

GENÉTICA DE LA RETINITIS PIGMENTOSA

Autores

Dra. Martalucía Tamayo Fernández., MD, MSc
Médica Genetista, Universidad Javeriana

Luisa Fernanda Urrego Duque, Bact.
Universidad Javeriana

INSTITUTO DE GENÉTICA HUMANA
Facultad de Medicina- Universidad Javeriana
Tel: 3-20-83-20. Ext 2823 o 2788

e-mail: mtamayo@javeriana.edu.co
genetica@javeriana.edu.co

BOGOTÁ, Septiembre 2003

INTRODUCCIÓN

En un estudio entre 1295 individuos ciegos o con visión subnormal, se confirmó el diagnóstico de Retinitis Pigmentosa (RP) en 230 de ellos; es decir, el 17.75%. Este antecedente ya había sido puesto en evidencia por previas investigaciones de nuestro grupo desde 1992, lo que ha sido la razón principal de liderar y proponer estudios clínicos y genéticos en esta enfermedad, dado el total desconocimiento de sus características en nuestra población Colombiana.

Por lo tanto, era preciso proponer un proyecto que investigara en personas con RP, cuáles eran los genes más comúnmente implicados y que tipo de mutaciones (o cambios del gen) se presentan en nuestra población limitada visual. En la actualidad se estudian en 100 personas afectadas de RP, los tres de los genes más frecuentes a nivel mundial: Rodopsina, periferina y NRL.

Para este estudio, es preciso, en primer lugar obtener el material genético de una muestra de sangre; el paso siguiente es realizar una amplificación de los genes (PCR: varias copias de la secuencia). En seguida, se pasará al análisis de SSCP, técnica en la que se mira la migración en un gel que hayan tenido las hebras del DNA, según su estructura y acomodación en el espacio (o conformación). Es bien sabido que cualquier mutación o cambio en la secuencia, altera la conformación de la hebra de DNA y por lo tanto, cambia su migración en el gel; de esta manera, es posible visualizar los cambios en los genes. El último paso que se sigue en el laboratorio es la secuenciación, técnica con la que se busca caracterizar completamente un fragmento de DNA, es decir, conocer la secuencia de “letras” que tiene una persona y así, compararla con la secuencia que se conoce como “normal”.

Con esta investigación, se logrará establecer una correcta correlación clínico-genética y habrá un beneficio importante e inmediato para la población afectada debido a que tendremos una capacidad de diagnóstico mejorada. Además de toda la evaluación clínica, los resultados de los estudios moleculares se convierten en un factor primordial para la Asesoría Genética de los afectados y sus familias. Si está interesado en estas pruebas, contáctenos en el Instituto de Genética Humana de la Universidad Javeriana.

Martalucia Tamayo Fernández, MD, MSc
Medica Genetista- Editora de la colección

DEFINICION

La Retinitis Pigmentosa (RP) es una degeneración progresiva, bilateral y simétrica de la retina, que se inicia en la periferia; los bastones (fotorreceptores encargados de la adaptación a la oscuridad) son principalmente afectados en las primeras etapas, causando ceguera nocturna (nictalopía) y constricción de los campos visuales (visión en túnel). La mayoría de los afectados muestran depósitos de pigmento en la retina en cúmulos o en las paredes de los vasos retinianos, en un patrón pigmentario característico llamado de “espículas de hueso”. Otros hallazgos clínicos incluyen palidez del nervio óptico, adelgazamiento y esclerosis de los vasos retinianos e hipopigmentación del epitelio pigmentario de la retina (EPR).

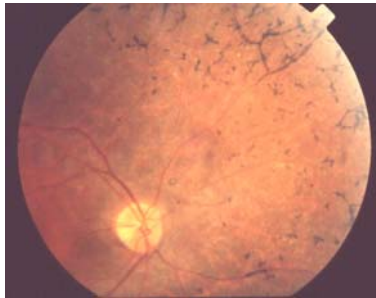


Figura 1. Fondo de ojo de una Retinitis Pigmentosa Típica.

La falla más común en todas las formas de RP es una degeneración de las células fotorreceptoras de la retina llamadas CONOS y BASTONES, encargadas de capturar la luz y ayudar en el proceso de la visión al transmitir al cerebro los estímulos visuales; si estas células se degeneran y mueren, la persona experimenta una disminución progresiva de la visión. La retina se encuentra en la región posterior del ojo y es la encargada de recibir y transmitir todo lo que vemos. La actividad visual se inicia con un cambio en la actividad eléctrica de la retina (potencial de acción), debido al efecto de la luz sobre las células fotorreceptoras, las cuales cambian su estructura originando un impulso nervioso. Los conos responden a la luz brillante, permitiendo la visión de color (visión fotópica) y de trabajo preciso como la lectura; además, se encuentran en gran cantidad en la zona central de la retina. Los bastones por su parte, perciben el movimiento y responden a la luz difusa facilitando la visión en la oscuridad (visión escotópica). Existen más de 120 millones de bastones en cada ojo, pero suelen ser más numerosos hacia la periferia de la retina.

Diversos autores coinciden en afirmar que el término Retinitis Pigmentosa (RP) no debe ser empleado en casos en los que se considere un factor causal no hereditario o no genético, e insisten en llamarlos "pseudo-RP" o RP secundaria. Por lo tanto, el término Retinitis Pigmentosa (RP) esta restringido a los casos exclusivamente genéticos, mientras que los otros deberían ser descritos más apropiadamente como "degeneraciones retinianas".

ASPECTOS GENÉTICOS BÁSICOS

En el ser humano la información genética está contenida en el Ácido desoxirribonucleico o DNA, con lo que éste se convierte entonces en la estructura básica de la herencia. De una manera simplista, el "gen" podría ser definido como una porción de DNA de diversa longitud, que codifica para la síntesis de una determinada proteína. Cada característica humana está codificada por duplicado, de modo que los genes van siempre en pareja. Cada gen tiene su sitio exacto en algún cromosoma y estos también hacen pareja, es así como todos los seres humanos tenemos un componente genético que proviene 50% del padre y 50% de la madre.

Por otra parte, se ha definido "*genotipo*" a la constitución genética de un individuo mientras que la manifestación de esos genes es denominada "*fenotipo*". Pero existen otros aspectos genéticos que deben ser entendidos:

a) Homocigosidad Vs Heterocigosidad

Se dice que un individuo es "*homocigoto*" cuando tiene el mismo alelo en ambos loci; es decir, presenta las dos copias del mismo gen tanto en el cromosoma paterno como en el materno. Por el contrario, si tiene dos alelos distintos, entonces es un "*heterocigoto*".

b) Dominancia Vs Recesividad

Si una característica es manifestada solamente cuando los genes están en estado homocigoto (es decir, se tienen las dos copias del mismo gen), se habla entonces de "*recesividad*". Pero si la característica o enfermedad es manifestada estando el gen en estado heterocigoto (es decir, teniendo una sola copia del gen), se habla entonces de "*dominancia*".

c) Autosómico Vs ligado al sexo.

Cuando el gen heredado se encuentra localizado en un cromosoma autosómico, esa clase de herencia se denomina "autosómica"; mientras que si

está localizado en el cromosoma X o en el Y, se conoce como herencia “*ligada al sexo*” la cual puede ser ligada a X o ligada a Y.

RP Y CROMOSOMAS:

En 1998 se realizó un estudio en pacientes afectados de RP (entre la Fundación Oftalmológica Nacional y el laboratorio de Citogenética del Instituto de Genética Humana) encontrándose algunos tipos de anormalidades cromosómicas (Tabla 1). Esto resulta sumamente interesante, dado que la literatura mundial no ha reportado hallazgos similares, lo que nos ha llevado a pensar que nuestra población Colombiana pudiera estar presentando alguna característica especial en la expresión clínica de esta enfermedad, en su fisiopatología o en sus bases genéticas; creemos que estas deleciones cromosómicas pudieran indicar sitios de localización de algún gen implicado. En ese estudio anterior, se definió la presencia de un Síndrome de X-frágil en una persona con RP, Síndrome de Klinefelter en otro individuo afectado y diversas translocaciones o deleciones cromosómicas en otras personas con RP; por esta razón, creemos que es importante realizar un examen de cariotipo en algunas personas afectadas de RP y estar atentos a la posibilidad de estos cambios.

Tabla 1. ESTUDIOS CROMOSÓMICOS EN 62 INDIVIDUOS HALLAZGOS GLOBALES SEGÚN EL TIPO GENÉTICO DE RP

TIPO DE RP	COMPONENTE CROMOSOMICO NORMAL		COMPONENTE CROMOSOMICO ANORMAL	
	Numero	%	Numero	%
Autosómica Recesiva	16	25.81	11	17.74
Autosómica Dominante	5	8.06	4	6.45
Ligada a X	1	1.61	0	0.00
Caso Aislado	13	20.97	9	14.52
RP Sindromal	2	3.23	1	1.61
TOTAL	37	59.68	25	40.32

Ahora bien, la Retinitis Pigmentosa (RP) puede presentarse sola, sin características físicas, caso en el que se la denomina “aislada”; o estar acompañada de otros síntomas conformando una enfermedad específica,

caso en el que se la denomina "síndromal". Cualquiera de esas formas, puede tener alguna de las siguientes formas de herencia.

MECANISMOS DE HERENCIA

1. HERENCIA AUTOSOMICA RECESIVA (RP-AR)

La RP aislada se hereda más frecuentemente en forma autosómica recesiva. Usualmente se inicia en la adolescencia y se caracteriza por una temprana deficiencia en la capacidad de adaptación a la oscuridad y una progresión de la pérdida visual y del daño retiniano, mucho más rápida que la observada en las formas dominantes. Se ha postulado la existencia de más de un tipo de RP autosómica recesiva y habría entre 11 y 41 mutaciones causantes.

En esta clase de herencia, la enfermedad sólo se manifiesta cuando el individuo presenta dos copias del mismo gen, provenientes una del padre y otra de la madre; es decir cuando se posee el gen en "dosis doble". Este mecanismo de herencia implica que ambos padres son clínicamente sanos pero portadores del gen alterado; aproximadamente el 30% de todas las familias afectadas con RP tienen este tipo de herencia.

Si ambos padres tienen un gen anormal, el riesgo de tener hijos enfermos es del 25%; es decir, uno de cada 4 hijos puede padecer la enfermedad pues tendrán dos copias del gen alterado. Otro 50% de que sean portadores de una sola copia del gen pero sanos. Y otro 25% de que sólo reciban genes normales.

Ser portador quiere decir que el individuo posee sólo una copia del gen y no presenta manifestaciones clínicas. Ser afectado o tener el gen en dosis doble, implica que ellos estarán transmitiendo un gen alterado a toda su descendencia, la cual NO será afectada, sino portadora. Esto haría válida la recomendación, tanto a los portadores como a los afectados, que eviten casarse con algún pariente, debido a que siempre es mucho más probable encontrar dentro de la propia familia otro individuo que presente el mismo gen anormal que uno tenga y esto, sí constituye riesgos futuros para su descendencia. De acuerdo con lo anterior, no es raro encontrar consanguinidad entre los padres de un afectado, debido a que los genes para entidades autosómicas recesivas son relativamente raros en la población general.

En la figura 2 se muestra la distribución de estos genes pasando de padres a hijos. "N" es el gen normal y "r" el anormal. El hijo "rr" estará afectado, el "Nr"

será portador sano y el "NN" no tendrá ninguna copia del gen y será también sano. Por consiguiente, una persona afectada generalmente tendrá hijos sanos, aunque portadores; a menos que su unión se realice con una persona portadora u afectada de la misma enfermedad que él presenta.

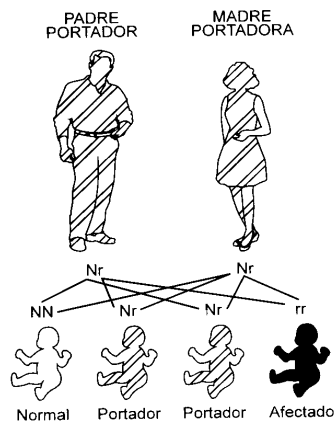


Figura 2. Herencia Autosómica Recesiva.

Finalmente, conviene mencionar que no toda pareja afectada de la misma enfermedad necesariamente tendrá hijos enfermos, ya que existen diferentes subtipos genéticos y cada entidad posee más de un gen causal.

2. HERENCIA AUTOSOMICA DOMINANTE (RP-AD)

Aunque esta variedad parece ser poco severa y de progreso más lento, hoy en día se sabe que existe un variado rango de presentación entre los diferentes subtipos dominantes, fluctuando entre un severo compromiso retiniano de inicio temprano, hasta un daño limitado y lentamente progresivo de inicio tardío, variaciones que incluso se han observado dentro de una misma familia. Este fenómeno de variabilidad intrafamiliar posiblemente se deba a la baja penetrancia, cuando el gen de algún modo disminuye o modifica su expresión, o a una expresividad variable cuando la severidad del efecto del gen alterado cambia de un individuo a otro dentro de una misma familia.

Una persona con RP Autosómica Dominante, tiene una copia del gen alterada y la otra normal. Aproximadamente un 20% de todas las familias afectadas presentan este tipo de herencia.

Cuando un individuo afectado con RP-AD se casa con una persona no afectada, la probabilidad de tener un hijo con la enfermedad es del 50% o dos de cuatro, de igual modo tiene la misma probabilidad de tener un hijo sano (50%) si el padre afectado le trasmite la copia buena del gen. Un hijo que no tiene el gen alterado, no tiene la enfermedad y por lo tanto no lo transmitirá a su descendencia.

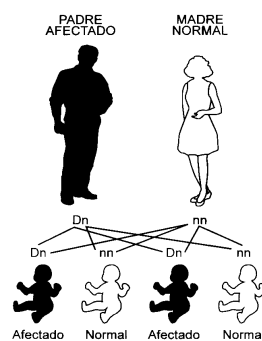


FIGURA 3. Herencia Autonómica Dominante

3. HERENCIA RECESIVA LIGADA A X

La forma ligada a X, es la menos frecuente de las RP, pero por regla general, la más severa en su manifestación clínica. Los varones afectados suelen presentar un patrón típico de espículas de hueso en el fondo de ojo, cúmulos de pigmento y progresión de la atrofia coroidal que los lleva rápidamente a la ceguera. En un estudio de 23 familias afectadas en Inglaterra, encontraron severa pérdida visual en casi todos los varones, importante ceguera nocturna desde edades muy tempranas y estrechamiento del campo visual desde los 20 años de edad.

Para entender este mecanismo de herencia es importante recordar que las mujeres tienen 2 cromosomas sexuales llamados X, y los varones tienen 2 cromosomas sexuales uno "X" y otro "Y". Cuando un hombre tiene un gen alterado en su único cromosoma X, éste desarrolla la enfermedad ya que no tiene otra copia que pueda compensar su función; en un hombre solamente se necesita una copia del gen alterado para causar la enfermedad.

Aproximadamente un 10% de las familias afectadas por RP tienen la forma ligada a X.

Una mujer que tenga una copia del gen alterado y la otra normal, es denominada portadora. Una mujer portadora usualmente no presenta síntomas de la enfermedad; sin embargo, algunas de ellas pueden presentar mínimos cambios al fondo de ojo, que sólo serían detectados por un examen oftalmológico cuidadoso.

Si una mujer portadora y un varón no afectado tienen hijos, la probabilidad de que cada uno de ellos sean enfermos, es del 50%; que es igual a la probabilidad de que NO sean afectados (50%). Esto es, porque la madre portadora puede transmitir a sus hijos varones un cromosoma X afectado o un cromosoma X sin la alteración, mientras que el padre siempre le aporta a sus hijos hombres el cromosoma Y.

Para esa misma pareja, existe una probabilidad del 50% de que sus hijas mujeres sean portadoras del gen afectado y, otro 50% de probabilidad de NO ser portadoras; ya que la madre portadora puede pasar a sus hijas un cromosoma X con la mutación del gen, con la misma probabilidad que puede transmitirles un cromosoma X sin ella, mientras que el padre sano siempre les aportará un cromosoma X normal.

Cuando un hombre con RP ligada a X tiene hijos con una mujer no portadora, ninguno de sus hijos hombres heredará la enfermedad, ya que el padre afectado siempre le aportará a sus hijos varones el cromosoma Y que es normal y la madre les pasará su cromosoma X también normal. Por el contrario, cada una de las hijas mujeres de esta pareja serán portadoras, ya que el padre afectado siempre les aportará el cromosoma X con la mutación y la madre el otro cromosoma X normal.

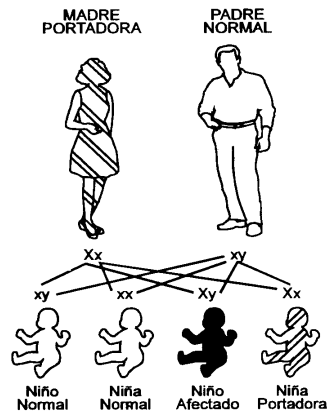


FIGURA 4. Herencia Recesiva Ligada a X

4. HERENCIA DIGENICA

Recientemente se identificó en unas pocas familias con la enfermedad, un cuarto patrón de herencia para la transmisión de la RP llamado “Herencia Digénica”. Esto es, cuando una persona afectada tiene mutaciones causantes de la retinitis (RP) en dos genes diferentes; es decir, cada uno de ellos tiene una copia normal y otra alterada de cada uno de los dos genes implicados; de manera que una alteración (en estado heterocigoto) en esos dos genes causará la enfermedad. Los dos genes involucrados en esta herencia, hasta el momento han sido Periferina y ROM 1.

Dadas las características de este tipo de herencia, una persona portadora de una mutación en un gen pero no en el otro, puede ser sana y nunca llegar a desarrollar la enfermedad. Cuando un portador sano pero con una mutación en un gen (por ejemplo ROM1), tiene hijos con otro portador no afectado con una mutación en el otro gen (por ejemplo Periferina), las probabilidades de que tengan un hijo afectado, no afectado o portador, se comportan como en la herencia autosómica recesiva para las primeras dos generaciones; es decir que tendrán una probabilidad del 25% de que ambos padres le transmitan a su descendencia los dos genes alterados y que por lo tanto sus hijos sean enfermos (ellos también se denominan “heterocigotos compuestos”); una probabilidad del 50% de que sus hijos sean portadores de uno de los genes alterados, y otro 25% de probabilidad de que los padres pasen a sus hijos ambos genes normales, con lo cual sus hijos no serían ni enfermos, ni portadores.

En esta Herencia Digénica las probabilidades cambian a partir de la tercera generación, dado que comienzan a aparecer individuos afectados que son heterocigotos compuestos. Si dicho individuo con los dos genes alterados piensa tener hijos con una persona no afectada y no portadora, existe un riesgo

del 25% de que el padre afectado transmita los dos genes alterados y por lo tanto, el hijo que los recibe desarrolla la enfermedad. Así mismo, existe un 50% de probabilidad de que los hijos sean portadores de uno de los genes alterados (heterocigotos sanos) y un 25% de probabilidad de que los hijos sean no afectados y no portadores, porque hayan recibido sólo copias normales.

CONTESTANDO PREGUNTAS ACERCA DE...RP

1.- ¿QUÉ ES RETINITIS PIGMENTOSA (RP)?

Retinitis pigmentosa (RP) se refiere a un grupo de enfermedades degenerativas y hereditarias de la retina. Algunas personas prefieren llamarla "retinosis pigmentaria", pues no se trata de una simple inflamación retiniana. Sin embargo, debido al depósito de pigmento que se realiza en el ojo, el término más utilizado en nuestro medio sigue siendo el de RETINITIS PIGMENTOSA o RP. La retina es una de las capas de la parte posterior del ojo, que actúa como un rollo de fotografía. En ella están contenidas las células llamadas conos y bastones, con las que podemos ver los colores y en la oscuridad. La retina manda las imágenes al cerebro a través del nervio óptico, pues el ser humano realmente "ve con el cerebro". Como resultado de la degeneración de la retina y del depósito de pigmento, la persona afectada presenta disminución de la visión nocturna (nictalopia), reducción concéntrica del campo visual y varias décadas después, puede aparecer severa limitación visual que no necesariamente lo lleva a la ceguera total.

2.- ¿CUÁLES SON LOS PRIMEROS SÍNTOMAS DE LA RP?

Lo primero que debe advertirse es que la edad de inicio de la enfermedad varía según la forma genética. Cuando la RP es "Autosómica Dominante", los síntomas pueden aparecer entre los 16 y los 35 años de edad; si es "Autosómica Recesiva" inician entre los 8 y los 15; en la forma "Recesiva ligada a X" suelen iniciar antes de los 15 años. Con alguna frecuencia, lo primero que se evidencia es disminución de la agudeza visual o incluso la presencia de "miopía". Luego aparece la disminución de la capacidad para ver en la oscuridad, fenómeno llamado "nictalopía". Más tarde se nota restricción del campo visual, con pérdida de la visión periférica, la cual puede terminar en "visión en túnel" o "tubular", pues es como si la persona mirara por un tubo.

Característicamente los síntomas van progresando a través de los años, hasta disminuir en grado variable la capacidad visual. En términos generales, la preservación de una buena visión a determinada edad depende del tipo de retinitis pigmentosa y del área afectada en la retina. La agudeza visual central se afecta por otros factores, como la inflamación o edema macular quístico, escape vascular retiniano difuso y otras.

3.- ¿QUÉ DEBE HACERSE SI SE SOSPECHA LA ENFERMEDAD?

Debe hacerse un chequeo oftalmológico completo, que incluya valoración por el médico oftalmólogo especializado en retina y el optómetra. Si la persona tiene un vicio de refracción, como la miopía por ejemplo, debe tener un control mínimo una vez al año. Cada cual puede ser valorado por su oftalmólogo de confianza, quien lo remitirá al especialista en retina si lo cree conveniente.

4.- ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA LA RP?

El diagnóstico clínico no siempre es fácil, por lo que se recomienda la valoración por una persona especializada en retina. Clínicamente el oftalmólogo encuentra adelgazamiento de los vasos retinianos, atrofia óptica, depósito de pigmento y ocasionalmente, edema de la mácula.

·**Hallazgos del fondo de ojo:** El cuadro clásico de RP consiste en atrofia del nervio óptico, atenuación de los vasos retinianos, punteado fino y difuso en el epitelio pigmentario, migración intraretiniana de pigmento y cúmulos en forma de espículas de hueso que siguen los vasos de la retina, más atrofia del epitelio pigmentario y de la coreocapilar. Todos estos hallazgos se producen en forma secuencial desde etapas tempranas de la enfermedad, con algunas variaciones de acuerdo al tipo de retinitis pigmentosa. En algunas personas se encuentra alterado el vítreo, con descamación de células o desprendimiento de éste.

·**Hallazgos del segmento anterior:** la mayoría presenta cataratas, lo que significa una opacificación del cristalino. Esta interfiere bastante con la visión, pero puede ser operada y reemplazada por un lente intraocular con excelentes resultados. Algunas personas también asocian glaucoma crónico de ángulo abierto.

·**Refracción:** Frecuentemente se encuentra miopía y/o astigmatismo.

5. ¿QUÉ EXÁMENES SERÁN NECESARIOS PARA EL DIAGNÓSTICO?

Electroretinograma (ERG): Mide el potencial eléctrico de la retina como respuesta a un estímulo luminoso de corta duración. Se basa en la capacidad

de respuesta eléctrica de las células retinianas. Estas respuestas se registran en forma de ondas en un papel, de modo que se definen onda A, B y a veces C. El examen mide la actividad de los conos y los bastones.

Prueba de Adaptación a la oscuridad. Mide el umbral de la sensibilidad de la retina a una pequeña mancha luminosa en condiciones de oscuridad. Se basa en la capacidad de recuperación rápida de los conos después de una exposición a luz intensa y la lenta adaptación de los bastones a luz intensa; ambos, en condiciones de adaptación a la oscuridad. Se obtiene una curva bimodal que mide primero la sensibilidad de los conos y a los nueve minutos comienza a observarse la actividad de los bastones. Cualquier lesión de la retina que comprometa los bastones, puede causar ceguera nocturna, lo que puede ser cuantificado por esta prueba. En Colombia aún no es común la realización de este examen.

Electrooculograma (EOG): Es una prueba que evalúa el funcionamiento del Epitelio Pigmentario de la Retina (EPR) y mide un potencial eléctrico “estable” que existe entre la porción anterior y posterior del ojo. La relación entre la máxima amplitud en condiciones de luz y la mínima en condiciones de oscuridad, constituye el índice de Arden, cuyo valor varía entre 1.8 y 2.0. Aquellos valores por debajo de 1.5 son definitivamente anormales, e indicarán un daño a nivel del epitelio pigmentario.

·Prueba de Visión de color: Al afectarse los conos por el proceso degenerativo de la retina, se produce alteración en la visión de color, lo que puede detectarse con pruebas específicas como las de Ishihara, láminas pseudoiso-cromáticas, Fatnsworth 15 y 100 y el anomaloscopio de Nagel. En retinitis pigmentosa la tritanomalía (eje azul-amarillo) es el defecto más frecuentemente encontrado.

·Campimetría: Estudia el segundo síntoma más importante en RP, la reducción concéntrica y progresiva del campo visual. Esta tiende a ser simétrica en ambos ojos, aunque los cambios en el campo visual están directamente relacionados con el estado de la enfermedad. Puede encontrarse constricción concéntrica, depresión del campo superior, daño parcial de medio campo y agrandamiento de la mancha ciega.

·Fotos a color del Fondo de Ojo y Angiografía Fluo-resleínica: Ambas documentan las variaciones del aspecto de fondo de ojo en las diferentes etapas de la enfermedad. Las fotos a color son sumamente importantes para determinar la evolución y progresión en cada caso. La angiografía detecta

escape del medio de contraste, presencia de membrana epirretinianas, edema macular y atrofia coriocapilar.

6.- ¿QUÉ DEBO HACER SI TENGO UN FAMILIAR CON RP?

Debe buscar una valoración oftalmológica por un médico especializado en retina. Adicionalmente, debe ser remitido a un genetista que organice el estudio ocular y genético familiar que se debe seguir.

7.- ¿TODAS LAS RP SON IGUALES?

No. La Retinitis Pigmentosa tiene diferentes clasificaciones, según la Edad de aparición, el Comportamiento electroretinográfico, el Tipo de compromiso retiniano y el comportamiento hereditario.

8.- ¿LA RP PUEDE CAUSAR CEGUERA?

Para la mayoría de la gente, la palabra ceguera significa pérdida total de la visión. Algunas personas con RP pueden llegar a tener severa pérdida visual o visión subnormal y aunque mantienen algún resto visual, incluso en edades avanzadas, pueden ser catalogados como "legalmente ciegos". El término "*ceguera legal*" se aplica a las personas cuya agudeza visual en el mejor ojo es de 20/200 o más, o tienen un campo visual con un diámetro de 20 grados o menos.

9.- ¿SE ASOCIA LA RP CON OTRAS ENFERMEDADES?

La RP puede presentarse sola (aislada) o estar acompañada de otros síntomas y conformar una enfermedad genética específica (sindrómica). La asociación más frecuente es con sordera o hipoacusia y eso se denomina SÍNDROME DE USHER. En otras ocasiones se acompaña de alteraciones endocrinológicas, polidactilia (seis dedos) y otras varias anomalías. Algunos de los síndromes más conocidos son:

a) Síndrome de Bardet-Biedl (Laurence Moon)

En una persona con este síndrome se encuentran varios problemas físicos, de los cuales el más importante es la RP; existe además polidactilia (dedos extras) en manos y/o pies, obesidad, retardo mental y enfermedad renal. No todas las manifestaciones necesariamente deben ocurrir en una misma persona. Esta enfermedad es de herencia autosómica recesiva.

b) Síndrome de Bassen-kornzweig (Abetalipoproteinemia)

RP y problemas neurológicos progresivos son los síntomas de esta enfermedad. Algunos afectados presentan también cambios en la forma de los glóbulos rojos. Este síndrome es de herencia autosómica recesiva.

c) Amaurosis Congénita de Leber

Se caracteriza por una severa pérdida visual desde el nacimiento o la niñez. Es una enfermedad autosómica recesiva. La Amaurosis Congénita de Leber es el equivalente a un RP congénita, lo que es diferente a la llamada Neuropatía óptica de Leber, una entidad distinta también de origen genético.

d) Síndrome de Refsum

Las personas con este síndrome presentan RP, disminución en la audición, problemas neurológicos (neuropatía periférica) y piel seca. Esta es una enfermedad autosómica recesiva.

e) Síndrome de Usher

La combinación de RP y sordera neurosensorial bilateral en una persona, es conocida como Síndrome de Usher. Este síndrome se divide en tres tipos. Tipo I es caracterizado por sordera profunda, problemas de equilibrio y RP típica. El tipo II se caracteriza por sordera moderada y RP típica y, el tipo III por una sordera progresiva y RP. Todos los tipos del Síndrome de Usher son de herencia autosómica recesiva.

10-. OTROS DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES: No son RP, pero se parecen.

- **Degeneración Macular:**

Se divide en dos categorías: la temprana y la tardía. La forma temprana es una degeneración macular hereditaria que incluye síndromes como: Enfermedad de Stargardt, Fundus Flaviculatus y otras distrofias maculares raras.

Enfermedad de Stargardt / Fundus Flaviculatus:

Esta forma de degeneración macular usualmente aparece antes de los 20 años. Es caracterizada por una reducción de la visión central con una preservación de la visión periférica. Los síntomas y progresión del Fundus Flaviculatus son muy similares a la enfermedad de Stargardt, algunos investigadores opinan que estas dos condiciones son la misma. En varias familias afectadas, Stargardt y Fundus Flaviculatus han sido enfermedades autosómicas recesivas, aunque hay familias en las que se ha observado una herencia autosómica dominante.

La Degeneración Macular Senil o tardía, es una alteración que causa disminución de la visión central en personas mayores de 60 años. El primer síntoma es usualmente un sitio blanco en el centro del campo visual o una distorsión de la visión central. No tiene un claro patrón de herencia, pero existe una base genética franca en las familias de afectados. En algunos casos se observa herencia autosómica dominante. Existen algunos reportes

de casos poco usuales en los que se ha observado la presencia de RP, Stargardt y Degeneración Macular Senil en diferentes personas de una misma familia; se cree que sea una manifestación de diferentes mutaciones del mismo gen. Estos estudios, aún están en progreso y todavía no tenemos una clara explicación para ello. De cualquier manera, siempre se debe estar atento a la presencia de alguna de estas otras dos enfermedades en cualquier caso de RP.

- **Retinosquiasis Juvenil ligada a X**

Es caracterizada por baja visión usualmente diagnosticada desde muy temprana edad. En esta enfermedad las capas de la retina y la mácula se encuentran afectadas. Tiene un patrón de herencia recesivo ligado a X y afecta sólo a hombres. En Colombia identificamos una mutación nueva en el gen RS (169delG), como causa de la enfermedad en una extensa familia del Huila, con más de 17 varones afectados, más de 15 mujeres portadoras y tres mujeres afectadas homocigotas para la mutación.

11.- ¿EXISTE ALGÚN MANEJO Y TRATAMIENTO RECOMENDADO EN RP?

Si existen recomendaciones específicas para las personas con RP. Universalmente se han intentado múltiples y variados tratamientos, pero ninguno ha sido exitoso. Tampoco se ha demostrado algo que de verdad disminuya la progresión del proceso. Dadas las características de la enfermedad y su curso progresivo, la RP se ha convertido en un campo de frustración para el oftalmólogo y de desesperanza para el paciente.

A este respecto, se sugiere que la persona con RP sea manejada para mejorar sus condiciones de visión y de vida. La corrección de los defectos refractivos (miopía) por pequeños que sean, son de gran utilidad en cuanto que su corrección podría dar un aumento de visión. El uso de anteojos protectores contra la luz no detiene el progreso de la enfermedad, pero las gafas de sol con filtro ultravioleta sí ayudan a controlar el deslumbramiento que los cambios de luz produce. Por otra parte, aunque no está totalmente demostrado que la luz tenga efectos nocivos, de todos modos se les recomienda no mirar la luz del sol en forma directa.

Desde el punto de vista familiar, debe procurarse un completo conocimiento de la enfermedad, sus características y pronóstico, para que la familia se convierta en un punto de apoyo muy importante para el afectado. Finalmente, el manejo genético del paciente con RP y el conocimiento exacto del patrón hereditario, constituye tal vez la parte más importante, pues la asesoría

genética va a ser el mayor punto de soporte y de prevención de la enfermedad.

Los tratamientos con Vitamina A no han demostrado su efectividad ni sus ventajas y esta medicación en exceso, sí representa un riesgo para la salud. Los tratamientos quirúrgicos ofrecidos en Rusia y Cuba tampoco han probado científicamente su beneficio, por lo que siguen en experimentación. Una persona con RP nunca debe dejarse engañar con el ofrecimiento de “curas milagrosas”, pues con frecuencia se aprovechan de su desesperación.

12.- ¿TODA RP Y SORDERA, NECESARIAMENTE ES UN SÍNDROME DE USHER (USH)?

Ya dijimos que el síndrome de Usher es una enfermedad genética que asocia Retinitis Pigmentosa e Hipoacusia Neurosensorial Congénita, pero no toda asociación de estas dos cosas, conforman siempre un Síndrome de Usher. Algunas personas tienen además problemas del equilibrio y eso clasifica la enfermedad en los tres tipos que ya mencionamos. La enfermedad fue descrita por el Dr. Charles Usher en 1914 y por eso lleva su nombre. Hoy en día se considera como la primera causa de limitación visual-auditiva, o sordo-ceguera como se ha llamado en términos generales. Dado lo anterior, toda persona con diagnóstico confirmado de RP, debe tener una valoración audiológica completa.

13. ¿CUÁLES SON LOS SÍNTOMAS DE RP?

El daño visual es una Retinitis Pigmentosa (RP) típica y el niño o joven presenta disminución de su agudeza visual, puede tener miopía, notará dificultad para ver en la oscuridad (Nictalopía) y progresivamente irá presentando disminución del campo visual. En cualquier caso de RP, la persona puede presentar cataratas y todas las complicaciones propias de ésta.

14. ¿YA SE CONOCEN LOS GENES IMPLICADOS EN LA RP?

Como sabemos, el Genoma es la totalidad del DNA o material genético con que cuenta un individuo; es decir, es el conjunto de instrucciones que nos hacen ser como somos. Esas instrucciones están organizadas en unidades específicas y cada una de ellas se denomina “un gen”. En total, el ser humano tiene cerca de 30.000 genes. Cada gen lleva las instrucciones necesarias para la construcción de una sustancia determinada que se denomina proteína. Las proteínas son los materiales de construcción para la formación de estructuras y órganos como nuestros ojos y oídos.

Cuando ocurre algún cambio (mutación) dentro de las instrucciones que lleva un gen, la proteína no se forma como debiera y por lo tanto no realiza su función de la forma adecuada; en esos casos aparece la enfermedad. De hecho, no es el gen en sí el que causa la enfermedad, sino un cambio o mutación en las instrucciones que lleva.

En el caso de la RP se han encontrados varios genes causantes y se han observado diferentes patrones de herencia (ver tabla 1).

Evaluación auditiva en RP:

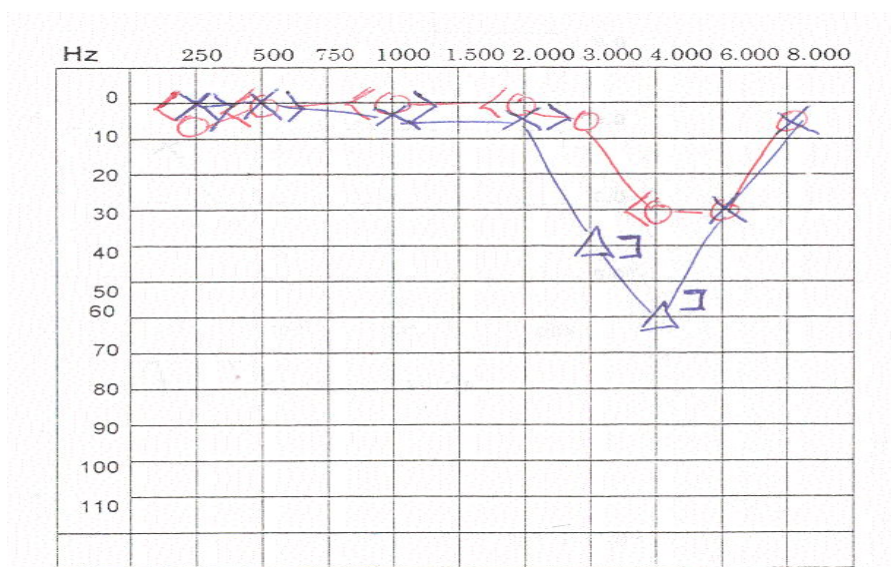


Figura 5. Audiometría con pérdida de frecuencias altas, observada en algunos casos de RP.

Como se puede observar en la tabla, existe un gran número de genes involucrados en la Retinitis Pigmentosa y algunos de ellos originan diferentes tipos de RP. Es importante considerar que la mayoría de los genes allí mencionados presentan diferentes mutaciones que van a dar como resultado una expresión (fenotipo) diferente, según dónde haya sido el daño del gen.

Esto explica el hecho de que no todas las Retinitis Pigmentosas son iguales y por lo tanto, es necesario adelantar estudios que hagan una correlación fenotipo-genotipo (clínico-genética) que compare el tipo de mutación que una persona presenta y la clase de manifestaciones clínicas que expresa.

Tabla 2. GENES INVOLUCRADOS EN LA RP Y SU UBICACIÓN DENTRO DEL GENOMA

TIPO DE RP	PATRON DE HERENCIA	LOCALIZ. GENOMICA	GEN	PROTEINA PRODUCIDA
RP1	RP Autosómica dominante	8q11-q13	RP1	
RP2	RP Autosómica Dominante con sordera neurosensorial	9q34-qter	RP2	
RP3	RP Ligada a X	Xp21.1	RP3	
RP4	RP Aut. Dominante y RP Aut. Recesiva	3q21-q24	Rodopsina	Rodopsina
RP5	RP Autosómica Dominante y RP Autosómica Recesiva	3q	RP5	
RP6	RP Ligada a X	Xp21.3-p21.2	RP6	
RP7	RP Aut. Dominante y RP Digénica con ROM1	6p21.2-cen	Periferina	Periferina
RP9	RP Autosómica Dominante	7p13-p15	RP9	
RP10	RP Autosómica Dominante	7q31.3	RP10	
RP11	RP Autosómica Dominante	19q13.4	RP11	
RP12	RP Autosómica Recesiva	1q31-q32.1	RP12	
RP13	RP Autosómica Dominante	17p13.3	RP13	
RP14	RP Autosómica Recesiva	6p21.3	RP14	
RP15	RP Ligado a X	Xp22.13-p22.11	RP15	
RP16	RP Autosómica Recesiva	14	RP16	
RP17	RP Autosómica Dominante	17q22	RP17	
RP18	RP Autosómica Dominante	1q13-q23	RP18	
RP19	RP Autosómica Recesiva	1p21-p13	RP19	
RP20	RP Autosómica Recesiva	1p31	RP20	
RP21	RP Autosómica Dominante con sordera Neurosensorial	9q34-qter	RP21	
RP22	RP Autosómica Recesiva	16p12.1-p12.3	RP22	
RP27	RP Autosómica Dominante	14q11.2	NRL	NRL

15. ¿CUÁL DE LOS GENES IMPLICADOS ES EL MÁS COMUN?

En resumen, son tres: Rodopsina, Periferina y NRL. Debemos recordar que la RP tiene varios patrones de herencia, de los cuales el más frecuente es el autosómico recesivo; sin embargo, para el patrón autosómico dominante el más común es el gen de la **RODOPSINA** (llamado así porque la proteína que produce tiene el mismo nombre). En 1986, el Dr Jeremy Nathans localizó el gen en el brazo largo del cromosoma 3 y definió que el gen está constituido por 5 exones. El primer reporte de una mutación en el año de 1990 se encontró en el exón 1, (consistente en una sustitución de una prolina por histidina). Desde entonces se han descrito más de 100 mutaciones de Rodopsina, de las cuales, más de 45 corresponden a la forma Autosómica Dominante. Otros reportes han descrito otras mutaciones del mismo gen, en casos de RP heredada en forma Autosómica recesiva.

El segundo gen más fuertemente relacionado con la RP de tipo autosómico Dominante, es el denominado **PERIFERINA**, que codifica para otras proteínas propias de la retina. Este gen fue localizado en el brazo corto del cromosoma 6 y se ha visto que la proteína RDS es exclusiva de las células fotorreceptoras de la retina, que funciona como una molécula de adhesión (pegamento) involucrada en la estabilización y apilación de los discos retinianos.

En 1999 se encontró otro gen en el brazo largo del cromosoma 14, que fue llamado **NRL**. Se describió una extensa familia de afectados y se observó una mutación en ese gen que sólo estaba presente en individuos afectados y ausente en los sanos. La proteína NRL es un factor de transcripción de DNA, que interactúa con otra proteína llamada CRX, para promover la transcripción del gen Rodopsina y otros genes de la retina.

16. ¿HAY MODO DE IDENTIFICAR LOS PORTADORES SANOS DE UN GEN?

En la herencia autosómica recesiva y en la recesiva ligada a X, es posible detectar los portadores mediante estudios moleculares de los genes específicos. Los estudios clínicos de los ojos, hasta ahora no han permitido detectarlos. Otra cosa muy distinta ocurre en la herencia autosómica dominante, dado que allí no existen portadores, sino afectados o no-afectados; es decir, que teóricamente no existen los portadores sanos de un gen de RP. Sin embargo, hubo un reporte del caso de una familia en la que se detectaron algunas personas sanas que tenían una mutación en ese gen. Nunca se pudo determinar porqué no llegaron a manifestar seriamente la enfermedad, pero

ese hecho nos alerta a practicar siempre los estudios de genética molecular en todas las familias donde haya alguien con RP.

GUIA ANTICIPATORIA EN EL ENFOQUE DEL ESTUDIO DE LA RP

Indicaciones generales para el estudio de una persona con Retinitis Pigmentosa, en quienes deben realizarse las siguientes valoraciones:

- 1- Oftalmológica y Optométrica
- 2- Audiológica
- 3- Genética, personal y familiar - Asesoría Genética
- 4- Interconsulta con otras especialidades médicas, si es necesario
- 5- Valoración psicológica, personal y familiar

1. EVALUACIÓN GENERAL:

Es muy importante hacer una excelente historia clínica, en la que se busquen los **Antecedentes familiares**. Es importante saber si hay parentesco entre los padres, si hay otros familiares afectados, a qué edad aparecieron los síntomas, ver si hay otros limitados auditivos o visuales en la familia. Otra cosa importante son los **Antecedentes personales**. Se debe preguntar qué pasó durante el embarazo y en el parto. Si hubo enfermedades virales durante el embarazo se debe ordenar examen de títulos de anticuerpos contra Toxoplasma, Rubéola, Herpes, Citomegalovirus y SIDA y preguntar si se los hicieron al bebe. Es valiosa la información de si hubo o no prematuridad, ictericia al nacimiento, falta de oxígeno y demás problemas perinatales.

2. EVALUACIÓN OFTALMOLÓGICA:

(Quite negrillas en el texto que sigue:)

El Examen debe incluir el globo ocular y sus anexos. Evaluar la Agudeza Visual para determinar si hay defectos refractivos asociados. Se debe evaluar si hay una desviación latente de un ojo (foria), una desviación manifiesta o estrabismo franco (tropia). También se evalúan alteraciones en los movimientos de los ojos, alteraciones de las pupilas oculares, examinar si hay una correcta visión de profundidad (*estereopsís*), para descartar ambliopía. No sobra practicar Pruebas de Colores para detectar posibles defectos. Es clave tomar la presión ocular y valorar los párpados, conjuntiva, córnea e iris. Es preciso examinar el cristalino con lámpara de hendidura y evaluar el fondo del ojo, para ver el vítreo y la retina, con lo que se detalla el nervio óptico y su

excavación. Según lo encontrado, el oftalmólogo determinará si se necesitan exámenes especiales.

3. EVALUACIÓN AUDITIVA Y VESTIBULAR:

Lo primero es determinar si la persona oye bien o no. En caso de detectarse una hipoacusia neurosensorial, debe definirse si es bilateral o unilateral; si es simétrica o asimétrica; el grado de esta y en lo posible llegar hasta la causa básica del problema.

Esta valoración debe tener varios componentes. En primer lugar, examen por un médico Otorrinolaringólogo (ORL), que evalúe el estado del canal auditivo y demás aspectos del examen general de oídos, nariz y garganta. Una evaluación audiológica completa, que incluya examen de Audiometría tonal por vía ósea y aérea, Impedanciometría y logaudiometría. Finalmente, se debe determinar si existen o no alteraciones del equilibrio y para ello es importante una valoración del sistema vestibular.

4. VALORACIÓN GENÉTICA PERSONAL Y FAMILIAR

Toda persona con RP debe ser remitida a una consulta con el médico genetista. Se trata en primer lugar de evaluar al individuo y ayudar a definir el diagnóstico mediante un estudio que cuente con la participación de varias especialidades, estudiar el pronóstico y la posible evolución de la enfermedad. Una vez completado el análisis familiar, es posible calcular riesgos genéticos, realizar asesoría genética y participar del manejo psicológico, educativo y de rehabilitación del individuo afectado y sus familiares.

El médico genetista determinará en cada caso qué otras personas de la familia deben ser valoradas, y conjuntamente con el oftalmólogo decidir los exámenes adicionales que se requieren. El genetista también definirá en qué casos se requieren pruebas metabólicas genéticas, examen de cariotipo u otra valoración especial. En la consulta de genética también se decidirá si hay necesidad de tomar muestras de sangre a toda la familia para los estudios moleculares.

5.- INTERCONSULTA CON OTROS ESPECIALISTAS:

Una vez completada esa valoración conjunta entre Oftalmólogo y Genetista, se podrá decidir a qué otros especialistas se debe remitir el caso. Podrán ser necesarias valoraciones de endocrinólogos, cardiólogos, neurólogos, psiquiatras o psicólogos y otros, según cada caso en particular. Una vez que se tengan estos conceptos, el genetista ayudará a definir el diagnóstico y el manejo a seguir. Lo ideal es que el médico genetista organice toda la

información y realice un análisis global del caso, recopilando todos los exámenes y evaluaciones practicadas.

6.- VALORACIÓN PSIQUIÁTRICA O PSICOLÓGICA:

Debe hacerse un cuidadoso estudio de las condiciones personales de cada afectado, el impacto de su limitación, la manera como maneja su problemática y, su adaptación familiar, social y laboral. La valoración podrá ser variable, según lo determine el equipo multidisciplinario que estudia y maneja al paciente. Antes de iniciar algún tipo de terapia deben realizarse varias entrevistas personales, de modo que se exploren estos temas. Los aspectos familiares serán considerados también, lo que requiere varias visitas al hogar y entrevistas con padres y hermanos. Es muy útil considerar un adecuado estudio social de todo el núcleo familiar, dado que la situación familiar no siempre es fácil y debe tenerse especial cuidado en no lastimar sentimientos de auto-estima del afectado, o de no lesionar las pocas buenas relaciones y aceptabilidad que exista al interior de familia.

INVESTIGACIÓN GENÉTICA DE RETINITIS PIGMENTOSA

Se evaluarán 100 individuos afectados con Retinitis Pigmentosa. El proceso que se llevará a cabo para realizar este proyecto consiste en seleccionar los pacientes, realizar una evaluación genética y oftalmológica completa, realizar los estudios moleculares y por último analizar los resultados.

-Selección de Personas Afectadas

Se elaborará una base de datos especial para este proyecto, en donde se incluirá la información necesaria referente a la historia clínica, antecedentes, datos genéticos, y exámenes solicitados.

-Evaluación Genética y Oftalmológica

Evaluación Oftalmológica

A las personas seleccionadas, se les realizará un examen externo del globo ocular y sus anexos. Según los hallazgos iniciales, se recurrirá o no a exámenes especiales como el electroretinograma (ERG) para el estudio de la función de los conos y los bastones. Un examen de campimetría o medición del campo visual (examen que mide la visión central y periférica de un individuo). Las fotos a color y Angiografía fluoresceínica proporcionan una documentación de las valoraciones de fondo de ojo en las diferentes etapas de la enfermedad.

Evaluación Genética

El médico genetista realizará una evaluación clínica y genética general. Se llenará un formato de historia clínica. Se aplicará un completo interrogatorio donde se tomarán los datos correspondientes a la historia familiar y personal. Se realizará un examen físico haciendo énfasis en los aspectos que puedan tener relevancia genética. Cada individuo será debidamente informado del diagnóstico y para ingresar al estudio firmará su respectivo consentimiento.

-Estudios Moleculares

Previa aceptación y firma del consentimiento informado se tomará la muestra de sangre para extracción de DNA. Enseguida, se realizarán las PCRs para los 5 exones del gen Rodopsina, 1 exón del gen Periferina y los 2 exones del gen NRL. Se procederá a los análisis de SSCP para los tres genes en estudio. Las muestras que presenten patrones diferentes de migración en el SSCP, serán secuenciadas para determinar si el cambio detectado corresponde a un polimorfismo o a una mutación y si éste es el caso, determinar la naturaleza de la misma.

Al término del estudio, los médicos genetistas entregarán un informe escrito con los resultados obtenidos y se ofrecerá una asesoría genética final gratuita.