Mar;49(3):1191–9.
146. Lachapelle P, Little JM, Roy MS. The electroretinogram in Stargardt's disease and fundus flavimaculatus. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol*. 1989 Dec;73(4):395–404.
147. OMIM Entry - # 600110 - STARGARDT DISEASE 3; STGD3 [Internet]. [cited 2014 Nov 5]. Available from: <http://omim.org/entry/600110>
148. Mäntyjärvi M, Tuppurainen K. Color vision in Stargardt's disease. *Int Ophthalmol*. 1992 Nov;16(6):423–8.
149. Griesinger IB, Sieving PA, Ayyagari R. Autosomal dominant macular atrophy at 6q14 excludes CORD7 and MCDR1/PBCRA loci. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Jan;41(1):248–55.
150. Grover S, Alexander KR, Fishman GA, Ryan J. Comparison of intraocular light scatter in carriers of choroideremia and X-linked retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*. 2002 Jan;109(1):159–63.
151. Noble KG. Central areolar choroidal dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 1977 Sep;84(3):310–8.
152. Wells J, Wroblewski J, Keen J, Inglehearn C, Jubb C, Eckstein A, et al. Mutations in the human retinal degeneration slow (RDS) gene can cause either retinitis pigmentosa or macular dystrophy. *Nat Genet*. 1993 Mar;3(3):213–8.
153. Hughes AE, Lotery AJ, Silvestri G. Fine localisation of the gene for central areolar choroidal dystrophy on chromosome 17p. *J Med Genet*. 1998 Sep;35(9):770–2.
154. Klevering BJ, van Driel M, van Hogerwou AJM, van De Pol DJR, Deutman AF, Pinckers

XII. Bibliografia

- AJLG, et al. Central areolar choroidal dystrophy associated with dominantly inherited drusen. *Br J Ophthalmol*. 2002 Jan;86(1):91–6.
155. Ouechtati F, Belhadj Tahar O, Mhenni A, Chakroun S, Chouchene I, Oueslati S, et al. Central areolar choroidal dystrophy associated with inherited drusen in a multigeneration Tunisian family: exclusion of the PRPH2 gene and the 17p13 locus. *J Hum Genet*. 2009 Oct;54(10):589–94.
156. Wright KW, Spiegel PH. *Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. Springer; 2003. 1124 p.
157. Bijveld MMC, Florijn RJ, Bergen AAB, van den Born LI, Kamermans M, Prick L, et al. Genotype and phenotype of 101 dutch patients with congenital stationary night blindness. *Ophthalmology*. 2013 Oct;120(10):2072–81.
158. Li H, Liu L, Xu H, Xu F, Jiang R, Sui R. [Clinical features of congenital stationary night blindness]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2012 Oct 23;92(39):2756–9.
159. OMIM Entry - # 136880 - FUNDUS ALBIPUNCTATUS [Internet]. [cited 2015 Feb 1]. Available from: <http://omim.org/entry/136880>. Nentwich MM, Rudolph G. Hereditary retinal eye diseases in childhood and youth affecting the central retina. *Oman J Ophthalmol*. 2013;6(Suppl 1):S18–25.

ANEXOS

ANEXO 1

Distrofias Retinianas en Panamá. 2012-2013

Cuestionario de recolección de datos

Fecha de toma de la historia:

No. de identificación:

Teléfono fijo/móvil:

Sexo: (m/f) Edad:

Provincia, pueblo de origen:

Provincia, pueblo de origen de la madre:

provincia, pueblo de origen del padre:

Edad diagnóstico de distrofia retiniana: Edad de la primera consulta oftalmológica:

Edad de la última consulta oftalmológica:

Antecedentes oftalmológicos:

(glaucoma) (Desprendimiento de Retina) (retinopatía del prematuro) (retinopatía hipertensiva)
(hipermetropía) (estrabismo) (miopía patológica) (miopía simple)

Comentarios:

Motivo de consulta: Curso: Edad de inicio:

(nictalopia) Edad de inicio:

(hemeralopia) Edad de inicio:

(fotofobia) Edad de inicio:

(deslumbramiento) Edad de inicio:

(Aumento del tiempo de adaptación a la oscuridad) Edad de inicio:

(contracción del campo visual) Edad de inicio:

Disminución de la visión:

(no disminuida) (progresiva) (súbita)

Otros síntomas:

(fotopsias) (metamorfopsias) (miodesopsias) Otros síntomas:

Edad de inicio:

Alteración de la visión de colores: (sí/no) Edad de inicio:

(cirugías intraoculares) (tratamientos intraoculares) (alcoholismo) (tabaquismo)

(alergias) (hipertensión) (Enf. vasculares/cardíacas) (enfermedades hepáticas)

(enfermedades renales) (diabetes) (obesidad) (enfermedades respiratorias) (enfermedades endocrinológicas) (enfermedades autoinmunes) (enfermedades hematológicas)

(enfermedades neurológicas) (retraso mental) (dificultad en el habla)

(hipoacusia) (malformaciones congénitas de manos y dedos)

otras malformaciones: _____ Medicamentos usados: _____

Historia familiar oftalmológica:

(cataratas juveniles/congénitas) (estrabismo) (ceguera) (glaucoma)

(enfermedades de la córnea) (degeneración macular) (desprendimiento de retina)

Otras enfermedades de la retina: _____

Examen oftalmológico: Agudeza visual sin corrección:

OD: _____ OS: _____

agudeza visual con corrección: OD: _____ OS: _____

Refracción: Equivalente esférico: OD: _____ OS: _____

Presión Intra-Ocular: OD: _____ OS: _____

Motilidad ocular: (esoforia) (esotropía) (normal) (exoforia) (exotropía)

Nistagmus: (sí/No)

Cristalino: Puntaje de LOCS: OD: _____ OS: _____

Pseudofaquia: OD (sí/no) OS (sí/no) año de la cirugía: _____

Afaquia: OD(sí/no) OS (sí/no) año de la cirugía: _____

Fundoscopia:

nervio excavado: OD (sí/no) OS (sí/no)

Nervio atrófico: OD (sí/no) OS (sí/no)

gliosis: OD (sí/no) OS (sí/no)

calibre de vasos: OD (aumentado/disminuido/normal) OS: (aumentado/disminuido/normal)

Pigmento: OD (no hay pigmento/espiculado/redondeado/trirradiado/otros)

OS (no hay pigmento/espiculado/redondeado/trirradiado/otros)

Localización del pigmento:

OD (difuso/polo posterior/media periferia/regional/para-vascular)

OS (difuso/polo posterior/media periferia/regional/para-vascular)

Lesiones predisponentes: OD: (desgarros/agujeros/degeneración en encaje/quistes/otros)

OS (desgarros/agujeros/degeneración en encaje/quistes/otros)

Observaciones sobre la oftalmoscopia: OD: _____ OS: _____

Test de Ishihara (protanómalo/protán/deuteranómalo/deután/tritanómalo/tritán)

Visión de contraste (puntaje de pelli robson) OD: _____ OS: _____

campos visuales:

OD (escotoma central/defecto arqueado/contracción del campo/defecto en cuña/escalón nasal)

OS (escotoma central/defecto arqueado/contracción del campo/defecto en cuña/escalón nasal)

Diagnóstico más probable: _____

Anexo 2

Certificación de Consentimiento

He leído la información dada previamente, o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre todos los aspectos del estudio, y las preguntas realizadas me han sido contestadas de forma satisfactoria. Consiento y deseo participar en el estudio de forma voluntaria.

Nombre del participante _____

Huella (si es analfabeta)

Firma del participante _____

Fecha _____

Día/Mes/Año

Testigo:

He presenciado la lectura del consentimiento informado del potencial participante, y el mismo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el potencial participante ha consentido de forma libre su participación.

Nombre del testigo _____

Huella (si es analfabeta)

Firma del testigo _____

Fecha _____

Día/Mes/Año



Declaración del investigador

He leído exactamente las hojas de información al potencial participante, y he puesto lo mejor de mi habilidad en hacer entender al participante que se hará lo siguiente:

1. Toma de historia clínica
2. Examen oftalmológico completo
3. Campos visuales y retinografías
4. Pueda ser que necesitemos pruebas adicionales

Confirmando que al participante se le dio la oportunidad de preguntar sobre el estudio, y que todas las preguntas hechas por el participante fueron contestadas correctamente con lo mejor de mi habilidad. Confirmando que el participante no ha sido obligado a consentir su participación; y que la misma ha sido dada de forma libre y voluntaria.

Una copia de este consentimiento informado se le ha dado al participante.

Nombre del investigador _____

Firma del investigador _____

Fecha _____

Día/Mes/Año

ANEXO 3

A. Number of Genes and Loci by Disease Category (One Disease per Gene/Locus)		
Disease Category	Total No. of Genes and Loci	No. of Identified Genes
Bardet-Biedl syndrome, autosomal recessive	14	14
Chorioretinal atrophy or degeneration, autosomal dominant	1	1
Cone or cone-rod dystrophy, autosomal dominant	9	5
Cone or cone-rod dystrophy, autosomal recessive	11	10
Cone or cone-rod dystrophy, X-linked	1	0
Congenital stationary night blindness, autosomal dominant	1	1
Congenital stationary night blindness, autosomal recessive	9	9
Congenital stationary night blindness, X-linked	2	2
Leber congenital amaurosis, autosomal dominant	1	1
Leber congenital amaurosis, autosomal recessive	10	10
Macular degeneration, autosomal dominant	14	8
Macular degeneration, autosomal recessive	2	2
Ocular-retinal developmental disease, autosomal dominant	1	1
Optic atrophy, autosomal dominant	5	2
Optic atrophy, autosomal recessive	2	1
Optic atrophy, X-linked	1	0

Retinitis pigmentosa, autosomal dominant	19	18
Retinitis pigmentosa, autosomal recessive	31	28
Retinitis pigmentosa, X-linked	5	2
Syndromic/systemic diseases with retinopathy, autosomal dominant	9	8
Syndromic/systemic diseases with retinopathy, autosomal recessive	38	34
Syndromic/systemic diseases with retinopathy, X-linked	3	2
Usher syndrome, autosomal recessive	15	12
Other retinopathy, autosomal dominant	10	6
Other retinopathy, autosomal recessive	15	13
Other retinopathy, mitochondrial	7	7
Other retinopathy, X-linked	8	7
TOTALS	244	204

[[Top of Page](#) | [Home Page](#)]

B. Gene and Locus Symbols by Disease Category (One or More Diseases per Gene/Locus)		
Disease Category	Mapped Loci (not Identified)	Mapped and Identified Genes
Bardet-Biedl syndrome, autosomal recessive	none	ARL6 , BBS1 , BBS2 , BBS4 , BBS5 , BBS7 , BBS9 , BBS10 , BBS12 ,

		CEP290 , INPP5E , LZTFL1 , MKKS , MKS1 , SDCCAG8 , TRIM32 , TTC8
Chorioretinal atrophy or degeneration, autosomal dominant	MCDR1	RGR , TEAD1
Cone or cone-rod dystrophy, autosomal dominant	(- - -), CORD4 , CORD17 , RCD1	AIPL1 , CRX , GUCA1A , GUCY2D , PITPNM3 , PROM1 , PRPH2 , RIMS1 , SEMA4A , UNC119
Cone or cone-rod dystrophy, autosomal recessive	CORD8	ABCA4 , ADAM9 , C21orf2 , C8orf37 , CACNA2D4 , CDHR1 , CERKL , CNGB3 , CNNM4 , KCNV2 , PDE6C , PDE6H , RAB28 , RAX2 , RDH5 , RPGRIP1
Cone or cone-rod dystrophy, X-linked	COD2	CACNA1F , RPGR
Congenital stationary night blindness, autosomal dominant	none	GNAT1 , PDE6B , RHO
Congenital stationary night blindness, autosomal recessive	none	CABP4 , GNAT1 , GPR179 , GRK1 , GRM6 , LRIT3 , RDH5 , SAG , SLC24A1 , TRPM1
Congenital stationary night blindness, X-linked	none	CACNA1F , NYX
Deafness alone or syndromic, autosomal dominant	none	WFS1
Deafness alone or syndromic, autosomal recessive	none	CDH23 , CIB2 , DFNB31 , MYO7A , PCDH15 , PDZD7 , USH1C
Leber congenital amaurosis, autosomal dominant	none	CRX , IMPDH1 , OTX2

Leber congenital amaurosis, autosomal recessive	none	AIPL1 , CABP4 , CEP290 , CRB1 , CRX , DTHD1 , GUCY2D , IQCB1 , KCNJ13 , LCA5 , LRAT , NMNAT1 , RD3 , RDH12 , RPE65 , RPGRIPI1 , SPATA7 , TULP1
Macular degeneration, autosomal dominant	BCAMD , BSMD , MCDR1 , MCDR3 , MCDR4 , MCDR5 , MDDC	BEST1 , C1QTNF5 , EFEMP1 , ELOVL4 , FSCN2 , GUCA1B , HMCN1 , IMPG1 , PROM1 , PRPH2 , RP1L1 , TIMP3
Macular degeneration, autosomal recessive	none	ABCA4 , CFH , IMPG1
Macular degeneration, X-linked	none	RPGR
Ocular-retinal developmental disease, autosomal dominant	none	VCAN
Optic atrophy, autosomal dominant	OPA4 , OPA5 , OPA8	MFN2 , OPA1
Optic atrophy, autosomal recessive	OPA6	TMEM126A
Optic atrophy, X-linked	OPA2	TIMM8A
Retinitis pigmentosa, autosomal dominant	RP63	BEST1 , CA4 , CRX , FSCN2 , GUCA1B , IMPDH1 , KLHL7 , NR2E3 , NRL , PRPF3 , PRPF6 , PRPF8 , PRPF31 , PRPH2 , RDH12 , RHO , ROM1 , RP1 , RP9 , RPE65 , SEMA4A ,

		SNRNP200 , TOPORS
Retinitis pigmentosa, autosomal recessive	RP22 , RP29 , RP32	ABCA4 , ARL2BP , BEST1 , C2orf71 , C8orf37 , CERKL , CLRN1 , CNGA1 , CNGB1 , CRB1 , DHDDS , EMC1 , EYS , FAM161A , GPR125 , IDH3B , IMPG2 , KIAA1549 , LRAT , MAK , MERTK , NEK2 , NR2E3 , NRL , PDE6A , PDE6B , PDE6G , PRCD , PROM1 , RBP3 , RGR , RHO , RLBP1 , RP1 , RPE65 , SAG , SPATA7 , TTC8 , TULP1 , USH2A , ZNF513
Retinitis pigmentosa, X-linked	RP6 , RP24 , RP34	OFD1 , RP2 , RPGR
Syndromic/systemic diseases with retinopathy, autosomal dominant	CORD1	ABCC6 , ATXN7 , COL11A1 , COL2A1 , JAG1 , KCNJ13 , KIF11 , MFN2 , OPA3 , PAX2 , TREX1 , VCAN
Syndromic/systemic diseases with retinopathy, autosomal recessive	CORS2 , FHASD , MRST , WFS2	ABCC6 , ABHD12 , ACBD5 , ADAMTS18 , AH11 , ALMS1 , CC2D2A , CEP164 , CEP290 , CLN3 , COL9A1 , FLVCR1 , GNPTG , HARS , IFT140 , INPP5E , INVS , IQCB1 , LRP5 , MKS1 , MTTP , NPHP1 , NPHP3 , NPHP4 , OPA3 , PANK2 , PEX1 ,

		PEX7 , PHYH , PXMP3 , RPGRI1L , SDCCAG8 , TMEM237 , TPA , WDPCP , WDR19 , WFS1 , ZNF423
Syndromic/systemic diseases with retinopathy, X-linked	(- - -)	OFD1 , TIMM8A
Usher syndrome, autosomal recessive	USH1E , USH1H , USH1K	ABHD12 , CDH23 , CIB2 , CLRN1 , DFNB31 , GPR98 , HARS , MYO7A , PCDH15 , USH1C , USH1G , USH2A
Other retinopathy, autosomal dominant	CACD , CODA1 , EVR3 , MCDR4	BEST1 , CAPN5 , CRB1 , FZD4 , LRP5 , OPN1SW , RB1 , TSPAN12
Other retinopathy, autosomal recessive	RNANC , VRD1	BEST1 , CDH3 , CNGA3 , CNGB3 , CNNM4 , CYP4V2 , GNAT2 , LRP5 , MFRP , NR2E3 , OAT , PLA2G5 , PROM1 , RBP4 , RGS9 , RGS9BP , RLBP1
Other retinopathy, mitochondrial	none	KSS , LHON , MT-ATP6 , MT-TH , MT-TL1 , MT-TP , MT-TS2
Other retinopathy, X-linked	PRD	CACNA1F , CHM , DMD , NDP , OPN1LW , OPN1MW , PGK1 , RS1

C. Genes Associated with Complex Forms of Retinal Disease

Disease Category	Mapped and Named Loci	Symbols of Associated Genes
Age-related macular degeneration (AMD)	----	ABCA4 , ARMS2 , C2 , C3 , CFB , CFH , ERCC6 , FBLN5 , HMCN1 , HTRA1 , RAX2 , TLR3 , TLR4
Retinopathy of prematurity (ROP)	----	NDP

Tomado de RetNet – 21 de setiembre de 2013 (<https://sph.uth.edu/retnet/sum-dis.htm>)ⁱ¹

