

Aspectos genético-sociales de la retinosis pigmentaria

Social-genetic aspects of the pigmentary retinosis

Dra. Elisa Idalmi Dyce Gordon¹

I Especialista de II Grado en Genética Clínica. MsC. en Trabajo Social. Profesor auxiliar. Centro Provincial de Genética. Camagüey, Cuba. dgelisa@finlay.cmw.sld.cu

RESUMEN

Fundamento: la Retinosis pigmentaria es una enfermedad de origen genético a la que se le asocian múltiples problemas sociales relacionados con su origen. **Objetivo:** describir ciertos aspectos genético-sociales de la retinosis pigmentaria importantes para su manejo y prevención. **Método:** se realizó un estudio descriptivo transversal en el Centro de Retinosis Pigmentaria de Camagüey, desde octubre de 1999 hasta julio de 2008, con doscientos nueve pacientes afectados por esta enfermedad. Los datos se extrajeron de las historias clínicas de genética, los cuales fueron vertidos en un modelo de recolección y luego procesados estadísticamente por medio de técnicas descriptivas. **Resultados:** de las doscientos nueve familias, ciento trece casos índices eran del sexo femenino y noventa y seis del masculino. Se halló consanguinidad en cincuenta y tres familias con herencia definida. El grado de parentesco más frecuente fue el de primos hermanos. Hubo una fuerte asociación estadística entre la consanguinidad y la herencia autosómica recesiva, que fue a su vez el modo de herencia más frecuente. Hubo un mayor número de mujeres estudiadas y pesquisadas que de hombres. Las formas sindrómicas de la enfermedad se presentaron en dieciséis familias (7,65%). El síndrome Usher resultó ser el más frecuente. **Conclusiones:** la naturaleza hereditaria, la presencia de consanguinidad, y las formas sindrómicas de la enfermedad son importantes aspectos genético-sociales relacionados con la retinosis pigmentaria, por lo que el estudio de los mismos debe profundizarse con vistas a la prevención y manejo de la enfermedad.

DeCS: RETINITIS PIGMENTOSA; CONSANGUINIDAD; GENÉTICA

ABSTRACT

Background: Pigmentary retinosis is a disease of genetic origin to which is associated multiple social problems related with its origin. **Objective:** to describe certain important social-genetic aspects of the pigmentary retinosis for their management and prevention. **Method:** a cross-sectional descriptive study at the Pigmentary Retinosis Center of Camagüey was performed, from October 1999 to July 2008, with 209 patients affected by this disease. Data were extracted of the genetics' clinical histories, which were poured in a summary model and then statistically processed by means of descriptive techniques. **Results:** of the 209 families, one-hundred thirteen index cases were of the female sex and ninety-six of the masculine one. Consanguinity in fifty-three families with defined inheritance was found. The most frequent family relationship was that of first cousins. There was a strong statistical association among consanguinity and recessive autosomal inheritance that was in turn the most frequent way of inheritance. There was a bigger number of studied and investigated women than men. Syndromic forms of the disease were presented in sixteen families (7, 65%). The Usher's syndrome turned out to be the most frequent one. **Conclusions:** the hereditary nature, the presence of consanguinity and the syndromic forms of the disease are important social-genetic aspects related with pigmentary retinosis, for what its study should be deepened with a view to the prevention and management of the disease.

DeSC: RETINITIS PIGMENTOSA; CONSANGUINITY; GENETICS

INTRODUCCIÓN

La Retinosis pigmentaria (RP) es una enfermedad crónica, correspondiente a las distrofias retinianas, de curso lento y progresivo, que afecta primaria y difusamente la función de los foto-receptores (conos y bastones) y el epitelio pigmentario; y conduce a la discapacidad visual parcial o total. Sus principales manifestaciones clínicas son la mala visión nocturna, los trastornos visuales ante los cambios de iluminación, así como el tropiezo con los objetos y la fotofobia.¹

Tiene una prevalencia mundial de uno por cada 3000-5000 habitantes, con más de un millón de personas afectadas.^{2, 3} Su prevalencia en Cuba aumenta desde el inicio del Programa Nacional de Atención a esta enfermedad, estimándose tasas por 10000 habitantes de 1,4 en 1990 hasta 4,1 en el 2003 según se informó en el primer Taller Nacional de RP "Orfilio Peláez in memoriam", debidas al mejoramiento del trabajo de pesquisa.⁴

Esta enfermedad es genéticamente heterogénea y compleja. Según Peláez¹ en 1858 Von Graefe demostró su naturaleza hereditaria; ya se han descrito diferentes modos de herencia.

Hasta el momento no existe para la RP un tratamiento curativo, por lo que su diagnóstico precoz y el cuidado de las personas afectadas, su prevención a través del asesoramiento genético (AG) y la pesquisa organizada de las personas con riesgo de padecer la enfermedad son aspectos relevantes.

Las manifestaciones clínicas, los aspectos epidemiológicos, tipos de tratamiento y las características hereditarias de esta enfermedad se han estudiado con énfasis. Según Andreasson⁵ en 1990 Thaddeus Dryja identificó el primer gen responsable de la enfermedad en una familia con retinosis pigmentaria con herencia autosómica dominante en Escandinavia, lo cual abrió el camino a posteriores estudios moleculares. En los últimos años, asociado a los avances tecnológicos existe un notable incremento de los estudios moleculares relacionados con la RP y se descubren nuevos genes o mutaciones involucradas. Con menor frecuencia se estudian los aspectos sociales, a pesar de ser también muy importantes.^{5, 6}

Teniendo en cuenta la naturaleza hereditaria de la enfermedad, así como las desventajas biológica, psicosocial y en ocasiones intelectual que presentan estas personas debido a su discapacidad visual, que repercuten sobre ellos, sus familias y la sociedad, surge la motivación para realizar este trabajo, el cual tiene como objetivo describir algunos aspectos genético-sociales de la RP que pueden permitir su prevención, diagnóstico precoz de la enfermedad y otras anomalías asociadas a través del AG, y lograr a largo plazo disminuir la prevalencia de la enfermedad, así como atenuar el grado de discapacidad visual de las personas afectadas.

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo transversal con pacientes de ambos sexos, afectados por la RP y atendidos en el Centro Provincial de RP desde Octubre de 1991 hasta Julio de 2008, con el objetivo de describir aspectos genético-sociales (aspectos genéticos con repercusión social) de la Retinosis Pigmentaria, relacionados con la herencia, el comportamiento social de las personas según su sexo y la presencia de otras anomalías asociadas a la enfermedad, de gran importancia para su prevención, diagnóstico precoz y tratamiento oportuno.

Los pacientes estudiados fueron 209 probandos o casos índices (persona que motiva el estudio familiar) con sus respectivas familias, que constituyeron el universo de estudio. Todos con historias clínicas completas, incluyendo los estudios familiares.

De las historias clínicas fueron extraídos los siguientes datos : sexo del probando, modo de herencia de la enfermedad, consanguinidad entre los padres y grado de la misma, formas sindrómicas, familiares con riesgo de padecer la enfermedad, familiares estudiados y pesquisados clasificados por sexo, los cuales fueron vertidos en un modelo de recolección de datos y luego procesados estadísticamente por medio de técnicas descriptivas, hallándose distribuciones de frecuencias absolutas y relativas, y probabilidad estadística. Los resultados se presentaron en forma de tablas y gráficos.

RESULTADOS

De las 209 familias, 85 (40,65%) no tuvieron un patrón hereditario definido. Entre las formas hereditarias de la enfermedad, la herencia autosómica recesiva (AR) fue la más frecuente. (Tabla 1)

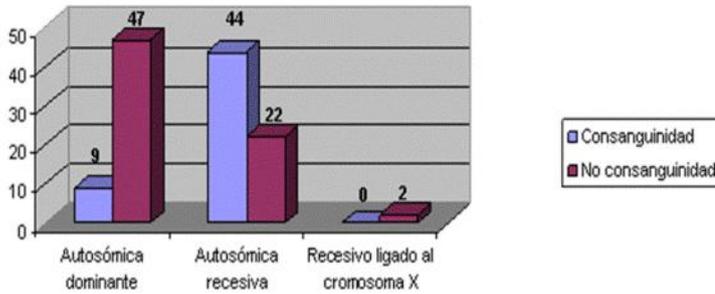
Tabla 1. Distribución de los casos según modos de herencia.

Modos de herencia	No.	%
Autosómica dominante	56	26,80
Autosómica recesiva	66	31,60
Recesiva ligada al sexo	2	0,95
Total	124	59,35
Herencia no definida		
Simple	74	35,40
Múltiple	9	4,30
Desconocida	2	0,95
Total	85	40,65
TOTAL GENERAL	209	100,00

Fuente: historias clínicas

Se halló consanguinidad entre los padres de las personas afectadas en 53 familias con herencia bien definida (42,74%) asociada estadísticamente a la herencia AR ($p=0.0922$). (Gráfico 1)

Gráfico 1. Relación entre los modos de herencia y la consanguinidad.

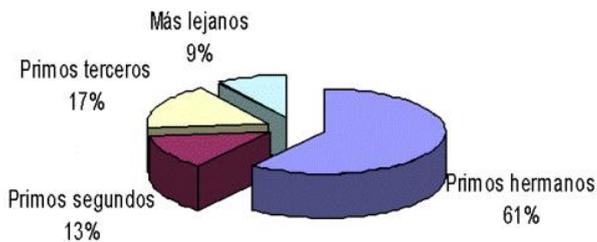


Fuente: historias clínicas

p=0.0922

Existió mayor predominio en el grado de consanguinidad de primos hermanos (N=32; 60,37%). (Gráfico 2)

Gráfico 2. Grados de parentesco



Fuente: historias clínicas

Fueron sometidos al examen oftalmológico un total de 466 familiares de los probandos con riesgo de padecer la enfermedad (la mayoría asintomáticos o con muy leves síntomas). De ellos fueron pesquisados 329 casos nuevos correspondiéndose con el 70.6% del total de casos estudiados. Hubo un mayor número de mujeres estudiadas y pesquisadas que de hombres, a pesar de que entre las personas con riesgo hubo un ligero aumento del sexo masculino. (Tabla 2)

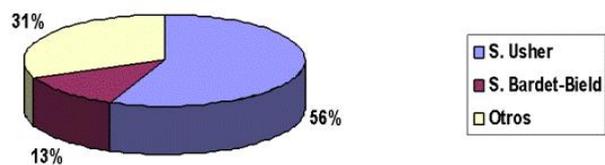
Tabla 2. Resultados de la pesquisa

Familiares con riesgo	No.	%
Femeninos	461	49,04
Masculinos	479	50,96
Total	940	100
Familiares estudiados		
Femeninos	252	54,07
masculinos	214	45,93
Total	466	100
Familiares pesquisados		
femeninos	199	60,48
masculinos	130	39,52
Total	329	100

Fuente: historias clínicas

Las formas sindrómicas de la enfermedad se presentaron en 16 familias (7.65%) donde el síndrome Usher fue el mas frecuente. (Gráfico 3)

Gráfico 3. Formas sindrómicas de la enfermedad



Fuente: historias clínicas

DISCUSIÓN

Es un logro del Programa Nacional de atención a la RP el diagnóstico precoz de la enfermedad en personas aún asintomáticas o con muy leves manifestaciones clínicas a través de la pesquisa organizada. A todas estas personas desde los primeros estadios de la enfermedad, se les asesora, se les pone tratamiento adecuado y rápido, lo que garantiza evitar el progreso de la misma, y por tanto, la discapacidad.

Existe mayor número de mujeres que acuden por primera vez a la consulta, aunque se ha constatado mayor proporción de hombres afectados,⁷ así como el hecho de que existe mayor número de familiares masculinos que femeninos con riesgo, las mujeres han sido mayormente estudiadas y por lo tanto pesquisadas que los hombres, resulta interesante a pesar de no ser esta relación estadísticamente significativa.

La menor cantidad de hombres estudiados y pesquisados pudiera deberse a que algunos hombres no recibieron una adecuada información por parte de sus familiares. Muchos de estos afectados tienen modos de herencia dominantes que generalmente dan lugar a formas clínicas más leves, en ocasiones con debut tardío. Además, la penetrancia del gen en este modo de herencia hallado en la provincia es de 87%,⁷ por lo que es posible que muchos de los hombres que tienen el gen afectado no lo expresen o lo expresen de forma tal que apenas se den cuenta, por lo que no se estudian. Puede tener relación en parte con los roles de género o comportamiento diferente que desempeñan los hombres y las mujeres, según lo determina la sociedad en la que viven. Desde el nacimiento y a lo largo de sus vidas a las personas se les enseña por medio de mensajes a comportarse según lo que espera de ellos la sociedad. De esta forma al sexo femenino se le relaciona siempre con la sencillez, la humildad, la delicadeza, la maternidad, la protección de su esposo e hijos, y por lo tanto, esta educación ha hecho a las mujeres más sensibles, más dóciles y más receptivas. Esto justifica que ante la enfermedad o la posibilidad de la misma busquen ayuda profesional tanto para ellas como para sus familiares, más rápido que los hombres.

En esta enfermedad genéticamente heterogénea, se reportan los modos de herencia monogénicos, autosómico dominante y autosómico recesivo, así como el recesivo ligado al cromosoma X, donde la herencia autosómica recesiva es la más frecuente, lo cual coincide con nuestros resultados. También se describen casos con herencia mitocondrial, herencia digénica, e incluso la herencia ligada al cromosoma Y.^{7,8} No obstante, aún permanece un considerable porcentaje de casos a los que no se les ha podido demostrar su origen genético.^{9,10}

El carácter hereditario de la RP, desde el punto de vista social tiene serias repercusiones, ya que generalmente afecta a varios miembros de la familia, grupo social con características especiales determinadas por las relaciones de afecto y cariño. Al afectar a

varios miembros de una misma familia, como sucede en la herencia autosómica dominante, las personas sufren por sus familiares afectados, pero también temen afectarse y quedar ciegos. En ocasiones la enfermedad predispone más a un sexo que al otro como en la forma recesiva ligada al cromosoma X. En este modo de herencia las personas mayormente afectadas son las del sexo masculino, pero las trasmisoras del gen mutante son las madres portadoras, generalmente sanas, aunque pueden presentar manifestaciones clínicas de la enfermedad.¹¹⁻² El sentimiento de culpa acompaña a los padres portadores que tienen hijos enfermos en la herencia autosómica recesiva, fundamentalmente cuando hay consanguinidad y en general tienen temor a tener descendencia, tanto que muchos renuncian a ella. La interpretación cultural de estos fenómenos biológicos contribuye a estigmatizar socialmente a las personas afectadas y sus familias, provocando diferentes conflictos psicológicos en las mismas.

Según Peláez¹ desde que Liebreich en 1861 enfatizó en la consanguinidad, se le atribuyó a esta enfermedad gran importancia desde el punto de vista médico, genético y social. La misma constituye un factor de riesgo genético y social importante; debido en el primer caso al riesgo por encima de la media de tener descendientes homocigóticos para algún gen recesivo deletéreo y en el segundo caso debido al incremento de las enfermedades genéticas. El riesgo genético es proporcional a la proximidad del grado de parentesco de los padres implicados, lo que justifica que el grado de parentesco principalmente encontrado en el presente estudio fuera el de primos hermanos. Históricamente la familia evoluciona, y el hombre perfecciona las relaciones humanas, se promueven los matrimonios entre personas no emparentadas y se eliminan entre parientes, fundamentalmente los cercanos, familia rechazada por las sociedades civilizadas debido al riesgo de ocurrencia de enfermedades hereditarias.

La RP generalmente se presenta de forma aislada y afecta sólo el globo ocular, pero puede formar parte de síndromes genéticos. En Cuba el 9, 19% de los casos de RP incluyen un síndrome genético;¹³ entre ellos los síndromes de Usher y de Bardet-Biedl constituyen las formas sindrómicas de la RP más frecuentes;^{2, 4} en la presente investigación predominó el Síndrome de Usher. Este síndrome provoca limitación visual y auditiva debido a la hipoacusia neurosensorial asociada a la RP,¹⁴⁻⁶ lo que hace a las personas afectadas doblemente discapacitadas. El retraso mental ligero o moderado, RP, obesidad, polidactilia e hipogenitalismo, caracterizan el síndrome Bardet-Biedl, que conduce además de los problemas visuales a múltiples complicaciones secundarias al fallo renal y disfunción endocrina.¹⁷ La RP también puede asociarse a defectos de la conducción cardíaca como en el síndrome de Kearns-Sayre y al síndrome de Refsum que además de los problemas visuales presenta por ataxia, debilidad, neuropatía periférica y anomalías cerebelares;¹⁸⁻⁹ este último síndrome no se detectó en los pacientes de estudio. En ocasiones la RP se asocia a alteraciones esqueléticas. En todos los casos

aumenta la discapacidad y por tanto las implicaciones sociales; por lo que el diagnóstico precoz de las formas sindrómicas de la enfermedad es muy importante, ya que éstas pueden aumentar la discapacidad de la persona afectada.

CONCLUSIONES

En las familias con RP hay importantes aspectos genéticos con repercusión social. El carácter hereditario de la enfermedad, los matrimonios entre personas emparentadas, la conducta diferenciada en cuanto al sexo y las formas asociadas de la enfermedad, se representaron con mayor predominio en la investigación, esta debe profundizarse con vistas a la prevención de la enfermedad así como a su manejo.

RECOMENDACIONES

Debe incrementarse la labor educativa con las personas afectadas por la RP, sus familiares y población en general, con el fin de evitar los matrimonios entre parientes, fundamentalmente entre primos hermanos. Debe también tenerse en cuenta la importancia de los roles de género, precisar si realmente juegan un papel, y de ser así, profundizar en su estudio y tratar de incorporar una perspectiva de género en la educación de estas personas.

El examen físico general debe practicarse en todo paciente con RP con el fin de diagnosticar precozmente las formas sindrómicas de la enfermedad, y así poner tratamiento oportuno y adecuado que contribuya a disminuir las limitaciones e integrar al individuo afectado cada vez más a la sociedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Peláez O. Retinosis pigmentaria: Definición. Descripción histórica. En: Peláez O. Retinosis pigmentaria: Experiencia cubana. La Habana: Editorial científico-técnica, 1997.p. 25-30.
2. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. Lancet 2006; 368 (9549) : 1795-1809
3. El-Aziz MM, El-Ashry MF, Chan W M, Chong KL, Barragán I, Antiolo, G et al. A novel genetic study of Chinese families with autosomal recessive retinitis pigmentosa. Annals Of Human Genetics 2007; 71(3): 281-94

4. Colectivo de autores. Retinosis Pigmentaria y sordera en Cuba. Avances Médicos de Cuba. 2003; (34): 4-7.
5. Andréasson S. Developments in molecular genetics and electrophysiology in inherited retinal disorders. Acta Ophthalmol. Scand 2006; 84: 161-8
6. Daiger SP, Bowne SJ, Sullivan LS. Perspective on genes and mutations causing retinitis pigmentosa. Archives Of Ophthalmology 2007; 125 (2): 151-8
7. Dyce E, Mapolón Y, Dyce B. Herencia de la retinosis pigmentaria en la provincia de Camagüey. Rev Cubana Oftalmol 1999; 12(1): 58-62.
8. Wang DY, Chan WM, Tam PO, Baum L, Lam DS, Chong KK, et al. Gene mutations in retinitis pigmentosa and their clinical implications. Clin Chim Acta. 2005; 351(1-2):5-16.
9. Rubio T, Verdecia M. Las enfermedades mitocondriales: un reto para las Ciencias Médicas. MEDISAN 2004; 8(1):43-50
10. Lantigua A. Transmisión de simples mutaciones. En: Introducción a la Genética Médica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004.p.101-17.
11. Dyce E, Mapolón Y, Dyce B. Manifestaciones clínicas de la retinosis pigmentaria recesiva ligada al sexo en una portadora. Rev Cubana Oftalmol 2001;14(1): 38-41
12. Rangel R, Taboada N, Lima C, Membrides G. Lyonización desfavorable. A propósito de una familia con retinosis pigmentaria. Rev Cubana Oftalmol. 2005; 8(1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/oft/vol18_1_05/oft04105.htm
13. Sarmiento JA. Algunas variaciones epidemiológicas de la retinosis pigmentaria en Cuba. En: Peláez O. Retinosis Pigmentaria. Experiencia cubana. La Habana: Editorial científico-técnica; 1997: 35-47.
14. Dyce B, Mejías J, Copello M, Hernández R, Horrach I. Aspectos genéticos y clínicos del síndrome de Usher. Rev Cubana Oftalmol 2000;13(2):79-83
15. Dyce E, Mapolón Y, Palma M, Santana J. Características clínicas y genéticas del síndrome Usher. AMC. 2000; 4 (4).
16. Najera C, Beneyto M, Millan JM. Usher syndrome: an example of genetic heterogeneity. Med Clin (Barc). 2005; 125(11):423-7.
17. Dollfus H, Verloes A, Bonneau D, Cossee M, Perrin-Schmitt F, Brandt C, et al. Update on Bardet-Biedl síndrome. J Fr Ophtalmol. 2005; 28(1):106-12.
18. Chawla S, Coku J, Forbes T, Kannan S. Kearns-Sayre syndrome presenting as complete heart block. Pediatr Cardiol. 2008; 29(3):659-62.
19. Finsterer J, Regelsberger G, Voigtlander T. Refsum disease due to the splice-site mutation c.135-2A>G before exon 3 of the PHYH gene, diagnosed eight years after detection of retinitis pigmentosa. Journal Of The Neurological Sciences. 2008; 266 (1-2): 182-186

Recibido: 13 de febrero de 2008

Aprobado: 6 de febrero de 2009

Dra. Elisa Idalmi Dyce Gordon. Email: dgelisa@finlay.cmw.sld.cu