

Centro de Referencia Nacional de Retinosis Pigmentaria. (CRNRP)
Hospital Docente Doctor Salvador Allende

RETINOSIS PIGMENTARIA: ESTUDIO CLINICO, GENETICO Y EPIDEMIOLOGICO EN FAMILIAS HABANERAS

- ** Raisa Hernández Baguer. Calle 11 núm. 2722 entre Reforma y Canal. Rpto.
Antonio Maceo Cerro. Teléfono:878-8163. raisa.baguer@infomed.sld.cu.
- ** Mirta Copello Noblet. Hernán Ben 2119 entre Kessel y San Leonardo.
Víbora Park. Arroyo. Teléfono: 644-8944.mirtacopello@infomed.sld.cu
- *** Beatriz Dyce Gordon. Cintra núm.66 entre Reyes e Infanta. Cerro.
bgordon@infomed.sld.cu

*Rodríguez Alba Moraima. Loma y Tulipán. Edificio ICP. Apto.30 Plaza.
Teléfono: 881-7406. moralba@infomed.sld.cu

* Angel Arce Alvarez. Estrada Palma núm. 555 entre Mayía Rodríguez y
Goicuría. Santo Suárez, 10 de Octubre. Ciudad de La Habana.
Teléfono: 641-8916. angelcustodioa@infomed.sld.cu

**Georgina Saint- Blancard Morgado. Ayuntamiento núm.79 entre Conill y
Tulipán. Plaza. Ciudad de La HabanaNA
Teléfono: 870-0388. cachitagsb@yahoo.es

* Fructuoso Suárez Herrera. Calle 16 núm. 467 entre Dolores y Concepción. 10
de Octubre. Ciudad de La Habana. Teléfono: 69-5579

*Julián Pastor Pérez Lara. Lawton núm.1510 entre San Mariano y Vista Alegre.
10 de Octubre. Ciudad de La Habana.

*Especialista Primer Grado en Oftalmología.

**Especialista Segundo Grado en Oftalmología.

***Especialista Primer Grado en Genética Clínica.

Centro de Referencia Nacional de Retinosis Pigmentaria. (CRNRP) Hospital
Docente Salvador Allende. Calzada del Cerro núm.1551. Cerro. Ciudad de La
Habana. Teléfono:8776358.

RESUMEN

Se realiza una investigación descriptiva, retrospectiva y transversal con el objetivo de conocer los resultados de la pesquisa, clasificación y abordaje multidisciplinario de la retinosis pigmentaria (RP) en Ciudad de La Habana en los años 2006-2007. Se analizan las historias clínicas y encuestas individuales de cada paciente, así como las fichas y árboles genealógicos de sus familias, diseñadas por el Programa Nacional de Retinosis Pigmentaria para establecer las características clínicas, genéticas y epidemiológicas de la RP en ellos. Se hace el resumen porcentual de los resultados que se muestran en gráficos.

Palabras clave: Retinosis pigmentaria, herencia, familia, ceguera nocturna.

INTRODUCCION

En nuestro país, habitan 46 455 discapacitados visuales, de los cuales aproximadamente 4 123 están aquejados de Retinosis Pigmentaria (RP) para una tasa nacional de 4,1x 10 000 habitantes. ^{1,2}

Esta enfermedad de origen genético y comportamiento familiar es la primera causa de déficit visual importante dentro de las distróficas y degenerativas oculares. Ocasiona como síntoma inicial ceguera nocturna o fotofobia, según el tipo clínico de que se trate, lo cual empeora en el transcurso de la vida y afecta progresivamente la agudeza visual periférica, luego la visión central y el campo visual, así como el fondo de ojo. En otros casos se afecta primero la lectura y la visión de colores. ^{3, 4,5}

La evolución de la enfermedad determina varias etapas señaladas como incipiente, de estado, avanzada y muy avanzada que hemos marcado como Estadios I, II, III y IV, respectivamente, en la clasificación cubana que nos propusieron como instrumento de los oftalmólogos cubanos el Dr. CM Profesor Dr. Orfilio Peláez Molina (†) y colaboradores. ⁶

El hecho de estudiar una enfermedad hereditaria como la RP teniendo como unidad básica la familia, constituye un noble propósito que se inserta dentro de la Medicina Preventiva y Familiar de nuestra política de salud, con el empeño

de elevar cuantitativa y cualitativamente el diagnóstico precoz de esta enfermedad en la comunidad que puede llevar a la discapacidad visual.^{7,8}

Por la heterogeneidad genética y clínica de la RP, ésta puede presentarse aislada (no sindrómica) o formando parte de síndromes (sindrómica).

La caracterización clínica, genética y epidemiológica de la enfermedad en nuestra provincia es un motivo constante de investigación dentro de nuestro programa de trabajo dedicado a atender esta distrofia ocular, con el objetivo de clasificar las familias aquejadas teniendo en cuenta aspectos que permitan conocer el estadio evolutivo de la enfermedad en los afectados, el grado de salud visual residual y facilitar la consiguiente realización de investigaciones o la aplicación de terapéuticas novedosas, buscando prolongar la calidad de vida de nuestros pacientes con un apropiado balance entre discapacidad y rehabilitación.

MATERIAL Y METODO

Se seleccionaron las encuestas individuales diseñadas por el Programa Nacional de Retinosis Pigmentaria y las historias clínicas, fichas familiares y árboles genealógicos de cada afectado, previo consentimiento informado haciéndoles saber que ningún proceder que se les practicase iba en contra de los principios de la Salud Pública en Cuba ni en detrimento de la suya en particular y que se podían retirar de la investigación si lo deseaban. Se realizó el registro de variables como: edad y género, tipo de herencia, examen oftalmológico completo (comprendiendo fondo de ojo, campo visual, electroretinograma (ERG) y agudeza visual), edad de debut de los primeros síntomas, presencia de consanguinidad familiar, de otras enfermedades oculares y generales asociadas para realizar la clasificación clínica de la RP, del estadio evolutivo actual de cada enfermo⁶ y el riesgo familiar de aparición de nuevos casos aún no diagnosticados. Tras el vaciamiento de datos y su análisis, se muestran los resultados de forma porcentual utilizando gráficos y cuadros.

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Edad: Tomada en años cumplidos de acuerdo con la declaración del entrevistado, agrupada en intervalos de 10 años hasta 89 años para facilitar su comparación con estadísticas internacionales.

Género: Masculino Femenino

Edad de debut: Edad en que aparecen los primeros síntomas.

Antecedentes familiares: Solamente aquellos que son considerados personales y de importancia, y con + de 5 años de evolución.

Otras enfermedades oculares: Catarata, glaucoma, ametropía. Registrar la entidad según su nombre propio.

Consanguinidad: Parentesco entre personas que descienden del mismo tronco.

Clasificación Clínico-evolutiva de la RP: Agudeza visual Campo visual Fondo de ojo (ANEXO).

Clasificación del Tipo de herencia: Según definición de Mc Kusick y Kaplan.

Familia: Parentesco unido por lazos de sangre.

RESULTADOS

Se estudiaron en Ciudad de La Habana, 613 pacientes de ambos sexos; predominó el género masculino, con diagnóstico confirmado de RP por electroretinograma; alcanzó la provincia una tasa de prevalencia de 2,7 x 10 000 habitantes, teniendo en cuenta el total de la población habanera en el momento del estudio. El rango de edades para todos abarcó de 10 a 75 años, sobresaliendo el grupo de 61 años y más, con 190 enfermos (39,3%), seguido por el de 31 a 40 años, grupo que está laboralmente activo con 135 pacientes (27.9%).

Los 613 pacientes estaban distribuidos en 483 familias, de las cuales 214 proceden de otras provincias del país, aunque varios de sus miembros residen actualmente en la nuestra.

La edad de comienzo de la ceguera nocturna apareció después de los 20 años en 187 familias (38,7%), con uno o varios miembros afectados marcando un tipo de RP de comienzo tardío en su debut, después de terminada la adolescencia.²

La consanguinidad que generalmente está presente en el tipo de herencia autosómica recesiva estuvo presente en 49 familias (10,1%), lo que se corresponde con la poca información que tenía la población en el siglo pasado en cuanto a este factor de riesgo para la aparición de algunas enfermedades en la descendencia.

DISCUSION

Al incluirse entre los tipos de herencia de la RP, el recesivo ligado al cromosoma X donde los afectados siempre son varones, en nuestra población total de enfermos predomina el sexo masculino como ocurre en otros países del mundo.^{2, 3, 4,5}

La herencia autosómica recesiva se expresa en forma prioritaria en los árboles genealógicos, pero aún predominan los enfermos que no tienen herencia determinada (casos simples o múltiples): 242 pacientes para 50,3%, lo que indica alta tasa de nuevas mutaciones. (Gráfico 1).

Esto se manifiesta por igual en los Estados Unidos, Francia, Japón y Dinamarca.^{2, 5,9}

Se impone entonces en nuestra labor de prevención y promoción de salud, el estudio de estas familias sin herencia conocida hasta el momento, para el diagnóstico precoz de otros probables enfermos que aún estén en la etapa presintomática de la ceguera nocturna.

Las características fundoscópicas determinaron que la tipicidad del cuadro clínico se observó en 424 familias (87,7%) independiente de la herencia.¹⁰ La atipicidad en los casos fue de tipo sectorial, central y monocular en el fondo de ojo y estuvo presente en 16 familias (12,3%).²

La RP sindrómica se presentó en 43 familias (8,8%) con 51 pacientes. Este resultado se muestra en el Gráfico 2.

Se destacó de forma preferente el Síndrome Usher I y II entre otros. (Bardet-Bield, Hunter y Hurler).^{11,12} En su cuadro clínico y evolución, esta RP asociada se comporta como típica en cuanto a la distribución de los pigmentos en el fondo, lo que fue hallado en el análisis individual del examen oftalmológico de cada enfermo. La evolución de la enfermedad se presenta en estadios (avanzado y muy avanzado) en 152 familias y 130 familias, respectivamente con Retinosis Pigmentaria no sindrómica, no precisándose bien el tipo de evolución en 22 familias para 4,6%. (Gráfico 3).

Teniendo en cuenta que en algunas familias el debut de la enfermedad fue antes de los 20 años y la tendencia nacional actual en Cuba y en América Latina es tener una población cada vez más longeva, es posible que en algunos afectados se llegue a observar la enfermedad hasta llegar a esos estadios.^{12,13}

Queremos destacar que no siempre los enfermos de las familias con RP recesiva ligada al cromosoma X en nuestro estudio, han tenido la peor evolución hacia la ceguera como expresa la literatura revisada y publicada hasta el momento.^{2, 3,4}

Las otras enfermedades oculares que más frecuentemente se asocian a la RP son ametropías, cataratas y glaucoma, cuyo tratamiento debe acompañar al de la RP. Las enfermedades generales registradas como antecedentes patológicos personales y familiares que se señalan con mayor frecuencia entre otras son la hipertensión arterial, la *diabetes mellitus* y el asma bronquial, en ese orden de aparición. (Tabla 1).

Consideramos importante conocer el estado de salud individual y familiar, y la concomitancia de otras enfermedades crónicas no transmisibles que requieren una intervención médica y seguimiento apropiados en estas familias, teniendo en cuenta si fuera necesario la intersectorialidad para asegurar y favorecer un buen estado de salud general, una destacada participación social y calidad de vida satisfactorios a pesar del padecimiento crónico ocular.

CONCLUSIONES

- 1- Las características clínicas, genéticas y epidemiológicas de pacientes y familias con Retinosis Pigmentaria (RP) en Ciudad de La Habana se comportó de forma semejante a las descritas en estudios realizados en otras provincias cubanas y en las principales ciudades de países desarrollados. No son confiables registros de países con menos desarrollo socioeconómico que hemos consultado para este trabajo.
- 2- Predominó el tipo clínico de RP con características fundoscópicas típicas y la herencia autosómica recesiva.
- 3- El grado de progresión (estadio clínico) de la enfermedad es extremadamente variable de una familia a otra e independiente del tipo de Retinosis Pigmentaria y dentro del mismo tipo de herencia.
- 4- La Prevalencia por grupo de edades fue predominante en la tercera edad, lo que nos confirma que en la actual sociedad cubana el adulto mayor ocupa una cifra importante dentro de nuestra población pugnando por una longevidad satisfactoria.

RECOMENDACIONES

Es necesario establecer el enfoque familiar en el estudio de esta enfermedad de origen genético para una detección precoz de las personas con factores de riesgo y un diagnóstico temprano de los afectados. Es importante la participación de la atención primaria de salud en la pesquisa de esta discapacitante enfermedad ocular.

ABSTRACT: The clinical, genetical and epidemiological characteristics of Retinitis Pigmentosa in families of Havana City.

We have made a descriptive, transversal investigation. The purpose is to know the results of the quest, classification, and multidisciplinary approach of retinitis pigmentosa in Havana City from 2006 to 2007. The individual files are revised as well as their charts and genealogic trees; all revisions were designed by The National Program of Retinitis Pigmentosa, to establish the clinical, genetical and epidemiological characteristics of Retinitis Pigmentosa in them. The perceptual resume is made out of the results showed in graphics.

Key Words: Retinitis Pigmentosa, Inheritance, Family, Nocturnal blindness.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 Programa Nacional de Retinosis Pigmentaria. MINSAP; 2004.
- 2 Gutiérrez Torres SM. Retinosis pigmentaria. Clasificación y Tratamiento. [http: // retinosis.org /olo /libro rp / l. htm](http://retinosis.org/olo/libro rp / l. htm) [consultado julio 2007]
- 3 Kanski J. Oftalmología Clínica. Madrid: Elsevier; 2004.
- 4 Weleber R. G, Gregory-Evans K. Retinitis pigmentosa and allied disorders. In Ryan S.J. Editors. Philadelphia:Elsevier Inc.;2006.
- 5 Kaplan J, Bonneau D, Frezal J, Munnich A, Dufier J L. Clinical and Genetic Heterogeneity in Retinitis Pigmentosa. Human Genet. 85:635-642; 1990.
- 6 Herrera Mora M. Clasificación. En: Peláez Molina O. Retinosis Pigmentaria. Experiencia Cubana. La Habana: Editorial Científico Técnica.
- 7 Carpeta Metodológica de Atención Primaria de Salud y Medicina Familiar. Programa de Especialización Medicina General Integral. Ciudad de La Habana: MINSAP. Ciencias Médicas; 1989.

8 Pérez Rojo N, Carmona Gutiérrez A. La familia y el nivel de salud de una comunidad. Aspectos conceptuales y Metodológicos. Rev. Cub Adm. de Salud. 8(3):23-27; 1982.

9 Pirech A. Epidemiology and prevalence of hereditary retinal Dystrophies in France. Jour France Ophthal. 141 (5): 153-64; 1997.

10 Mäntyjärvi M, Tuppurainen K. Clinical Symptoms at Different Ages in Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa. Ophthalmologica. 208: 23-28; 1994.

11 Lisa M, Westin M, Carney Carol A. Genetic heterogeneity of Usher syndrome. Am J Hum Genet. 6 (Issue 6):1569-74; 2000.

12 Vaughan, O. Oftalmología General. México DF: El Manual Moderno; 2002.

13 Cuba es ya un ejemplo de país en desarrollo con un Envejecimiento importante. En: <http://www.sld.cu/sitios/gericuba>. (Consultado mayo 2007).

ANEXOS

Clasificación clínica de la Retinosis Pigmentaria:

Estadio I

Agudeza visual: (0.7 – 1.0) en el mejor ojo

Campo visual: mayor de 15° en el mejor ojo

Cristalino: Transparente

Catarata puntiforme subcapsular posterior

Vítreo: Flóculos o Vítreo celular

Fondo de ojo: Disco óptico: Normal

Vasos: normales en calibre hasta el ecuador y discretamente disminuidos en la periferia.

Mácula: Disminución o pérdida del reflejo foveal

Pigmentos: Escasos a predominio del sector nasal

superior, ecuador y periferia. Aspecto gris verdoso de fondo o granular fino conservando coroides no visible de aparente aspecto normal.

Estadio II

Agudeza visual: (0.4 – 0.6) en el mejor ojo

Campo visual: Entre 11 – 15° en el mejor ojo

Cristalino: Transparente o Catarata subcapsular posterior parcial

Vítreo: Flóculos o Vítreo fibrilar o desprendimiento de vítreo posterior.

Fondo de ojo: Disco óptico: Normal, ligeramente céreo

Vasos: Disminuidos de calibre en todo su trayecto.

Mácula: reflejo en baba de caracol, pliegues

Peri maculares. Degeneración quística, zonas de atrofia epitelial con área central indemne.

Pigmentos: Abundantes en periferia y ecuador en todos los sectores.

Coroides: Daño ligero aspecto atigrado o no.

Estadio III

Agudeza visual: (0.1 – 0.3) en el mejor ojo

Campo visual: Entre 10 y 5° en el mejor ojo

Cristalino: Transparente o Catarata subcapsular posterior subtotal

Vítreo: Múltiples flóculos, marcada degeneración, matriz posterior densa con opacidad blanquecina y fibras de interconexión. DVP

Fondo de ojo: Disco óptico: Palidez cérea

Vasos: marcada estrechez generalizada

Mácula: Atrofia del epitelio pigmentario central, edema quístico, agujero lamelar, pigmentos o distrofia o atrofia coriorretinianas

Pigmentos: Generalmente cubren todo el fondo, polo posterior, perivasculares y peripapilares.

Estadio IV

Agudeza visual: menor de 0.05 en el mejor ojo

Campo visual: menor de 5° en el mejor ojo

Cristalino: Catarata subcapsular posterior subtotal, catarata total

Vítreo: múltiples flóculos, marcada degeneración fibrilar con desorganización de fibras que se mueven fácilmente, DVP, colapso de la matriz posterior opacificada, disminución del volumen del gel.

Fondo de ojo: Disco óptico: Subatrófico, atrófico.

Vasos: Marcadamente disminuidos de calibre con perivasculitis hasta llegar a exangües

Mácula: Atrofia del epitelio pigmentario central, Edema quístico, agujero macular, pigmentos, zonas de atrofia coriorretiniana, degeneración severa

Pigmentos: Abundantes en ecuador, periferia, polo posterior, peripapilares en ocasiones forman verdaderos enrejados y siguen el trayecto de los vasos coroideos.

Coroides con marcado daño como cordones oscuros y zonas de desnudez coroidea y observación de esclera.

CRITERIOS MAYORES: CAMPO VISUAL Y AGUDEZA VISUAL

CLASIFICACION DIAGNOSTICA DE LA ESCUELA CUBANA DE RETINOSIS PIGMENTARIA

-SEGUN LA CLINICA: (FORMA LOCALIZACION DE LOS PIGMENTOS)
TIPICA

ATIPICA: monocular, en sector, central o inversa, paravenosa o sin pigmentos.

ASOCIADA: acompañando a otras enfermedades como obesidad, sordera parcial o total, enfermedades neurológicas, etcétera. SON LOS SINDROMES.

-SEGUN LA GENETICA: HERENCIA AUTOSOMICA DOMINANTE

HERENCIA AUTOSOMICA RECESIVA

HERENCIA RECESIVA LIGADA AL X

HERENCIA NO DEFINIDA

-SEGUN EL ESTADIO DE LA EVOLUCION DE LA RP:

ESTADIO I ESTADIO II ESTADIO III ESTADIO IV

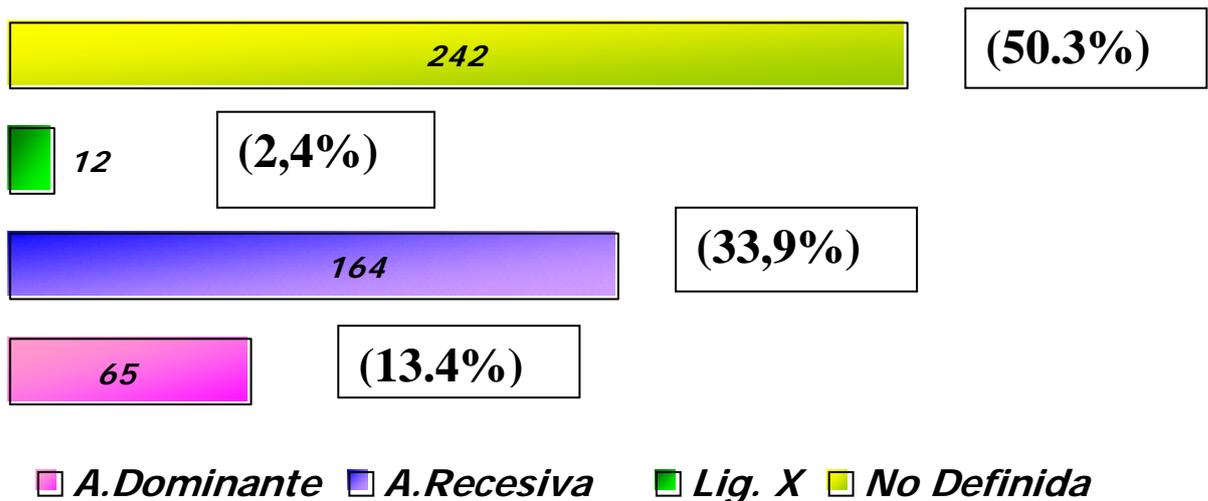
-SEGUN LA EDAD DE COMIENZO DEL SINTOMA INICIAL:

DEBUT PRECOZ (antes de los 10 años)

DEBUT JUVENIL (entre 11 y 20 años)

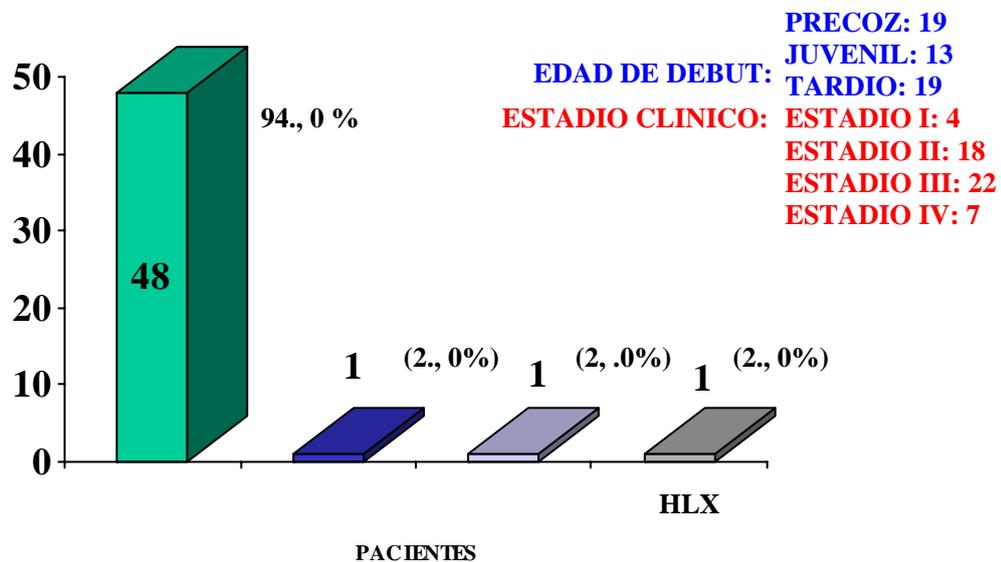
DEBUT TARDIO (a partir de los 21 años)

GRAFICO 1. PATRON DE HERENCIA POR FAMILIAS CON RP



Fuente: Encuestas e HC.

GRAFICO 2. RP SINDROMICA .CARACTERISTICAS CLINICAS Y EVOLUCION. (51 PACIENTES)

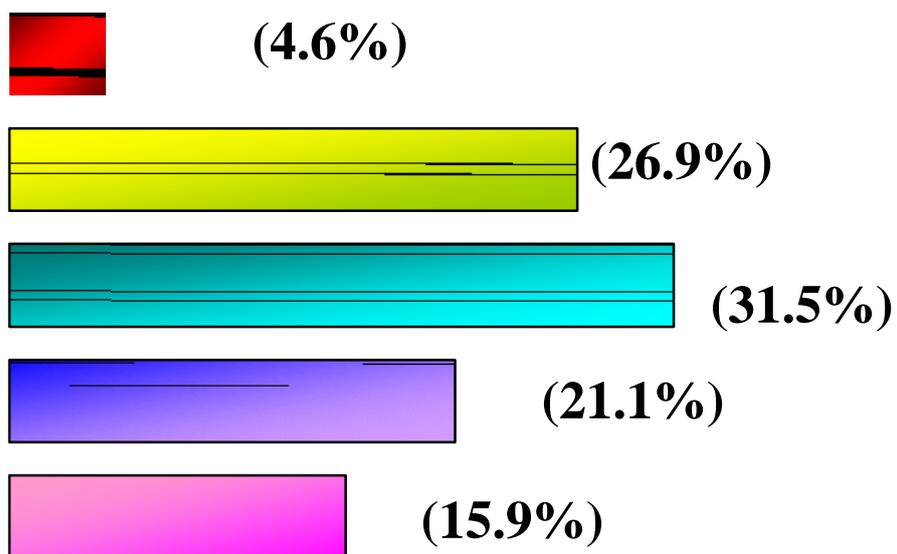


PRECOCZ: 19
JUVENIL: 13
TARDIO: 19
ESTADIO CLINICO: ESTADIO I: 4
ESTADIO II: 18
ESTADIO III: 22
ESTADIO IV: 7

■ S.USHER ■ BARDET-BIEDL ■ HURLER ■ HUNTER

Fuente: Encuestas en HC.

GRÁFICO 3. ESTADIOS CLINICOS POR FAMILIAS CON RP.



Fuente: Encuestas e HC.

TABLA 1. ENFERMEDADES ASOCIADAS A LA RP POR PACIENTES

Enfermedades asociadas	Núm. de pacientes	%
AMETROPIA	470	76%
CATARATA	265	4%
GLAUCOMA	120	19%
HIPERT.ARTER.	325	53%
DIABETES	120	19%
ASMA	85	13%

Nota: Pueden existir más de una enfermedad por paciente.

Fuente: Encuestas e HC.

PROGRAMA NACIONAL DE RETINOSIS PIGMENTARIA ENCUESTA

INDIVIDUAL FECHA:

No. HC _____ No. de CI: _____

NOMBRE: _____ CODIGO FAMILIAR

DIRECCION: _____

LUGAR NAC: _____

AÑO NAC: _____ SEXO: _____

SINTOMA INICIAL: _____

EDAD DE APARICION: _____

APP: Ninguno __ Miopía __ Glaucoma __ Catarata__ Retraso Mental __

Enanismo__ Hipoacusia __ D. mellitas __ HTA __ Sordomudez __ Polidactilia

__ Sindactilia __Obesidad __Epilepsia__Trastornos del habla __ “Convulsiones”

__ Asma __Sarampión __ Varicela __ Parotiditis __ Rubeola __

Paludismo____Otros _____

AFP:RP¿Quiénes? _____

 Miopía __ Consanguinidad__ Glaucoma __ Ciegos __ ¿Por

qué?_____Mala Visión Nocturna_____

 Epilepsia __ A. Bronquial __ D. Mellitas __ HTA __ Otras (especificar)

Hábitos Tóxicos: Fumador __Alcohol__Ser automdica____ Otras

Examen Oftalmológico:

AV. (csc): OD OI PIO: OD: _____ OI: _____

 Nula _____

 Bultos _____

PL _____

Movimiento Manos _____

Cuenta dedos _____

Sentido cromático: Normal: _____ Alterado: _____

Refracción: esf cil eje

OD _____

OI _____

GLAUCOMA

Campo visual Goldmann

__ Si __ No__

Reducción concéntrica

__ Primario Ang. Abierto

OD OI

__ Primario Ang. Estrecho

< 5° _____

__ Secundario

5-10° _____

10-20° _____

CV de más de 20 grados:

ERG: Normal _____ Subnormal _____ Extinguido _____

OD

OI

Anexos:

Segmento anterior:

Medios:

CRISTALINO

VITREO

__ Transparente

__ Transparente

__ Cat. Sub. Post.

__ Desp. V. Posterior

Fondo de ojo:

Disco:

Mácula:

Pigmentos:

Coroides:

Vasos retinianos:

HERENCIA: A. Dom _____ A. Rec _____ Rec.Ligada X _____

No definida _____ Simple _____ Múltiple _____

Desconocida _____

DIAGNOSTICO: Retinosis Pigmentaria Típica_____

Atípica (especificar tipo) _____

Asociada (especificar tipo)_____

Estadio I __ II__ III__ IV__

Retinosis Pigmentaria Atípica_____

Retinosis Pigmentaria Asociada_____

Debut: Precoz _____ Juvenil _____ Tardío _____