



Universidad de Valladolid

MÁSTER EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA VISIÓN

CURSO 2018-2019

Trabajo de Fin de Máster

Estado de la identificación de mutaciones de pacientes con Retinitis Pigmentosa en dos unidades de referencia.

Autor: Miguel Diego Alonso

Tutora: Dra. Rosa María Coco Martín

Tutora: Dra. Hortensia Sánchez Tocino

Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría agradecer con estas líneas a la Universidad de Valladolid y al Instituto de Oftalmobiología Aplicada (IOBA), la oportunidad de poder desarrollar este trabajo de fin de Máster, así como a todas las personas implicadas en la dirección, administración y docencia de este Máster.

Por supuesto, expresar mi más profundo agradecimiento a todas aquellas personas que me han ayudado a lo largo de este trabajo, especialmente a las Dras Rosa Coco Martín y Hortensia Sánchez Tocino, a las que he tenido la suerte de tener como tutoras en este trabajo y han sido un pilar fundamental para poder desarrollarlo gracias a su inestimable ayuda, orientación, correcciones y directrices.

A todos ellos, muchas gracias.

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético y por la Comisión de Investigación del IOBA (Anexo 1 y 2). Cumple los principios de la Declaración de Helsinki, la Ley Orgánica 15/99, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD) y el Real Decreto, 1720/2007 por el que se aprueba el Reglamento de Desarrollo de la LOPD, y la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. Estos documentos están incluidos en el Anexo I.

ÍNDICE

1. CURRICULUM VITAE	4
2. LISTADO DE ACRÓNIMOS	5
3. RESUMEN	6
4. INTRODUCCIÓN.	7
5. JUSTIFICACIÓN	9
6. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	11
6.1 Hipótesis	11
6.2 Objetivo principal	11
6.3 Objetivos secundarios	11
7. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS.	12
7.1. Diseño del estudio	12
7.2. Materiales	12
7.3. Pacientes	12
7.3.1 Criterios de Inclusión y Exclusión	12
7.4. Variables analizadas	12
7.5. Análisis estadístico	14
8. RESULTADOS	15
8.1 Descripción de la muestra.	15
8.1.1 Descripción de los síndromes presentes en RP sindrómica.	15
8.2 Tipo de Herencia	15
8.3 Antecedentes Familiares y consanguinidad	16
8.4 Edad de comienzo de síntomas, edad al diagnóstico y edad en la última visita registrada.	16
8.5 Estado del electroretinograma	17
8.6 Estado del Fondo de ojo	17
8.7 Estado del cristalino	17
8.7.1 Edad de aparición de la catarata y edad de cirugía de la catarata.	18
8.8 Estado de la mácula	18
8.9 Estado de la Agudeza Visual	19
8.10 Estado del Campo Visual	22
8.11 Estudio genético	23
8.11.1 Descripción de los estudios genéticos y de las mutaciones encontradas.	23
8.11.2 Pacientes que no tenían estudio genético hecho	24
9. DISCUSIÓN	25
9.1 Discusión de los resultados	25
9.2 Limitaciones del estudio	28
9.3 Pasos a seguir en el futuro	29
10. CONCLUSIONES	30
11. BIBLIOGRAFÍA	31
ANEXO I- ASPECTOS ÉTICOS	34
ANEXO II - AUTORIZACIÓN DEL TUTOR PARA LA EXPOSICIÓN PÚBLICA DEL TRABAJO DE FIN DE MÁSTER	36

2. LISTADO DE ACRÓNIMOS

ACL: amaurosis congénita de Leber.

AD: autosómica dominante.

AR: autosómica recesiva.

AV: agudeza visual.

BV: baja visión.

CV: campo visual.

DHR: distrofias hereditarias retinitanas.

DLX: dominante ligada a X.

ERG: electroretinograma.

FO: fondo de ojo.

HURH: Hospital Universitario Rio Hortega

IOBA: Instituto de Oftalmobiología Aplicada.

NGS: técnicas de secuenciación masiva.

OCT: Tomografía de Coherencia Óptica.

RLX: recesiva ligada a X.

RP: retinosis pigmentaria.

3. RESUMEN

Propósito: estimar el número de pacientes con Retinitis Pigmentosa (RP) vistos en dos Unidades de referencia que tienen hecho estudio genético y el número de los que finalmente tienen confirmada cuál es su mutación, lo que permitirá describir el genotipo de esta población. Secundariamente, estudiar datos fenotípicos de la población estudiada, evaluar la relación entre edad y agudeza visual y campo visual, conocer el estado de mácula y cristalino en la muestra y obtener información de los pacientes en los que no se ha realizado estudio genético.

Material y métodos: se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de RP en dos unidades de referencia. Se analizaron datos demográficos (edad, sexo), antecedentes familiares y de consanguinidad, fotos del fondo de ojo y el electroretinograma, datos sobre el estado del cristalino (transparente, catarata o atrofia) y la mácula (normal, edema macula o atrofia), se recogieron datos de agudeza visual (AV) y campo visual (CV) segmentados por décadas de la vida y datos sobre el estudio genético, y en caso de estar realizado se recogieron las mutaciones encontradas.

Resultados: se obtuvo una muestra de 222 pacientes de los cuáles se excluyeron 6, analizando finalmente 216. De ellos un 84,26% tenían diagnóstico de RP aislada y en el 15,74% restante de RP sindrómica. La edad media de comienzo de los síntomas fue de 17,30 años y la edad media al diagnóstico fue de 31,48 años. La edad media en la última visita fue de $47,96 \pm 17,26$. Se detectaron antecedentes familiares en el 51,22% de los sujetos y antecedentes de consanguinidad, incluyendo la relativa, en el 28,57% de los individuos. La mayoría de los sujetos (78,86%) presentó el patrón clásico de pigmento en espículas. El 39,42% de los sujetos presentó catarata en algún grado y el 31,25% de los pacientes eran pseudofáquicos. La edad media de la cirugía de la catarata fue de 48,30 años.

La AV recogida por décadas mostró una disminución en el porcentaje de individuos con buenas visiones y un aumento en el porcentaje de pacientes con bajas visiones conforme se avanzaba en las distintas décadas de la vida.

El CV registrado por décadas mostró una disminución en los pacientes con $>10^{\circ}$ de campo visual conservado y un aumento en aquellos que tenían $<5^{\circ}$ centrales preservados o directamente abolidos conforme se avanzaba en las diferentes décadas de la vida.

El estudio genético se realizó en el 27,31% de los pacientes incluidos. Fue positivo en un 70,61%. Todas las mutaciones registradas habían sido publicadas previamente. En el 66,69% restante no se realizó estudio genético. Un 71,6% presentaban buenas AV.

Se compararon datos segmentados por grupos (sindrómicas y no sindrómicas, y según el tipo de herencia) sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

Conclusiones: Los datos demográficos y de fenotipo de la enfermedad encontrados en esta muestra no difieren de los de otras poblaciones. Existe un retraso en el diagnóstico de la RP fue de 14 años de media. El porcentaje de pacientes con estudio genético realizado en nuestro medio es del 27,31%, por lo que el porcentaje de población con RP susceptible de recibir tratamientos personalizados incluida la terapia génica en nuestro medio es baja. En aquellos sin estudio genético realizado el porcentaje de sujetos con buenas AV fue elevado, por lo que serían susceptibles de recibir tratamientos encaminados a mantener la visión.

4. INTRODUCCIÓN.

Las distrofias hereditarias retinianas (DHR) son un conjunto de enfermedades hereditarias causadas por mutaciones en genes que codifican proteínas esenciales para el funcionamiento y mantenimiento de las células fotorreceptoras de la retina. (1) Los defectos en estas proteínas provocan acúmulo de sustancias tóxicas u otras alteraciones que pueden llevar a la degeneración de los fotorreceptores (FR). Estos últimos también pueden verse afectados por alteraciones en la coriocapilar y en el epitelio pigmentario. (2) Las DHR son además la primera causa de ceguera incurable en el mundo desarrollado. (3, 4) Otro dato importante, es que debido a la llegada de los anti-VEGF, la retinopatía diabética ha dejado de ser la principal causa de discapacidad visual en la edad laboral en algunos países de nuestro entorno, y las enfermedades hereditarias están pasando a ser una de las principales causas de baja visión en los pacientes en este tramo de edad en algunos contextos geográficos. (5)

Epidemiológicamente, se sitúan dentro de las llamadas “enfermedades raras”(6). En conjunto, su prevalencia se sitúa entre 1/750 y 1/5000, dependiendo de la región, el nivel de consanguinidad o la etnia.(1, 7) Sin embargo, la mayor parte de los estudios realizados hasta la fecha han sido en regiones concretas y con muestras pequeñas. (7) En nuestro ámbito, distintos estudios europeos sitúan la prevalencia en 1/1490 (Norte de Francia) o 1/3454 (Dinamarca). (8, 9)

Clínicamente las distintas DHR se pueden diferenciar entre sí en determinados aspectos, tales como la edad de presentación, la afectación visual que presentan, las alteraciones a nivel anatómico y fundoscópico, etc. (6) Existen incluso variaciones en individuos con la misma enfermedad que presentan fenotipos distintos. La heterogeneidad genética o la distinta penetrancia o expresividad podrían tener que ver en este hecho. (2, 6) Una buena historia clínica, con un estudio detallado de la genealogía del paciente acompañada de pruebas complementarias como campo visual, test de sensibilidad, test de colores, electroretinograma (ERG), angiografía, autofluorescencia, tomografía de coherencia óptica (OCT) y estudio genético en aquellos lugares donde esté disponible. (1, 2)

La herencia de estas patologías es habitualmente monogénica, mendeliana autosómica dominante (AD), autosómica recesiva (AR) o recesiva ligada a X (LX). En raras ocasiones puede ser digénica, mitocondrial u otra. (1) La mayoría de genes va unido a un solo tipo de herencia, salvo alguna excepción. (10) Existe una gran heterogenicidad genética con solapamientos tanto en el genotipo como en el fenotipo, lo que dificulta la clasificación genética y el estudio a este nivel de las DHR. (6, 11) Un ejemplo de esto sería la gran cantidad de genes descritos implicados en la Retinosis pigmentaria (RP) no sindrómica (USH2, RPGR, EYS, RHO, etc). Por otro lado el paradigma de heterogeneidad fenotípica sería el gen ABCA4 cuyas mutaciones puede producir distrofia de conos-bastones, enfermedad de Stargardt o fundus flavimaculatus. (2, 11) El conocimiento de los genes implicados y sus posibles aplicaciones está en continua evolución. El diagnóstico genético en estas enfermedades es fundamental para conocer mejor la patogenia de las enfermedades, poder mejorar el consejo genético, confirmar diagnósticos dudosos y poder desarrollar terapias de distintos tipos. (1, 2, 11, 12) Además, aunque actualmente no existen tratamientos curativos el desarrollo

de posibles terapias génicas podría beneficiar a estos individuos. (12) Sin embargo, a pesar de la utilidad y de la información que aporta el estudio genético, su realización no alcanza a todos los pacientes susceptibles de ser estudiados.

La DHR más frecuente es la Retinitis Pigmentosa (RP) con una prevalencia estimada entre 1/3000 y 1/5000 en diversos estudios epidemiológicos llevados a cabo en países occidentales, con una población total estimada de 1.5 millones de pacientes en todo el mundo (1, 2, 6, 10, 11) Está causada por una degeneración de los fotorreceptores, los bastones en primera instancia y de los conos posteriormente. (10) La sintomatología es variada dependiendo del fenotipo, pero los síntomas principales son: disminución de la visión nocturna, pérdida periférica del campo visual, disfotopsias, y en estadios más evolucionados disminución de la agudeza visual central que puede desembocar en amaurosis. (10, 13) En cuanto a los hallazgos clínicos del fondo de ojo, encontramos más frecuentemente pigmentación en espículas óseas en la periferia o media periferia, adelgazamiento de los vasos retinianos y gliosis de la cabeza del nervio óptico. (10, 11) Habitualmente, estos signos comienzan en la adolescencia y evolucionan hasta dar defectos visuales severos en las décadas de los 40 y 50 años de edad, aunque esta evolución puede variar ampliamente. (10)

Se diferencia de otras DHR de espectro clínico similar, en función de la edad de presentación (p.e Amaurosis congénita de Leber), el orden de afectación de los FR (como las distrofias conos-bastones), las distrofias que afectan solo al área macular (Distrofia Coroidea Areolar Central) o la evolución no progresiva de otras patologías (como la ceguera nocturna estacional congénita). (6, 11)

Los modos de herencia de la RP son los mismos que los ya mencionados en las DHR en su conjunto (AD, AR o LX). Si lo estimamos en función del número de familias, las formas más frecuentes son las que tienen herencia autosómica recesiva (50-60% de los casos), seguidas por las de tipo autosómico dominante (30-40%), ligada a X (5-15%) y por último los casos aislados o esporádicos en que es difícil saber el modo de herencia sólo con un árbol genealógico (1, 13)

La RP suele presentarse de forma aislada, a lo que se conoce como RP no sindrómica (70-80% de los casos) o con otras patologías extraoculares acompañantes formando parte de un síndrome; RP sindrómica (20-30% de los casos).(11)

Como ocurre en las DHR globalmente, la clasificación genética es dificultosa debido a la gran heterogeneidad fenotípica y genotípica existente. (6, 11) Así, se conocen más 3000 de mutaciones en más de 100 genes en formas sindrómicas y no sindrómicas, número que va en constante aumento, gracias al acceso más mayoritario al diagnóstico genético y a los avances en nuevas técnicas diagnósticas como la secuenciación de próxima generación (NGS por sus siglas en inglés). (11, 13, 14). A día de hoy existen muy pocas opciones terapéuticas que puedan revertir el curso de la enfermedad, pero entre ellas se encuentran determinadas terapias génicas experimentales, habiendo sido aprobada la primera terapia génica para el gen RPE65 hace apenas unos meses. (11, 15) Para poder acceder a este tipo de tratamiento resulta obligado conocer la mutación que se porta pero, pese a las mejoras en el acceso al diagnóstico genético y los avances en el conocimiento de la enfermedad, se estima que menos de un 45-50% de los pacientes con RP tienen un estudio genético realizado. Aunque en el caso de la RP ligada a X este porcentaje aumenta hasta el 65-70%. (1)

5. JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades hereditarias de la retina y la coroides, capaces de causar ceguera en edades precoces de la vida, precisan de la realización de estudios epidemiológicos, para estimar la edad de comienzo, o la edad a la que la enfermedad produce discapacidad visual finalmente, para de ese modo poder valorar su impacto real en la edad pediátrica y/o laboral.

Durante treinta años la mayor parte de la secuenciación de ADN se llevó a cabo con el método [Sanger](#) en 1975, con un rendimiento diagnóstico de aproximadamente el 25% de los casos y tardando a veces años en llegar a encontrar la mutación responsable de la enfermedad. Desde 5-6 años, esto ha variado radicalmente con la llegada de las técnicas de secuenciación masiva (NGS) que junto con la bioinformática, aportan una potente capacidad de identificar la mutación causante al analizar un elevado número de genes de un modo razonablemente rápido y con un coste asequible (16). Algunos de nuestros pacientes han sido testados antes de la llegada de NGS, por lo que quizás ahora podrían ser reevaluados incrementando el número de los que conocen la mutación causante de su enfermedad, por lo que es necesario identificarlos.

Por su parte, la Orden SSI/2065/2014¹, de cartera de servicios comunes del SNS, recoge las situaciones en la que debe hacerse un diagnóstico genético, incluyendo los análisis genéticos diagnósticos, presintomáticos, de portadores, prenatal y preimplantacional. En ella se establece que la atención a estos pacientes y sus familias incluirá: 1) el diagnóstico de enfermedades de base genética integrando la información genética a la clínica tanto del paciente como de sus familiares; 2) la información clara y comprensible sobre el riesgo de recurrencia de la enfermedad en la descendencia y las posibilidades de prevención pre y postnatal; y 3) la derivación de pacientes y familiares a profesionales especializados y grupos de apoyo. Sin embargo, en Castilla y León no existe una consulta de Genética Clínica oficial en ninguno de los 9 grandes hospitales de la comunidad, enviándose estos estudios a laboratorios externos para cubrir esta necesidad. En ese contexto el número de estudios genéticos realizados se suele limitar a aquellos casos en que hay riesgo de recurrencia, por lo que el estudio genético no se realiza al total de los enfermos de DHRs. Además, los trabajos sobre estudios genéticos publicados en nuestro país se ha realizado fundamentalmente desde el punto de vista de las consultas de genética, en muchos casos realizados en el contexto de la investigación biomédica, en cuyo caso estudian al 100% de los pacientes o familias que les llegan. Sin embargo, en nuestro país y en particular en nuestra comunidad, no existen estudios hechos desde el punto de vista de la consulta del Oftalmólogo, dónde se observa un bajo porcentaje de pacientes estudiados. El hecho de conocer qué porcentaje de nuestra población tiene hecho un estudio genético permitirá estimar las necesidades de realizar esta prueba en la población actualmente diagnosticada de RP.

Hay que añadir que en el caso de las enfermedades retinianas el diagnóstico molecular preciso es fundamental no solo para el consejo genético, sino también para poder prescribir una terapia génica (ya hay una terapia génica aprobada y numerosos ensayos clínicos en humanos para este tipo de patología). Además, permite establecer

¹ Ministerios de Sanidad, SS e I. Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. 2014.

el pronóstico de la enfermedad, prescribir fármacos específicos de la ruta, así como para refinar el diagnóstico clínico en casos de ambigüedad fenotípica (17). Por último, estos estudios ayudan a comprender mejor la etiopatogenia e imaginar opciones terapéuticas futuras, a confirmar el diagnóstico, a refinar la descripción y reclasificar los cuadros clínicos explicando el solapamiento observado entre algunas entidades clínicas, a implementar medidas preventivas (como la evitación de la ingesta de vitamina A en mutaciones por ABCA4) y a anticipar o descargar otros problemas oculares o sistémicos, como sucede en las formas sindrómicas.

Por todo ello, es importante estimar el número de pacientes que tienen hecho el estudio genético y describir qué tipo de mutaciones están presentes en nuestra población o si son distintos de los de otras poblaciones. Esto permitiría conocer con más detalle las bases de la RP en nuestro medio. Además, identificar las mutaciones presentes en nuestros enfermos permitiría detectar pacientes susceptibles de recibir un tratamiento de este tipo basado en medicina personalizada o de ser incluidos en un ensayo clínico en que este dato se pida en los criterios de inclusión.

6. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

6.1 Hipótesis

El porcentaje de población que padece Retinitis pigmentosa y que es susceptible de recibir una terapia génica es bajo en nuestro medio debido por una parte a que muchos desconocen la(s) mutación(es) genética(s) que portan, y por otra a que no se encuentran dentro de los grupos de edad susceptibles de mejorar con este tipo de tratamientos.

6.2 Objetivo principal

Calcular el número de pacientes con Retinitis Pigmentosa vistos en dos Unidades de referencia que tienen hecho estudio genético y el número de los que finalmente tienen analizada su mutación, lo que permitirá describir el genotipo de esta población, y así cuantificar los que serían susceptibles de recibir alguna de las terapias génicas en las que actualmente se trabaja.

6.3 Objetivos secundarios

- Describir los datos demográficos de estos pacientes.
- Describir el fenotipo clínico de esta población.
- Relacionar la edad de los pacientes con la agudeza visual de los mismos en función del modo de herencia y a lo largo de las distintas décadas de la vida con el fin de poder establecer su pronóstico visual aproximado.
- Relacionar la edad con el estado del campo visual de los mismos en las distintas décadas de la vida de las visitas sucesivas con el fin de poder establecer su pronóstico visual aproximado.
- Estimar el estado de la mácula (si es normal, si está atrófica o si hay edema macular quístico) y el estado del cristalino en estos pacientes.
- Conocer el número de pacientes con estudio genético no realizado y describir la edad media así como la identificación aquellos con AV preservada , con el fin de conocer a aquellos sujetos en cuya realización el diagnóstico genético aporte más ventajas.

7. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS.

7.1. Diseño del estudio

Estudio retrospectivo, transversal, descriptivo, multicéntrico.

7.2. Materiales

La evaluación de la evaluación de la AV se utilizaron Optotipos retroiluminados ETDRS (Lighthouse, New York, USA) con bombillas quemadas 96 horas previamente y recambiadas cada año.

En cuando a la evaluación del estado del fondo de ojo se utilizó un retinógrafo TRC 50DX type IA (Topcon Europe Medical B.V. Netherlands).

El estado de la mácula se valoró mediante Tomografías de Coherencia Óptica (OCT) realizadas con un tomógrafo de dominio espectral, Cirrus HD-OCT 4000, version 5.0 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) en el Hospital Río Hortega, y mediante un modelo 3D OCT 2000 (Topcon Europe Medical B.V. Netherlands) en el IOBA.

El campo visual fue analizado mediante un Campímetro Humphrey HFA II-i (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) en el IOBA, y mediante un Campímetro OCTOPUS 600 (Haag Streit diagnostics, Köniz, Suiza) hasta 2016 y OCTOPUS 900 (Haag Streit diagnostics, Köniz, Suiza) en 2018.

Los estudios genéticos realizados presentan una gran variabilidad respecto a las técnicas utilizadas y centros donde se llevaron a cabo, por lo que se decidió no recoger este dato.

7.3. Pacientes

Se realizó la revisión de las historias de pacientes diagnosticados de Retinitis Pigmentosa recogidos en una base de datos desde 2004 hasta 2018 en la consulta de Retina del Insituto de Oftalmobiología Aplicada (IOBA) de la Dra RM Coco y los pacientes que han acudido a las campañas de Seguimiento de pacientes con Retinosis pigmentaria pertenecientes a la Asociación de Retinosis Pigmentaria de Castilla y Leon que se realizan en el Hospital Universitario Río Hortega (HURH) de forma bianual desde 1995 hasta 2018.

7.3.1 Criterios de Inclusión y Exclusión

Se establecieron como criterios de inclusión todos aquellos pacientes diagnosticados de RP sindrómica y no sindrómica en cualquiera de las dos unidades de referencia.

Como criterios de exclusión, se descartó a aquellos pacientes con diagnósticos dudosos de RP o a aquellos diagnosticados de RP en los que hubo un diagnostico posterior distinto a RP por la evolución o por estudios genéticos posteriores.

7.4. Variables analizadas

Se recogieron las siguientes variables:

- Datos demográficos (sexo, fecha de nacimiento).

- Edad de aparición de los síntomas, edad de diagnóstico de la patología y edad en la última visita registrada.
- Antecedentes de familiares afectos.
- Presencia de antecedentes de consanguinidad en antepasados.
- Estado del cristalino, edad de aparición de catarata en caso de haberla y edad a la que se realizó la cirugía. Se clasificó en tres grupos: cristalino transparente, catarata y pseudofaquia. Se consideró como catarata todas aquellas historias clínicas donde estuviera reflejado que había algún tipo de opacidad cristalina del grado que fuese. Se tomó como edad de aparición aquella registrada en la primera visita en la que en el informe se reflejaba algún grado de opacidad en pacientes con varias visitas y con una visita previa en la que el cristalino fuera calificado como normal.
- Estado del Electroretinograma (ERG): se recogieron datos del último ERG realizado en los pacientes de la muestra en condiciones fotópicas y escotópicas. Se dividieron los resultados obtenidos en tres grupos: normal, disminuido y abolido.
- Estado del Fondo de Ojo (FO): se recolectaron datos sobre el fondo de ojo analizando las retinografías de los pacientes incluidos. Los resultados se agruparon en 6 grupos distintos: patrón clásico en espículas, pigmento escaso, patrón granular, atrofia, patrón perivenoso y en sector.
- Estado de la mácula, agrupando a los pacientes en 3 grupos: normal, edema macular y atrofia. Para ello, se comprobó el estado de la mácula a través de las OCT realizadas en la última visita y clasificando al paciente dentro de uno de los tres grupos anteriormente mencionados, entendiendo como normal aquellas tomografías con un perfil macular normal, edema macular aquellas en las que apareciera edema macular en cualquier grado y atrofia en aquellas tomografías en las que se objetivase pérdida de la capa limitante interna de la retina.
- Mejor agudeza visual corregida y estado del campo visual (grados centrales conservados) por décadas.
 - La agudeza visual (AV) se recogió en formato LogMAR por décadas en ojo derecho e izquierdo, y para su análisis se segmentó en 5 grupos siguiendo la escala de baja visión de la Organización Mundial de la Salud (OMS): No baja visión (LogMAR <0.20), baja visión leve (LogMAR >0.20 - 0.50), baja visión moderada (>0.50 y <1.00), baja visión severa (1.00 – 1.30) y ceguera (>1.30). Se incluyeron en un grupo u otro según la mejor AV corregida en el ojo con mejor visión registrada.
 - El campo visual (CV) se recogió en forma de grados centrales restantes con visión. Los datos se segmentaron en 5 grupos: en el primero se incluyeron los sujetos con CV central <5°. El segundo grupo corresponde a los sujetos con una restricción a los 5 y 10° centrales. El tercer grupo incluyó a todos los sujetos con un CV central >10°. El siguiente grupo agrupó a aquellos sujetos con abolición total del CV. El último grupo a aquellos con un CV con afectación central en lugar de periférica.
- Tipo de herencia, distinguiendo entre herencia autosómica dominante (AD), herencia autosómica recesiva (AR), herencia recesiva ligada a X (RLX), dominante ligada a X (DLX), y casos esporádicos. También se recogió la existencia de consanguinidad que aumentaría la probabilidad de que los miembros de una pareja sean portadores de un alelo mutante en el mismo locus aumentando la

probabilidad de que aparezcan enfermedades AR. Esto mismo sucede con la consanguineidad relativa, definida como aquellos pacientes cuyos progenitores son ambos del mismo pueblo y este no supera los 500 habitantes, ya que se sabe que en una población de tamaño reducido, efectos aleatorios, como el aumento de fertilidad o la supervivencia de portadores de una mutación, pueden originar que la frecuencia alélica se modifique de una generación a la siguiente. Este fenómeno se conoce como deriva genética (18).

- Datos del estudio genético en caso de que haya sido realizado. Se clasificaron los pacientes en tres grupos en función de su estudio genético: un primer grupo incluyó a todos los pacientes con un estudio genético realizado, un segundo grupo aquellos en los que no se había realizado dicho estudio y un tercer grupo donde se anotó en la historia clínica que el estudio había sido realizado pero el informe de dicho estudio no estaba registrado en la historia clínica.

7.5. Análisis estadístico

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

- Variables cuantitativas. Los estadísticos descriptivos que se utilizan son la media, desviación típica (DT) y los valores máximo (Max) y mínimo (Min). Estos valores se calcularon en tablas Excel y con el programa programa SPSS versión 24 para Windows (©IBM Corporation 1989-2017).

- Variables cualitativas. Los estadísticos descriptivos son el número y los porcentajes de cada categoría.

Para el contraste de hipótesis de las variables se utilizó la prueba T de Student para comparar medias entre dos grupos (variable categórica- cuantitativa), y el test Chi² (o test exacto de Fisher en su lugar si las frecuencias esperadas son pequeñas) para variables cualitativas o categóricas paramétricas como la percepción de miodesopsias con la frecuencia de microburbujas a través de una tabla de contingencia. Se consideró significativo un valor de p inferior a 0,05.

Los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS, versión 24.

8. RESULTADOS

8.1 Descripción de la muestra.

Se incluyeron en la muestra un total de 222 pacientes procedentes de los cuales 82 (36,93%) pertenecen a la Unidad de Retinosis Pigmentaria del HURH y 140 (63,06%) a la consulta de la doctora Coco del IOBA. Seis (2,76%) de los pacientes fueron descartados al cumplir alguno de los criterios de exclusión, 4 por diagnósticos diferentes a RP que en un primer momento fueron diagnosticados como tal (en 2 de ellos la evolución de la patología descartó que se tratase de una RP y en los otros dos el diagnóstico genético confirmó la presencia de una mutación en el gen ABCA4 cambiando el diagnóstico definitivo de RP a distrofia de conos-bastones), y en los 2 casos restantes por no encontrarse la historia. El número total de pacientes final fue 216.

Ciento doce (51,85%) de los sujetos eran hombres y un 104 (48,15%) eran mujeres. La edad media en la última visita fue de $47,96 \pm 17,26$ años (rango; 3-89). En cuanto al diagnóstico, 182 (84,26%) de los pacientes se clasificaron como una forma no sindrómica de RP, mientras que 34 (15,74%) se incluyeron dentro del grupo de RP sindrómica.

8.1.1 Descripción de los síndromes presentes en RP sindrómica.

De los 34 pacientes que conforman el grupo de RP sindrómica, se identificaron un total de 4 síndromes distintos en nuestra muestra. El síndrome más frecuentemente encontrado fue el síndrome de Usher, encontrando 30 pacientes con dicho síndrome. El subtipo más común fue el Usher tipo II, con un total de 21 (61,78%) sujetos. El Usher tipo I agrupó a 7 (20,54%) individuos y el Usher tipo III a 2 (5,88%) Se encontraron 2 (5,88%) sujetos con el síndrome de Laurence-Moon-Biedl, 1(2,94%) sujeto con diagnóstico de síndrome de Wolfram y otro sujeto diagnosticado de síndrome de Crouzon.

8.2 Tipo de Herencia

Un total de 194 pacientes se incluyó dentro de algún grupo según el tipo de herencia conocida. En los 28 sujetos restantes no se logró incluir dentro de ningún grupo por falta de información en la historia clínica, ser hijos expósitos o adoptados, o desconocimiento de sus antecedentes familiares. Del total de 194 pacientes, 29 (14,95%) de ellos presentó herencia AD, 104 (53,61%) herencia AR, 13 (6,70%) herencia RLX, un sujeto presentó herencia DLX y 47 (24,23%) de los individuos fueron clasificados como RP esporádica.

Segmentados según el tipo de herencia, en el caso de las RP no sindrómicas los porcentajes fueron similares al global, con 85 (51,20%) sujetos con herencia AR, 39 (23,49%) de tipo esporádico, 28 (16,86%) de los sujetos con herencia AD, 13 (7,83%) herencia RLX y tan sólo 1 (0,60%) individuo presentando herencia DLX.

En el caso del grupo de RP sindrómica, 19 (67,86%) de los sujetos presentaron herencia AR, 8 (28,57%) de los sujetos se incluyó dentro del grupo de esporádicas y ningún sujeto se incluyó como RLX o DLX.

8.3 Antecedentes Familiares y consanguinidad

En nuestra muestra, 105 (51,22%) de los individuos tenían algún antecedente familiar de RP diagnosticada. En los 100 (48,78%) restantes el sujeto era la única persona de la familia en presentar RP. En el grupo de RP no sindrómica, número de individuos con antecedentes familiares fue 82 (47,67%), y sin antecedentes familiares del 90 (52,33%). En el grupo de RP sindrómica, sin embargo, el 23 (69,70%) de los pacientes presentaba antecedentes familiares de RP mientras que 10 (0,30%) de ellos no los presentaban. Los resultados de consanguinidad de los que se dispone segmentados por grupos se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: datos de consanguinidad segmentado en función del diagnóstico y del tipo de herencia.

	Total	RP no sindrómica	RP Sindrómica	Herencia AD	Herencia AR	Herencia RLX	Esporádica
Consanguinidad	21 (11,11%)	15 (9,62%)	6 (18,18%)	0	15 (15,31%)	1 (7,69%)	1 (2,17%)
Consanguinidad Relativa	33 (17,46%)	25 (16,03%)	8 (24,24%)	3 (13,64%)	22 (22,45%)	3 (23,08%)	2 (4,35%)
No consanguinidad	135 (71,43%)	116 (72,36%)	19 (57,58%)	19 (86,36%)	61 (62,23%)	9 (69,23%)	43 (93,48%)
Total	189	156	33	22	98	13	46

AD: herencia autosómica dominante, AR: herencia autosómica recesiva, RLX: herencia recesiva ligada a X. n: nº de sujetos.

8.4 Edad de comienzo de síntomas, edad al diagnóstico y edad en la última visita registrada.

La edad media (\pm desviación estándar) a la que comenzaron los síntomas fue de 17,30 \pm 15,27 (rango: 1-73) y la edad media al diagnóstico fue de 31,48 \pm 17,68 (rango: 2-82) años. Por lo tanto, hubo una demora en el diagnóstico de 16,21 años de media.

La edad media en la última visita fue de 47,96 \pm 17,26 (rango; 3-89) años. Se compararon las edades medias entre RP no sindrómicas y RP sindrómicas mediante la t de student sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas como se expone en la Tabla 2.

Tabla 2: t de student para la comparación de medias de edad entre RP sindrómicas y no sindrómicas.

	RP no sindrómica	RP sindrómica	P
Edad de comienzo de los síntomas	18,13 \pm 16,01 (n=137)	13,64 \pm 10,89 (n=31)	p=0,064
Edad al diagnóstico	32,02 \pm 18,53 (n=174)	28,5 \pm 11,85 (n=32)	p= 0,167

(n= nº de sujetos incluidos)

Se compararon así mismo las edades medias entre los distintos tipos de herencia (AD, AR, RLX,y Esporádicas) utilizando el test de la t de student sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas como se expone en la Tabla 3.

Tabla 3: t de student para comparación de medias de edad entre los tipos de herencia.

	AD	AR	RLX	Esporádica	P
Edad de comienzo de los síntomas	18 ±15,74 (n=17)	15,26 ± 13,51 (n=91)	15,75 ± 17,05 (n=11)	21,94 ± 16,20 (n=36)	0,216
Edad al diagnóstico	33,34 ± 20,03 (n=28)	31,23 ± 16,49 (n=100)	26,92 ± 24,81 (n=13)	29,84 ± 16,70 (n=45)	0,843

AD: herencia autosómica dominante, AR: herencia autosómica recesiva, RLX: herencia recesiva ligada a X. n: nº de sujetos.

8.5 Estado del electroretinograma

Se recogieron datos del ERG de un total de 69 individuos. De los ERG en condiciones escotópicas, se clasificaron 2 (2,94%) pacientes como normal, 15 (22,06%) como disminuido y 51 (75%) como abolido. En condiciones fotópicas, 6 pacientes se incluyeron dentro del grupo con ERG normal, 18 (26,09%) en el grupo disminuido y 45 (65,22%) en el de abolido.

8.6 Estado del Fondo de ojo

Respecto al FO, se clasificó el aspecto del FO en 211 pacientes. En 166 (78,67%) de los individuos se clasificó el aspecto del FO como patrón clásico en espículas. Se encontró un FO con pigmento escaso en 28 (13,27%) de los individuos, se encontró 1 (0,47%) individuo con patrón granular, en 8 (3,79%) una atrofia extensa del segmento posterior, en 2 (0,95%) de ellos distribución perivenosa y en 6 (2,84%) patrón en sector.

8.7 Estado del cristalino

De los 216 sujetos incluidos en la muestra, se obtuvo información acerca del cristalino en 208 de ellos. Segmentado en 3 grupos, el 29,33% (n=61) de los sujetos analizados en su última visita tenían el cristalino sin alteraciones. En el 39,42% (n=82) de los pacientes presentaban algún grado de catarata. El 31,25% (n=65) había sido intervenido de cirugía de catarata y presentaban pseudofaquia.

Se segmentaron los datos en función del tipo de RP que era (No sindrómica o sindrómica) y se compararon los datos con la prueba de chi cuadrado sin encontrar diferencias estadísticamente significativas como se muestra en la tabla 4.

Tabla 4: comparación del estado del cristalino mediante la prueba de Chi cuadrado.

	No catarata	Catarata	Pseudofaquia	P
RP No sindrómica	55 (31,3%)	69 (39,2%)	51 (29%)	0,330
RP Sindrómica	6 (18,2%)	13 (39,4%)	14 (42,4%)	

También se segmentaron los datos en función del tipo de herencia, y se compararon los datos utilizando la prueba de chi cuadrado, no obteniéndose diferencias estadísticamente significativas, tal como se presenta en la tabla 5.

Tabla 5: prueba de chi cuadrado para comparar los grupos en función del tipo de herencia

	No catarata	Catarata	Pseudofaquia	P
AD	11 (39,3%)	8 (28,6%)	9 (32,1%)	0,052
AR	33 (32,4%)	35 (34,3%)	34 (33,3%)	
RLX	4 (30,8%)	7 (53,8%)	2 (15,4%)	
Esporádica	7 (14,9%)	28 (59,6%)	12 (25,5%)	

AD: herencia autosómica dominante, AR: herencia autosómica recesiva, RLX: herencia recesiva ligada a X.

8.7.1 Edad de aparición de la catarata y edad de cirugía de la catarata.

La edad media de aparición de la catarata fue de $42,44 \pm 15,84$ (rango: 2-86). La edad media de aparición en el grupo de RP no sindrómica fue de $43,10 \pm 16,27$ (rango: 2-86) y en el caso del grupo de RP sindrómica $40 \pm 16,14$ (rango: 10-62). Se compararon las medias de edad de aparición de la catarata entre los grupos RP no sindrómica y RP sindrómica con la prueba de la t de student, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,588$). Segmentado por tipos de herencia:

- AD: la edad media de aparición de la catarata fue de $51,66 \pm 11,60$ (rango: 41-72).
- AR: la edad media de aparición se situó en $42,89 \pm 12,20$ (rango: 10-63).
- RLX: la edad media de aparición fue $36,5 \pm 13,43$ (rango: 27-46).
- Esporádica: la edad media de aparición en este grupo fue $38,53 \pm 6,10$ (rango: 10-60).

Respecto a la edad media a la que se realizó la cirugía de la catarata, en el global de la muestra fue de $48,30 \pm 12,01$ (rango: 14-82). En el grupo de RP no sindrómica fue de $48,94 \pm 14,02$ (rango: 14-82), y en el grupo de RP sindrómica se situó en $45,8 \pm 8,05$ (rango: 36-62). Se compararon las medias edad de la cirugía de cataratas entre RP no sindrómica y RP sindrómica mediante la t de student, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas. ($p=0,501$) Segmentado por tipos de herencia:

- AD: la edad media de cirugía de la catarata fue de $48,30 \pm 16,42$ (rango: 19-72).
- AR: la edad media de cirugía se situó en $49,26 \pm 9,96$ (rango: 34-70).
- RLX: la edad media de cirugía fue $51,66 \pm 27,93$ (rango: 27-82).
- Esporádica: la edad media de cirugía en este grupo fue $48,88 \pm 14,92$ (rango: 14-70).

8.8 Estado de la mácula

El estado de la mácula en la última visita registrada se evaluó en un total de 211 pacientes. En 74 (35,07%) sujetos el estado macular fue considerado normal. En 101 (47,87%) pacientes el estado macular se clasificó como atrófico y en los 36 (17,06%) restantes se clasificó como edema macular.

Los resultados del estado macular de los que se dispone del global y segmentados por grupos se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6. Estado macular global, segmentado por diagnóstico y tipo de herencia.

	Global	RP no sindrómica	RP sindrómica	Herencia AD	Herencia AR	Herencia XL	Herencia esporádica
Normal	74 (35,07%)	58 (32,58%)	16 (58,82%)	10 (58,82%)	35 (34,31%)	3 (23,08%)	17 (34,69%)
EMC	36 (17,06%)	33 (18,54%)	3 (9,09%)	8 (47,06%)	21 (20,59%)	0	5 (10,20%)
Atrofia	101 (47,87%)	87 (48,88%)	14 (42,42%)	9 (52,94%)	46 (45,10%)	10 (76,92%)	27 (55,10%)
Total		178	33	17	102	13	49

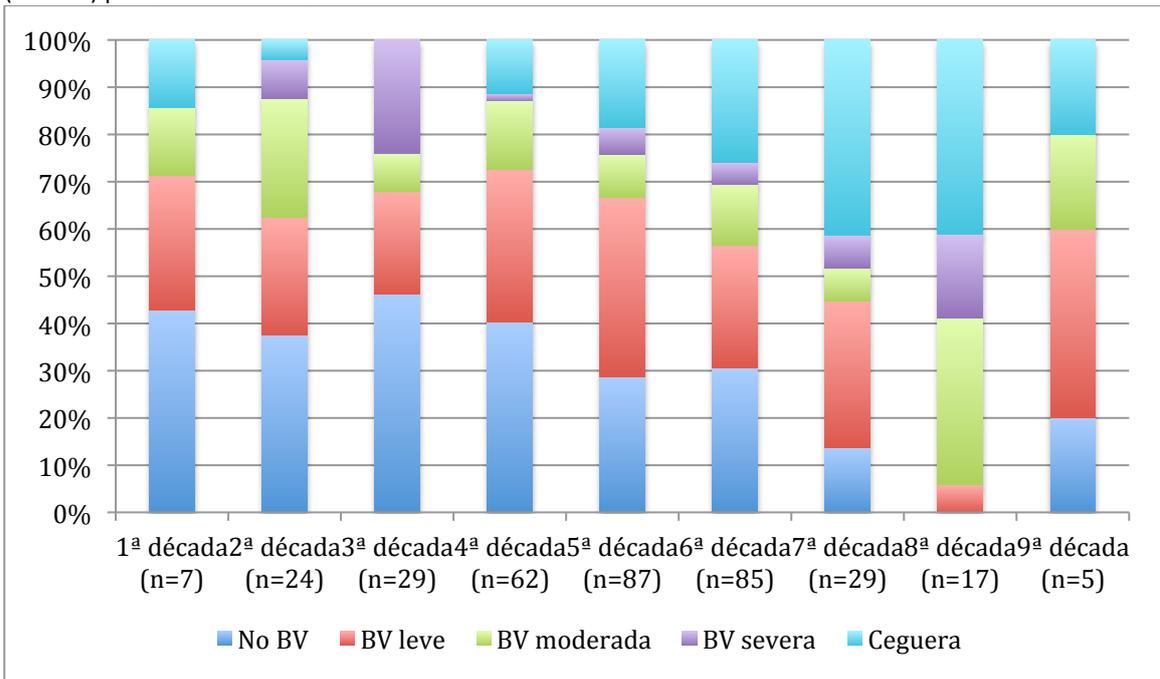
AD: herencia autosómica dominante, AR: herencia autosómica recesiva, RLX: herencia recesiva ligada a X.

8.9 Estado de la Agudeza Visual

Se pudo analizar la AV de un total de 195 pacientes. Sin embargo, 28 de los pacientes con AV registrada en las distintas décadas de la vida no pudieron ser analizados en función del modo de herencia.

Las AV segmentadas por década y grados de AV (No baja visión, baja visión leve, baja visión moderada, baja visión severa y ceguera) del total de la muestra se exponen a continuación en la figura 1. Se observa un mayor número de pacientes sin BV o con BV leve que disminuye a lo largo de la vida aumentando los pacientes con ceguera.

Figura 1: porcentaje de pacientes por categorías de AV (ordenadas) en función de la década de la vida (abcisas) para el total de las RPs.



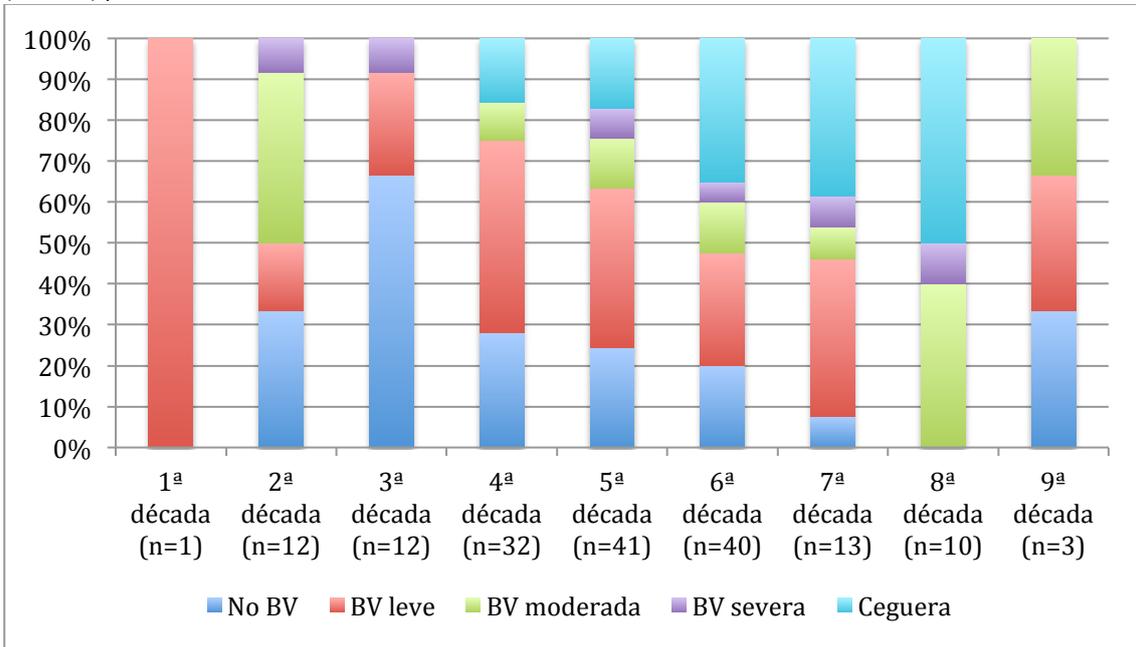
No BV: no baja visión, BV leve: baja visión leve, BV moderada: baja visión moderada, BV severa: baja visión severa.

Las AV segmentadas por década y grados de AV (No baja visión, baja visión leve, baja visión moderada, baja visión severa y ceguera) segmentado según los distintos tipos de herencia se exponen a continuación en las figuras 2,3 y 4. En ellos se observa como en las recesivas desde la 2ª-3ª décadas de la vida el porcentaje de los pacientes que no tienen BV disminuye y aumenta la de los que tienen ceguera (figura 2).

En las dominantes, aunque las n son muy pequeñas, se observa un mayor número de pacientes sin BV o con BV leve comparado con las recesivas (figura 3).

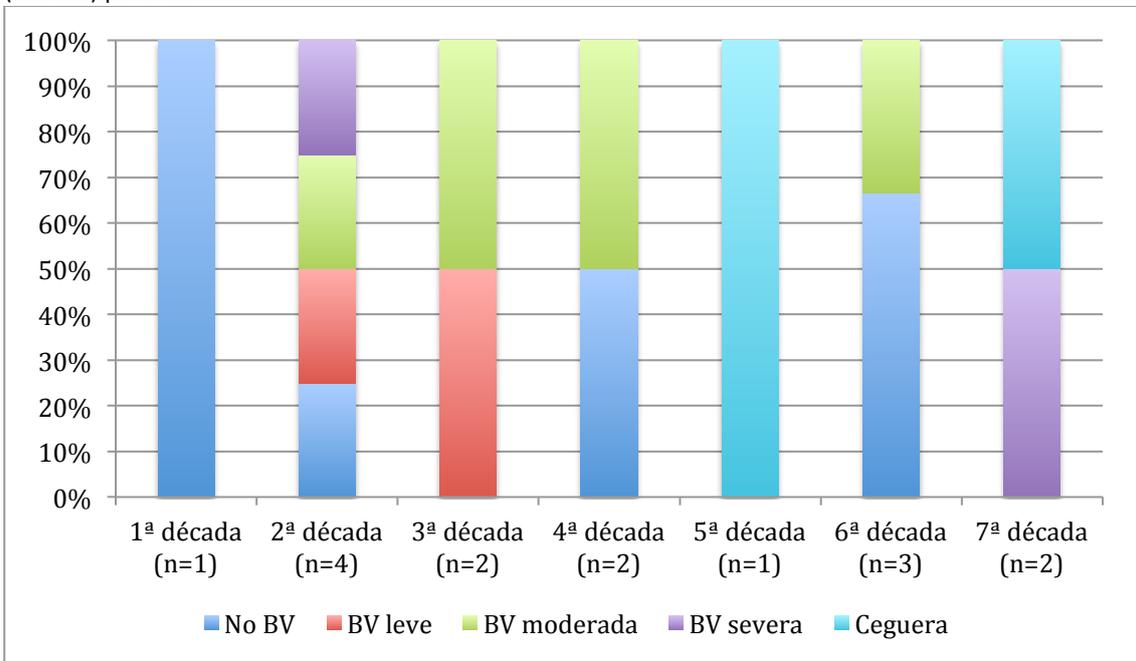
En las recesivas ligadas a X las n son muy pequeñas, pero se puede observar la mayor gravedad que las AD y un comportamiento similar a las AR, con ausencia de pacientes sin BV o con BV leve a partir de la 4ª década de la vida (figura 4).

Figura 2: el porcentaje de pacientes por categorías de AV (ordenadas) en función de la década de la vida (abcisas) para las RP AR.



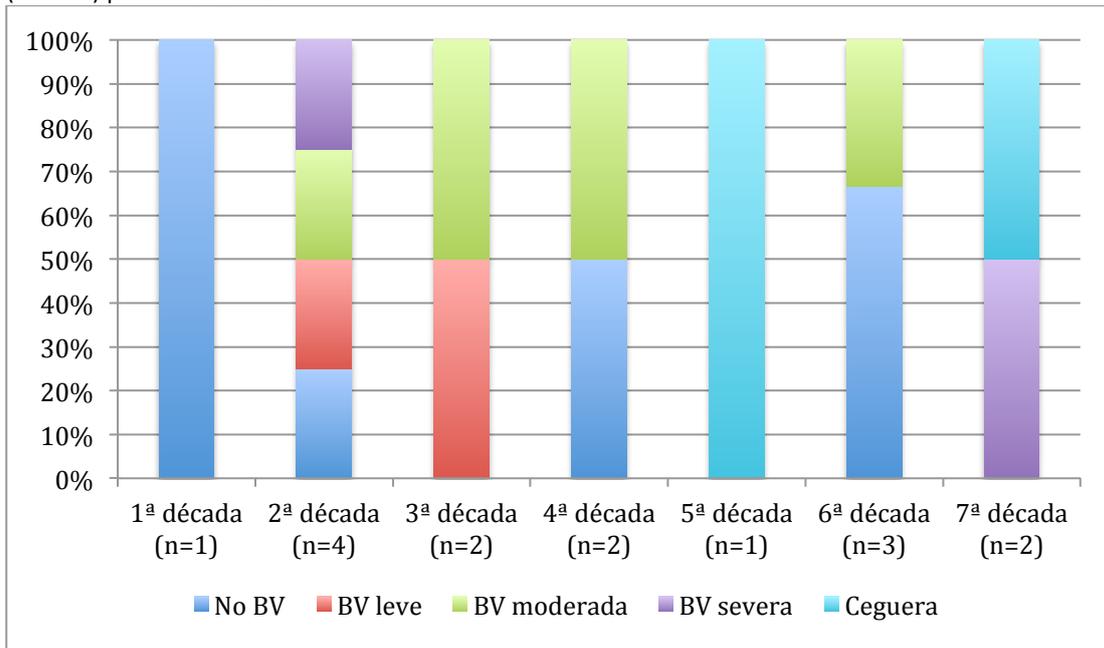
No BV: no baja visión, BV leve: baja visión leve, BV moderada: baja visión moderada, BV severa: baja visión severa.

Figura 3: porcentaje de pacientes por categorías de AV (ordenadas) en función de la década de la vida (abcisas) para las RP AD.



No BV: no baja visión, BV leve: baja visión leve, BV moderada: baja visión moderada, BV severa: baja visión severa.

Figura 4: porcentaje de pacientes por categorías de AV (ordenadas) en función de la década de la vida (abcisas) para las RP RXL.

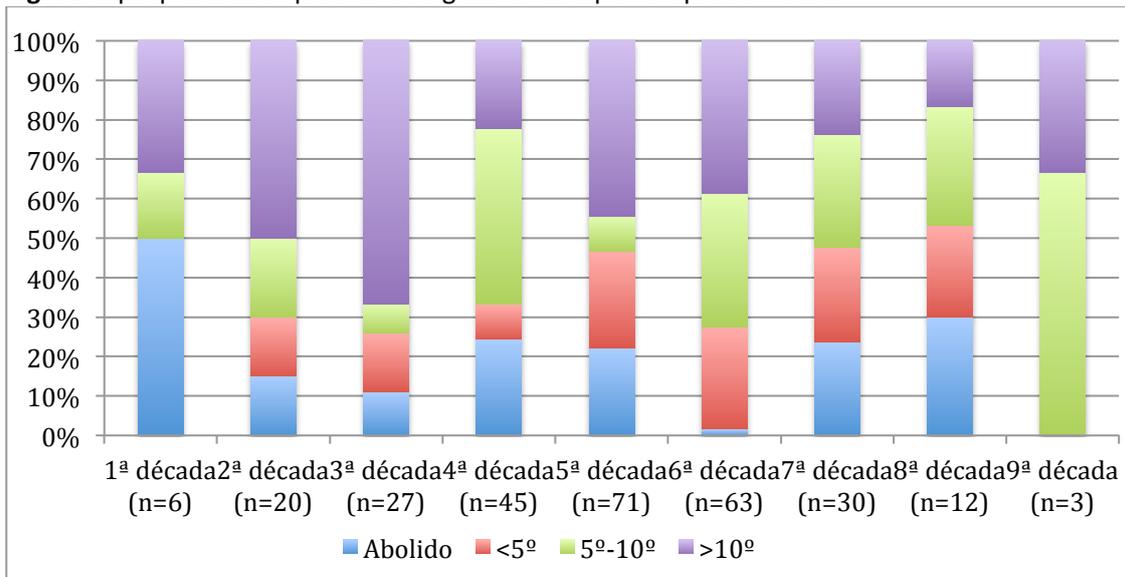


No BV: no baja visión, BV leve: baja visión leve, BV moderada: baja visión moderada, BV severa: baja visión severa.

8.10 Estado del Campo Visual

Se registraron datos del CV en alguna de las décadas de la vida en un total de 190 sujetos. El estado del CV clasificado en 4 grupos en función de los grados centrales preservados de visión (>10, 10-5º, >5º y abolido) y el porcentaje de sujetos incluidos en cada uno de los grupos se exponen a continuación en la figura 5. En edades extremas la n es muy pequeña. De la 2ª a 7ª décadas aumentan los CV abolidos o <5º y disminuyen los de >5º

Figura 5: proporción de pacientes según su CV expuesto por décadas.



8.11 Estudio genético

De los 216 sujetos incluidos en nuestra muestra, 59 (27,31%) tenían realizado un estudio genético. De los pacientes con estudio genético realizado, 43 (63%) eran pacientes procedentes del IOBA y los 16(27%) restantes procedían del HURH. Ciento cuarenta y cuatro (66,67%) individuos no tenían realizado el estudio genético y en 13 (6,02%) de los casos, en la historia clínica estaba reflejado que un estudio genético había sido realizado pero no se aportaba información acerca del resultado ni informe del mismo. De estos 13 pacientes que no aportaban informe, 8 (62%) procedían del HURH y 5 (38%) del IOBA. En el caso del grupo de RP no sindrómica, 47 (25,82%) contaban con un estudio genético realizado, 126 (69,23%) carecían del mismo y en 9 (4,95%) de los sujetos se tenía constancia de que había sido realizado, pero no se encontró información. En el grupo de RP no sindrómica, el estudio genético se realizó en 12 (35,29%) de los sujetos. No se encontraron datos en 18 (52,94%) y en 4 (11,76%) se había realizado pero no se aportaba informe.

Segmentando la muestra en función del tipo de herencia:

- AD: nueve (31,03%) sujetos tenían estudio realizado, 16 (55,17%) carecían de él y 4 (13,79%) lo tenían pero no aportaba información.
- AR: treinta y cuatro (32,69%) tenían el estudio genético realizado, el 65 (62,50%) carecían de la prueba y 5 (4,81%) no aportaban informe.
- RLX: tres (23,08%) tenían la prueba realizada y documentada, 9 (69,23%) no la tenían y en 1 (7,69%) de los casos no se aportaba informe.
- DLX: el paciente con herencia DLX sí tenía el estudio realizado.
- Esporádica: nueve (19,15%) tenían el estudio realizado, 36 (76,6%) carecían de él y 2 (4,26%) de los casos no tenían documentado el estudio.

8.11.1 Descripción de los estudios genéticos y de las mutaciones encontradas.

De los 58 estudios genéticos realizados, se recogió información acerca de si fue negativo, positivo y en caso de serlo que mutaciones eran las identificadas.

- Estudios genéticos negativos: En 17 (29,31%) de los estudios genéticos aportados el resultado fue negativo. Sin embargo, 8 de los 17 estudios analizados fueron realizados en 2004 o anteriormente. Otros dos fueron hechos en 2011 y 2013. De los 7 restantes sólo 2 de los más recientes fueron realizados en los últimos 5 años.
- Genes con mutaciones encontradas: a continuación se expondrán los genes donde se identificaron las mutaciones en los 41 estudios positivos.
 - Gen Usherina (USH2A): se encontraron mutaciones en USH2A en 17 sujetos. Fue el gen en el que se identificaron mutaciones más numeroso.
 - Gen Rodopsina (RHO): se encontraron mutaciones en RHO en 4 de los sujetos analizados.
 - Gen Periferina (PRPH2/RDS): se identificaron mutaciones en el gen RDS en 3 sujetos.

- Gen Fosfodiesterasa del GMPc (PDE): se encontraron 3 individuos con mutaciones en PDE, 2 con mutación en la subunidad alfa (PDE6A) y uno en la beta (PDE6B).
- Gen de la cadherina 23 (CDH23): se encontraron 3 sujetos con mutaciones en CDH23.
- Gen de la GTPasa reguladora en RP RLX (RPGR): se encontraron mutaciones en RPGR en 2 individuos de la muestra.
- Gen del factor procesador del pre-RNA_m (PRPF8): se identificaron mutaciones en 2 de los sujetos.
- Gen del síndrome Bardett-Biedl (BBS1): se encontraron mutaciones en este gen en los 2 sujetos diagnosticados de este síndrome.
- Gen del canal del nucleótido cíclico alfa 1 (CNGA1): se encontró 1 sujeto con una mutación en este gen.
- Gen de la proteína ceramida similar a quinasa (CERKL): se encontró 1 paciente con una mutación en este gen.
- Gen de la proteína centrosomal (CEP290): 1 sujeto fue identificado con mutaciones en este gen.
- Gen de la proteína asociada a espermatogénesis (SPATA4): 1 paciente fue identificado con una mutación en este gen.
- Gen de la lipofuscinosis ceroides neuronal (CLN3): 1 sujeto identificado con este gen.

8.11.2 Pacientes que no tenían estudio genético hecho

Un total de 144 individuos no tenían estudio genético realizado. La edad media de los pacientes con estudio genético no realizado fue de $51,7 \pm 17$. Un total de 126 (87,5%) pertenecían al grupo de RP no sindrómica y 18 (12,5%) al de RP sindrómica.

En función de la herencia, 63 (50,8%) de los pacientes presentaron herencia AR, 36 (29%) fueron esporádicas, 16 (12,9%) herencia AD, y 9 (7,3%) herencia RLX.

Se analizaron las últimas AV visuales registradas de cada individuo que no tenía el estudio genético. Un total de 36 (26,5%) presentaron no BV, otros 36 (26,5%) BV leve, 24 (17,6%) de ellos BV moderada, 11 (8,1%) de ellos BV severa y 29 (21,3%) de ellos ceguera.

9. DISCUSIÓN

9.1 Discusión de los resultados

En nuestro estudio se incluyeron 222 pacientes de ambas Unidades de referencia, y eliminando 6 pacientes por no cumplir los criterios de exclusión. A diferencia de otros países donde se han hecho estudios de tipo epidemiológico a nivel nacional sobre RP (7, 9, 19, 20), en España no se han realizado estudios de población a este nivel al no existir un registro estatal de este tipo de patologías. Los estudios que más pacientes han recogido de los realizados en nuestro país han sido de tipo multicéntrico o centrados en alguna región (21, 22) y han sido realizados hace más de 20 años, con la desactualización a nivel tecnológico que ello conlleva. Si hemos encontrado otros estudios en los que se describen mutaciones en sujetos o familias con RP ya conocidas, sin embargo hasta donde nosotros sabemos, no se ha vuelto a realizar un estudio descriptivo con una muestra de nuestro tamaño tomada de una unidad de referencia de nuestro país acerca del número de pacientes que tienen realizado estudio genético o no y sus resultados. El presente estudio, con sus limitaciones y sesgos, puede aportar información actualizada acerca del estado de las mutaciones en la práctica clínica real y dar una idea sobre el porcentaje de pacientes que tienen estudio genético realizado y en aquellos en los que no lo está identificar en los que sería más necesario realizarlo.

La muestra obtenida de 222 pacientes se obtuvo tomando todos los pacientes diagnosticados de RP en las dos unidades de referencia. De los 6 (2,76%) pacientes descartados, 2 estaban incluidos por error en la base de datos de RP, teniendo como diagnóstico otra DHR, y en 4 de ellos el diagnóstico genético junto con la clínica hizo que se cambiase a posteriori el diagnóstico definitivo. Hay tener muy en cuenta el hecho de que algunos de los pacientes diagnosticados como RP en nuestra muestra puedan cambiar su diagnóstico gracias al estudio genético, especialmente aquellos casos esporádicos. Bravo-Gil et al realizaron estudio genético con NGS a un total de 106 pacientes con diagnóstico de RP esporádica(23). El resultado fue que 66 (62,2%) de los individuos obtuvieron un test con mutación alterada que explicaba su mutación, y en un 30,3% de los casos, se cambió el diagnóstico a otros tipos de DHR. Este hecho podría modificar las proporciones en los que se han agrupado los pacientes en nuestra muestra y excluir alguno de ellos.

La proporción entre hombres y mujeres (51,85% y 48,12%), sin diferencias significativas estuvo en consonancia con otros estudios descriptivos consultados (9, 21, 24).

Respecto a la proporción de pacientes con RP sindrómica o no sindrómica, muchos estudios descriptivos no incluyen a las RP de tipo sindrómico dentro de sus muestras y los que lo hacen son estudios que descriptivos de las DHR en su conjunto. Bertelsen et al describen una proporción de RP no sindrómica del 72% y una proporción de RP sindrómica del 28%, siendo la proporción sustancialmente mayor de RP sindrómica que en nuestra muestra. Boughman et al dan unos porcentajes más ajustados a los de nuestra muestra, con un 81% de los casos en el grupo de RP no sindrómica y un 19% en el grupo de RP sindrómica (25). Sin embargo, no es una muestra representativa y comparable a la nuestra ya que en este estudio el autor solo incluye al síndrome de Usher como RP sindrómica. Ayuso et al obtuvieron unos resultados muy similares a los

nuestros con una proporción de RP no sindrómica del 82% y RP sindrómica del 18%(21).

Respecto a los síndromes presentes en el grupo de RP sindrómica, en nuestra muestra el síndrome de Usher fue el síndrome más frecuentemente encontrado (88,23%), lo que está en consonancia con lo descrito por Ayuso et al donde agrupó al 81,29% de los sujetos (21). Por su parte, el segundo síndrome en frecuencia en nuestro caso fue el de Laurence-Moon-Bardett-Biedl (2 casos, 5,88%) que también fue en el estudio de Ayuso et al (6,47%)(21).

En cuanto al tipo de herencia, los datos obtenidos en nuestra muestra presenta algunas diferencias con los estudios analizados. El grupo de herencia AR en nuestra muestra (53,61%) es sensiblemente mayor que en otros análisis (16,0%-39%) mientras que el grupo de casos esporádicos es sensiblemente menos (en nuestra muestra 24,23%) que en otros estudios (40-51%). (9, 21, 22, 25, 26) Esto podría ser debido a una limitación en nuestro estudio, donde hay 28 pacientes en los que se desconocen los antecedentes familiares de los individuos, bien sea por ser hijos expósitos, adoptivos o no estar recogido en la historia, por lo que puede que el grupo de RP esporádica aumentase y disminuyese el de herencia AR, y si los incluyésemos como casos esporádicos la cifra de RP esporádica se acercaría al 50%. El porcentaje de pacientes con herencia AD (14,95%) fue similar al de otros estudios consultados (12%-21,7%) al igual que el de herencia RLX (en nuestra muestra 6,70%, otros estudios 1,5-9%)(21-23, 25).

Respecto a los datos de consanguinidad de nuestra muestra, nuestros datos de consanguinidad, incluso teniendo en cuenta los datos de consanguinidad relativa (11,11% y 17,46%) son ligeramente menores a los expuestos por Nájera *et al* (45,2%), y sin embargo, son muy similares a los publicados por Berson *et al* (22, 27).

La edad media al diagnóstico en nuestra muestra (31,48) es inferior a la descrita por Na *et al* (44,8), a la descrita por Gao *et al* (38,8) y a la descrita por Tsujikawa *et al* en una población europea(35,1) (7, 28, 29). No hemos encontrado estudios en los que se recoja la edad media del comienzo de los síntomas diferenciada de la edad al diagnóstico.

En relación con los resultados del ERG la mayoría de nuestros sujetos tenían las pruebas abolidas o disminuidas, hallazgos similares a los expuestos por Berson *et al* (27, 30).

En cuanto al FO, en nuestra muestra el patrón clásico de pigmentación en espículas fue el predominante, proporción similar a otros trabajos consultados, suponiendo el resto de patrones una proporción muy baja (27, 30-32).

Respecto al estado del cristalino, en nuestra muestra el porcentaje de pacientes con catarata (39,42%) fue similar al los datos aportados por Testa *et al* y ligeramente inferior al de otros estudios consultados (45-52%), siendo sin embargo el grupo de pseudofaquia en nuestro caso (31,25%) mayor de lo encontrado en los otros estudios revisados (15,4-20%) (11, 26, 33-36). No hemos encontrado estudios donde se aproxime la edad de aparición de la catarata. Respecto a la edad de cirugía de la catarata. Respecto a la edad de cirugía de la catarata en nuestro caso la edad media fue muy similar a las edades publicadas en otros estudios (47,5) (34, 36).

El estado de la mácula en nuestra muestra mostró resultados distintos a los mostrados en otros estudios. La prevalencia de edema macular en nuestra muestra (17,06%) fue menor a la de otros estudios consultados (23-50%) , si bien es similar la descrita por Hirakawa *et al* (11, 37-39). Esta baja prevalencia de edema macular puede ser debido a que algunos de nuestros pacientes, al llevar un seguimiento, presentaran edema y fueran tratados con el tratamiento pertinente no siendo incluidos en el grupo de edema.

En cuanto al estado de la AV, en nuestra muestra en los datos globales agrupados por década (figura 1) se observa un número amplio de pacientes en el grupo de no BV o BV leve que va disminuyendo en las sucesivas décadas mientras que el grupo de ceguera va aumentando a partir de la 4ª década. Este aumento de los sujetos que componen el grupo ceguera, está en sintonía con lo expuesto por Grover *et al* (40, 41). Llama la atención que en la primera década porcentaje del grupo de ceguera está al nivel del grupo de ceguera de la 5ª década. Este hecho puede ser debido a que muchos de ellos sean amaurosis congénitas de Leber (ACL).

Segmentados por tipo de herencia, en pacientes con herencia AR el número de pacientes con no BV o BV leve va disminuyendo a partir de la 3ª década, como sucede en los datos expuestos por Berson (27).

Respecto a los datos de AV en pacientes con herencia AD, hay que tener en cuenta que el tamaño de este subgrupo es muy pequeño. Los datos muestran un mayor número de sujetos con no BV o BV leve que en el grupo de herencia AR que se mantiene hasta las décadas más avanzadas, similar a lo descrito por otros autores (27, 32, 40, 41).

Los datos de AV de los pacientes con herencia RLX muestran, pese a un tamaño de la muestra escaso, una AV peor que los datos de herencia AD y cercanos a los a los de herencia AR, sin pacientes con no BV o BV leve a partir de la 4ª década. El comportamiento de la AV en pacientes con herencia RLX es lo esperado si atendemos a la literatura consultada (10, 27, 31, 35, 40-43).

Por otra parte, sobre el estado del CV en nuestra muestra cabe destacar que los datos obtenidos en la 1ª y 2ª décadas son poco fiables debido al bajo número de datos recogidos. Aún así, tenemos un porcentaje alto de sujetos con CV abolido en la primera década, posiblemente consecuencia de la misma situación (probables casos de ACL) que ocurría en la AV en la 1ª década de la vida. A medida que avanzamos por las décadas, los casos de pacientes con CV >10º van disminuyendo, y va aumentando el porcentaje de pacientes con CV <5º o abolido, lo que concuerda con los datos de progresión aportados por Grover *et al* (44) y está en consonancia con la evolución esperada descrita en otros trabajos (10, 32, 45, 46).

En relación con el estudio genético, en nuestra muestra se había realizado el estudio al 27,31% de los sujetos incluidos. Sin embargo, pese a que existen numerosos estudios en los que se realizan estudios genéticos a sujetos diagnosticados de distintos tipos de RP, o se realizan dichos test a sujetos de RP y familias con muestras amplias (13, 15, 23, 28, 47, 48), no hemos encontrado ningún estudio en el que se analice el porcentaje de pacientes que tienen estudio genético realizado y los que no lo tienen en una población de pacientes con RP a seguimiento por unidades de referencia.

Cabe destacar que respecto a los pacientes con estudio genético realizado la mayoría (73%) pertenecían al IOBA. Este hecho puede ser explicado por el diferente tipo de asistencia que se proporciona en las dos unidades, donde el HURH pertenece a sistema sanitario público de Castilla y León, que carece de laboratorios de genética, y la realización estudios genéticos se suele limitar a aquellos casos en que hay riesgo de recurrencia. Sin embargo, también hay que destacar que de los 13 individuos en los que está reflejado que tienen estudio genético realizado pero no se recogen los resultados o no se ha aportado informe el 62% procedieron del HURH. Esto puede estar motivado por el hecho de que en estos pacientes se ha realizado el estudio genético por su cuenta y el centro depende de que el paciente traiga el informe del estudio.

De los pacientes con estudio genético realizado, en nuestro caso se alcanzó un resultado positivo (70,61%). Este dato está por encima de los resultados alcanzados por Costa *et al* y es similar a los publicados por Bravo-Gil (13, 49). Probablemente en nuestra muestra el porcentaje de resultados positivos esté sobreestimado por el hecho de que solo se le ha practicado a un porcentaje reducido de los individuos y aquellos con resultado negativo no hayan sido comunicados por el paciente o reflejados en la historia por carecer de interés.

En cuanto a los genes implicados en nuestra muestra se encontraron 32 sujetos con genes de herencia AR (USH2A, PDE6A, PDE6B, CDH23, CERKL, CLN3, CNGA, BBS1, RPGR y SPATA7), y 9 sujetos con mutaciones en genes con herencia AD (RHO, PRPF8, PRPH2) todas mutaciones en genes conocidos y descritos en otros trabajos (1, 11, 13, 49)

De los pacientes sin estudio genético realizado, se analizaron la edad media (51,7) y se analizaron las últimas AV registradas de cada individuo con el objetivo de conocer que pacientes podrían beneficiarse de posibles tratamientos encaminados a preservar la AV. Un 71,6% de los individuos presentó BV moderada o mejor, siendo candidatos a posibles tratamientos.

9.2 Limitaciones del estudio

Una de las principales limitaciones del estudio ha sido el tamaño muestral. Pese a que el número de sujetos total (216) es una muestra de buen tamaño en este tipo de patologías, sin embargo el tamaño de los distintos grupos en los que se ha segmentado la muestra ha sido desequilibrado y ha podido ser la causa de no encontrar diferencias estadísticamente significativas en nuestro estudio.

Otra de las limitaciones reseñables es el hecho de la heterogeneidad en el seguimiento de los pacientes (algunos hasta 20 años de seguimiento, en otros únicas visitas puntuales con el objetivo de segundas opiniones) con la falta de información en el caso de los pacientes con visitas únicas que esto provoca.

El hecho de que el estado del cristalino (presencia o no de catarata) sea algo subjetivo y que en el HURH hayan habido distintos observadores puede ser otra fuente de error.

También la presencia de edema macular, especialmente en pacientes con escasas visitas en los primeros años de campaña de RP en los que no se disponía de OCT en el HURH han podido infraestimar el número de pacientes, si bien esta situación se ha podido dar en un número muy escaso de sujetos.

Además, respecto a los datos obtenidos en los CV, en los pacientes con CV muy afectados abolidos, puede que tengamos un sesgo de información al no reflejarse los datos del CV porque no se hayan realizado las pruebas por falta de fijación, por CV abolidos previos que en sucesivas décadas ya no se hayan realizado por resultado esperado, etc. Esto mismo ocurre con el ERG.

Finalmente, en relación al estudio genético, cabe destacar que muchos de los estudios genéticos realizados y señalados como negativos son muy antiguos, por lo nuevos test con técnicas más actuales podrían convertirlos en positivos.

9.3 Pasos a seguir en el futuro

Aumentar el tamaño muestral es, sin duda, una de las acciones que podría mejorar los resultados y hacer una muestra más representativa.

Conocer el estado de la realización de estudios genéticos en el que nos encontramos actualmente en nuestro medio en la práctica clínica real puede ser un buen punto de partida para planificar acciones futuras como realizar estudios genéticos con las nuevas técnicas diagnósticas al mayor número de sujetos posible, lo que nos permitiría clasificar genotípicamente la patología en nuestro medio, avanzar en la búsqueda nuevas mutaciones y diagnosticar adecuadamente a pacientes con diagnóstico dudoso.

10. CONCLUSIONES

1. Una minoría (27,31%) de los pacientes recogidos tenían el estudio genético realizado, y en más de dos tercios (70,61%) de los analizados este fue positivo, permitiendo describir mutaciones que ya habían sido publicadas y probadas como causantes de RP.
2. En nuestra muestra, la proporción entre hombres y mujeres fue equilibrada . La edad media fue 47,96 años, la edad media de comienzo de síntomas fue 17,30 años y la de diagnóstico 31,48, evidenciándose una demora de 16,21 años en el diagnóstico.
 - a. En la mayoría de nuestros sujetos la RP fue aislada, mientras que en una minoría se presentó como parte de un síndrome.
 - b. En la gran mayoría (78,86%) de los pacientes, el patrón clásico con pigmento en espículas fue el identificado.
3. El comportamiento de la AV a lo largo de las décadas concuerda con la tendencia esperada de una disminución en el porcentaje de pacientes con buenas AV y un aumento en el grupo de pacientes con ceguera a medida que avanzamos por las diferentes décadas.
4. El comportamiento del CV muestra la tendencia esperada de tener una disminución en el porcentaje de pacientes con poca restricción en el campo periférico y un aumento en los que tienen <5º centrales preservados o CV abolidos a medida que avanzamos por las distintas décadas.
5. El estado macular fue normal en más de un tercio de los individuos, atrófico en menos de la mitad (47,87%) y presentó edema macular en una pequeña parte de los individuos (17,06%). Respecto al estado del cristalino, en un tercio (31,25%) se había realizado cirugía de la catarata, más de un tercio (39,42%) presentaba algún grado de catarata y en una minoría (29,33%) fue clasificado como transparente. La edad media de cirugía fue 48,30 años.
6. En la mayoría de pacientes de la muestra (66,7%) no se realizó estudio genético. La mayoría de ellos (71,6%) presentaban buenas AV, lo que les permitiría ser candidatos a recibir algún tratamiento encaminado a preservar su visión.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Chizzolini M, Galan A, Milan E, Sebastiani A, Costagliola C, Parmeggiani F. Good epidemiologic practice in retinitis pigmentosa: from phenotyping to biobanking. *Curr Genomics*. 2011;12(4):260-6.
2. Muñoz-Cuellar JC, RM. Clinical Characterization and Frequency of Observation of Hereditary Retinal Diseases: Multicentric Study in Panama in 2012-2013. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2016(4):618-30.
3. den Hollander AI, Black A, Bennett J, Cremers FP. Lighting a candle in the dark: advances in genetics and gene therapy of recessive retinal dystrophies. *J Clin Invest*. 2010;120(9):3042-53.
4. Solebo AL, Rahi J. Epidemiology, aetiology and management of visual impairment in children. *Arch Dis Child*. 2014;99(4):375-9.
5. Baarah BT, Shatnawi RA, Khatatbeh AE. Causes of Permanent Severe Visual Impairment and Blindness among Jordanian Population. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2018;25(1):25-9.
6. Bocquet B, Lacroux A, Surget MO, Baudoin C, Marquette V, Manes G, et al. Relative frequencies of inherited retinal dystrophies and optic neuropathies in Southern France: assessment of 21-year data management. *Ophthalmic Epidemiol*. 2013;20(1):13-25.
7. Na KH, Kim HJ, Kim KH, Han S, Kim P, Hann HJ, et al. Prevalence, Age at Diagnosis, Mortality, and Cause of Death in Retinitis Pigmentosa in Korea-A Nationwide Population-based Study. *Am J Ophthalmol*. 2017;(176):157-65.
8. Puech B, Kostrubiec B, Hache JC, Francois P. [Epidemiology and prevalence of hereditary retinal dystrophies in the Northern France]. *J Fr Ophtalmol*. 1991;14(3):153-64.
9. Bertelsen M, Jensen H, Bregnhøj JF, Rosenberg T. Prevalence of generalized retinal dystrophy in Denmark. *Ophthalmic Epidemiol*. 2014;21(4):217-23.
10. Hamel C. Retinitis pigmentosa. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;(1):40.
11. Verbakel SK, van Huet RAC, Boon CJF, den Hollander AI, Collin RWJ, Klaver CCW, et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res*. 2018;(66):157-86.
12. Prokofyeva E, Wilke R, Lotz G, Troeger E, Strasser T, Zrenner E. An epidemiological approach for the estimation of disease onset in Central Europe in central and peripheral monogenic retinal dystrophies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(7):885-94.
13. Costa KA, Salles MV, Whitebirch C, Chiang J, Sallum JMF. Gene panel sequencing in Brazilian patients with retinitis pigmentosa. *Int J Retina Vitreous*. 2017;(3):33.
14. Farrar GJ, Carrigan M, Dockery A, Millington-Ward S, Palfi A, Chadderton N, et al. Toward an elucidation of the molecular genetics of inherited retinal degenerations. *Hum Mol Genet*. 2017;26(R1):R2-R11.
15. Diakatou M, Manes G, Bocquet B, Meunier I, Kalatzis V. Genome Editing as a Treatment for the Most Prevalent Causative Genes of Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa. *Int J Mol Sci*. 2019;20(10) 2542.
16. O'Sullivan J, Mullaney BG, Bhaskar SS, Dickerson JE, Hall G, O'Grady A, et al. A paradigm shift in the delivery of services for diagnosis of inherited retinal disease. *J Med Genet*. 2012;49(5):322-6.
17. Chan S, Freund PR, MacDonald I. Advances in the genetics of eye diseases. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25(6):645-52.

18. Gould SJ. The structure of evolutionary theory. Cambridge, Mass.: Belknap Press of Harvard University Press; 2002. xxii, 1433 p. p.
19. You QS, Xu L, Wang YX, Liang QF, Cui TT, Yang XH, et al. Prevalence of retinitis pigmentosa in North China: the Beijing Eye Public Health Care Project. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(6):e499-500.
20. Nangia V, Jonas JB, Khare A, Sinha A. Prevalence of retinitis pigmentosa in India: the Central India Eye and Medical Study. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(8):e649-50.
21. Ayuso C, Garcia-Sandoval B, Najera C, Valverde D, Carballo M, Antinolo G. Retinitis pigmentosa in Spain. The Spanish Multicentric and Multidisciplinary Group for Research into Retinitis Pigmentosa. *Clin Genet.* 1995;48(3):120-2.
22. Najera C, Millan JM, Beneyto M, Prieto F. Epidemiology of retinitis pigmentosa in the Valencian community (Spain). *Genet Epidemiol.* 1995;12(1):37-46.
23. Bravo-Gil N, Marcos I, Gonzalez-Meneses A, Antinolo G, Borrego S. Expanding the clinical and mutational spectrum of germline ABL1 mutations-associated syndrome: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(10):e14782.
24. Bertelsen M, Linneberg A, Rosenberg T. Socio-economic characteristics of patients with generalized retinal dystrophy in Denmark. *Acta Ophthalmol.* 2015;93(2):134-40.
25. Boughman JA, Fishman GA. A genetic analysis of retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol.* 1983;67(7):449-54.
26. Testa F, Rossi S, Colucci R, Gallo B, Di Iorio V, della Corte M, et al. Macular abnormalities in Italian patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(7):946-50.
27. Berson EL, Rosner B, Simonoff E. Risk factors for genetic typing and detection in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol.* 1980;89(6):763-75.
28. Gao FJ, Li JK, Chen H, Hu FY, Zhang SH, Qi YH, et al. Genetic and Clinical Findings in a Large Cohort of Chinese Patients with Suspected Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmology.* 2019.
29. Tsujikawa M, Wada Y, Sukegawa M, Sawa M, Gomi F, Nishida K, et al. Age at onset curves of retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* 2008;126(3):337-40.
30. Berson EL. Light deprivation and retinitis pigmentosa. *Vision Res.* 1980;20(12):1179-84.
31. Lee SH, Yu HG, Seo JM, Moon SW, Moon JW, Kim SJ, et al. Hereditary and clinical features of retinitis pigmentosa in Koreans. *J Korean Med Sci.* 2010;25(6):918-23.
32. Herse P. Retinitis pigmentosa: visual function and multidisciplinary management. *Clin Exp Optom.* 2005;88(5):335-50.
33. Fujiwara K, Ikeda Y, Murakami Y, Funatsu J, Nakatake S, Tachibana T, et al. Risk Factors for Posterior Subcapsular Cataract in Retinitis Pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(5):2534-7.
34. Jackson H, Garway-Heath D, Rosen P, Bird AC, Tuft SJ. Outcome of cataract surgery in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol.* 2001;85(8):936-8.
35. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet.* 2006;368(9549):1795-809.
36. Liew G, Strong S, Bradley P, Severn P, Moore AT, Webster AR, et al. Prevalence of cystoid macular oedema, epiretinal membrane and cataract in retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol.* 2018.

37. Hagiwara A, Yamamoto S, Ogata K, Sugawara T, Hiramatsu A, Shibata M, et al. Macular abnormalities in patients with retinitis pigmentosa: prevalence on OCT examination and outcomes of vitreoretinal surgery. *Acta Ophthalmol.* 2011;89(2):e122-5.
38. Hajali M, Fishman GA, Anderson RJ. The prevalence of cystoid macular oedema in retinitis pigmentosa patients determined by optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(8):1065-8.
39. Hirakawa H, Iijima H, Gohdo T, Tsukahara S. Optical coherence tomography of cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol.* 1999;128(2):185-91.
40. Grover S, Fishman GA, Alexander KR, Anderson RJ, Derlacki DJ. Visual acuity impairment in patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology.* 1996;103(10):1593-600.
41. Grover S, Fishman GA, Anderson RJ, Tozatti MS, Heckenlively JR, Weleber RG, et al. Visual acuity impairment in patients with retinitis pigmentosa at age 45 years or older. *Ophthalmology.* 1999;106(9):1780-5.
42. Liew G, Moore AT, Bradley PD, Webster AR, Michaelides M. Factors associated with visual acuity in patients with cystoid macular oedema and Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmic Epidemiol.* 2018;25(3):183-6.
43. Thobani A, Fishman GA, Genead M, Anastasakis A. Visual acuity loss in recessive retinitis pigmentosa and its correlation with macular lesions. *Retina.* 2011;31(5):967-72.
44. Grover S, Fishman GA, Anderson RJ, Alexander KR, Derlacki DJ. Rate of visual field loss in retinitis pigmentosa. *Ophthalmology.* 1997;104(3):460-5.
45. Grover S, Fishman GA, Brown J, Jr. Patterns of visual field progression in patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology.* 1998;105(6):1069-75.
46. Sugawara T, Sato E, Baba T, Hagiwara A, Tawada A, Yamamoto S. Relationship between vision-related quality of life and microperimetry-determined macular sensitivity in patients with retinitis pigmentosa. *Jpn J Ophthalmol.* 2011;55(6):643-6.
47. Koyanagi Y, Akiyama M, Nishiguchi KM, Momozawa Y, Kamatani Y, Takata S, et al. Genetic characteristics of retinitis pigmentosa in 1204 Japanese patients. *J Med Genet.* 2019.
48. Huang XF, Wu J, Lv JN, Zhang X, Jin ZB. Identification of false-negative mutations missed by next-generation sequencing in retinitis pigmentosa patients: a complementary approach to clinical genetic diagnostic testing. *Genet Med.* 2015;17(4):307-11.
49. Bravo-Gil N, Gonzalez-Del Pozo M, Martin-Sanchez M, Mendez-Vidal C, Rodriguez-de la Rua E, Borrego S, et al. Unravelling the genetic basis of simplex Retinitis Pigmentosa cases. *Sci Rep.* 2017;(7):41937.