

ARTÍCULO ORIGINAL

Heterogeneidad clínica y genética en pacientes con retinosis pigmentaria en Pinar del Río. Importancia del asesoramiento genético

Clinical and genetic heterogeneity in retinitis pigmentosa patients in Pinar del Río. Importance of genetic counselling

Nercy Rodriguez Garcia¹, José Carlos Moreno Domínguez², Felipe Acosta Rodríguez³, Reinaldo Menéndez García⁴

¹Licenciada en Enfermería. Instructora. Hospital Clínico Quirúrgico León Cuervo Rubio. Pinar del Río. Correo electrónico: nercy@princesa.pri.sld.cu

²Especialista de Segundo Grado en Oftalmología. Profesor Auxiliar. Máster en Longevidad Satisfactoria. Investigador Agregado. Hospital Clínico Quirúrgico "León Cuervo Rubio". Pinar del Río. Correo electrónico: jocamore@princesa.pri.sld.cu

³Especialista de Segundo Grado en Oftalmología. Profesor Auxiliar. Master en Longevidad Satisfactoria. Investigador Agregado. Hospital Clínico Quirúrgico "León Cuervo Rubio". Pinar del Río. Correo electrónico: mirlafel@princesa.pri.sld.cu

⁴Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar. Centro Provincial de Genética Médica de Pinar del Río. Correo electrónico: generey@princesa.pri.sld.cu

Aprobado: 24 de junio del 2013.

RESUMEN

Introducción: la retinosis pigmentaria (RP) es una degeneración progresiva, crónica y de carácter hereditario de la retina, que conduce a discapacidad visual o ceguera sin un tratamiento adecuado.

Objetivo: determinar la variabilidad de la expresión clínica en la presentación de la retinosis pigmentaria, así como el tipo de herencia con que se transmite en los enfermos y familias de los individuos ingresados en el servicio provincial de la enfermedad en Pinar del Río, lo que permitirá aplicar una estrategia para el asesoramiento genético individual y familiar.

Material y Método: se realizó una investigación descriptiva, retrospectiva y transversal, teniendo como universo y muestra a los 259 pacientes con diagnóstico del padecimiento, registrados en el servicio provincial, de enero a septiembre del año 2012.

Resultados: predominó el sexo masculino con 154 pacientes y el grupo de edades entre 40 y 59 años de edad con un 46,71 %. De acuerdo a la clasificación cubana, prevalece el debut precoz, el estadio I, la herencia autosómica recesiva y la forma típica de presentación. Resaltan el síndrome de Usher como entidad asociada y en 99 familias se determinó que la enfermedad sigue un patrón de herencia autosómico recesivo, en 38 de las cuales existe consanguinidad. Las limitaciones de estos enfermos obligan a suministrarles una información adecuada y precisa mediante los servicios de asesoramiento genético.

Conclusiones: la gran heterogeneidad clínica y genética de la enfermedad ha generado que la estrategia de asesoramiento genético incluya la personalización del proceso de acuerdo a cada paciente y familia y se le brinde mayor importancia a los grupos de apoyo mutuo.

DeCS: Retinitis pigmentosa, Herencia, Ceguera.

ABSTRACT

Introduction: retinitis pigmentosa (RP) is a progressive, chronic and hereditary retinal degeneration, leading to blindness or visual disabilities without proper treatment.

Objective: to determine the variability of clinical expression in retinitis pigmentosa, and also the type of heredity by which it is transmitted to sick people and the family of inpatients at the province service of the disease in Pinar del Río, which will allow to implement a strategy for individual and family genetic counselling.

Material and method: a descriptive, retrospective, cross-sectional research was made, having as target group and sample 259 patients diagnosed with the disease, registered in the province service, from January to September 2012.

Results: male patients (154) and ages 40-49 years old (46.71%) predominated. According to the Cuban classification, early onset, stage one, autosomal recessive heredity, and the typical way of presentation prevailed. Usher syndrome stands out as an associated entity. It has been determined that the disease follows an autosomal recessive hereditary pattern, in 99 families, out of which consanguinity exists in 38. The limitations of these sick patients force to provide them with proper and precise information by means of genetic counselling services.

Conclusions: the huge clinical and genetic heterogeneity of the disease has caused the genetic advice strategy to include the personalization of the process in accordance with each patient and family and the attachment of greater importance to the groups of mutual support.

DeCS: Retinitis pigmentosa, Heredity, Blindness.

INTRODUCCIÓN

Las distrofias retino coroides y entre ellas la RP constituyen la cuarta causa de ceguera en el mundo pues son enfermedades que causan grave discapacidad visual. La retinitis pigmentaria es una degeneración progresiva, crónica, de carácter hereditario que de manera difusa, afecta primariamente a la función de las células fotorreceptoras y al epitelio pigmentario de la retina.¹ Las características clínicas varían de unos pacientes a otros, incluso entre miembros de una misma familia, pero la triada clínica clásica consiste en afectación binocular con: ceguera

nocturna, reducción del campo visual y pigmentación periférica del fondo del ojo con aspecto en espículas óseas. La progresión clínica de la retinosis tiende a ser lenta, crónica y progresiva.²

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. El campo visual de los enfermos de retinosis se caracteriza por el desarrollo de un escotoma en forma de anillo correspondiente al área de la retina en la cual se producen los primeros cambios degenerativos y su pérdida es progresiva. Al final sólo queda una región central (tubular) alrededor del punto de fijación. Se plantea que la merma del campo visual, sin tratamiento, es de 26,6° al año, independientemente del tipo genético de la enfermedad. Estos defectos del campo visual suelen ser simétricos.³ La agudeza visual central generalmente se conserva hasta estadios avanzados de la enfermedad. Predomina la miopía mayor de 2 dioptrías, como defecto refractivo, lo cual esta en relación a la atrofia de las capas de la retina-úvea. La pérdida de visión central esta dada por el daño de los fotorreceptores de la mácula y del epitelio pigmentario de la retina y por la degeneración quística de la mácula. También puede deberse a la aparición de cataratas subcapsulares posteriores. La disminución de la sensibilidad al contraste puede ser la causa de la fotofobia manifiesta por estos.⁴

La retinosis tiene gran heterogeneidad genética con patrón hereditario, autosómico (recesivo o dominante), ligado al sexo, mitocondrial y también se presenta de forma esporádica. Por su carácter hereditario es preciso diseñar al menos tres generaciones del árbol genealógico del enfermo en el estudio integral de estos pacientes. El patrón hereditario autosómico recesivo parece ser el más frecuente para la transmisión de la RP y se relaciona con consanguinidad en múltiples casos. Por la heterogeneidad genética y clínica de la RP, ésta puede presentarse aislada (no sindrómica) o formando parte de síndromes (sindrómica). La RP se clasifica en típica, atípica y asociadas. Su prevalencia varía en los diferentes países, en E. Unidos y China se reporta alrededor de 1 x 4000, y en Cuba se registran 4 123 pacientes aquejados de Retinosis Pigmentaria (RP) para una tasa nacional de 4,1 x 10,000 habitantes.^{5,6}

Su evolución lenta y progresiva lleva al paciente a la disminución considerable de la visión y en ocasiones a la ceguera total o parcial, con implicación en la integridad del paciente en el plano social y personal, al romper el equilibrio entre los aspectos psicológicos y corporales. Como parte de la existencia y vigencia de un programa nacional en Cuba para estas enfermedades, desarrollado a partir de las investigaciones relevantes del Profesor Orfilio Peláez Molina, Pinar del Río cuenta con un centro de atención a estos pacientes, que ha permitido la dispensarización de estos enfermos en la provincia y el mantenimiento de sus parámetros visuales a lo largo de los años, al lograrse la detención del progreso del deterioro visual.

Se realizó la investigación con el propósito de determinar la variabilidad de la expresión clínica y genética en la presentación individual y familiar de los individuos ingresados en el Servicio Provincial de Retinosis Pigmentaria de Pinar del Río, lo que permitirá aplicar una estrategia para el asesoramiento genético.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una investigación descriptiva, retrospectiva y transversal en el Servicio de Retinosis Pigmentaria del Hospital León Cuervo Rubio de Pinar del Río, de enero a septiembre del año 2012. El universo y la muestra estuvieron constituidos por 259 pacientes atendidos en el centro provincial, de los cuales se evaluaron las historias clínicas, fichas familiares y árboles genealógicos, previo consentimiento

informado. Se realizó el registro de variables como: edad, sexo, tipo de herencia, edad de debut de los primeros síntomas, presencia de otras enfermedades oculares y generales asociadas para realizar la clasificación clínica de la RP. Los criterios de inclusión fueron los pacientes registrados en el Servicio Provincial de Retinosis Pigmentaria que desearon participar en la investigación con el consentimiento previo de los mismos y los de exclusión fueron los pacientes que no desean participar en la investigación. El análisis de los resultados se muestra de forma porcentual utilizando tablas y gráficos.

RESULTADOS

Se estudiaron 259 pacientes de ambos sexos, con confirmación diagnóstica clínica y electro fisiológico, predominando el género masculino. En el grupo de edades sobresalió el de 40-59 años, con 121 enfermos para un 46.71 %. El estadio I, la herencia autosómica recesiva, el debut precoz de los síntomas y la forma típica prevalecieron. Tabla 1.

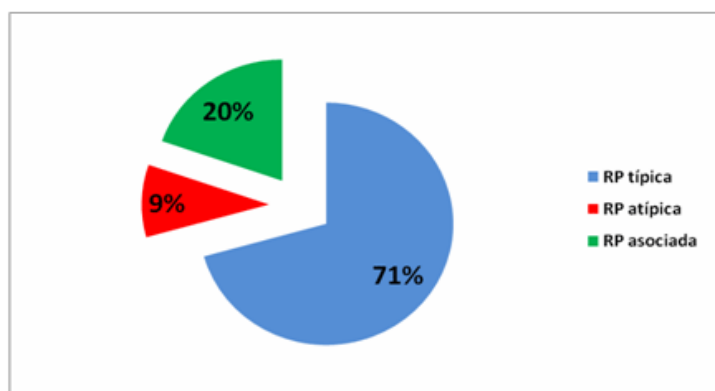
Tabla 1. Distribución de pacientes con RP según clasificación cubana. Pinar del Río. 2012

Grupos de edades	Sexo		Estadio				Herencia				Debut			Manifestación clínica			Total	%
	Masc.	Fem.	I	II	III	IV	HAR	HAD	HLX	HND	Precoz	Juvenil	Tardío	Típica	Atípica	Asociada		
0-19 años	3	1	3	0	0	1	1	0	0	3	4	0	0	3	1	0	4	1.54
20-39 años	42	31	44	13	9	7	45	3	7	18	44	27	2	41	12	20	73	28.18
40-59 años	74	47	48	28	11	34	82	7	2	30	58	32	31	92	9	20	121	46.71
60 y más	35	26	15	16	5	25	36	8	2	14	24	16	21	47	3	11	61	23.55
Total	154	105	110	57	25	67	164	18	11	65	130	75	54	183	25	51	259	100

Fuente: H. C. del hospital

Leyenda: HAR herencia autosómica Recesiva, HAD herencia autosómica dominante, HLX herencia ligada al X, HND herencia no definida,

Como se observa en el gráfico 1, la forma típica de la RP, es la principal forma de presentación de la enfermedad con el 71 por ciento del total general.

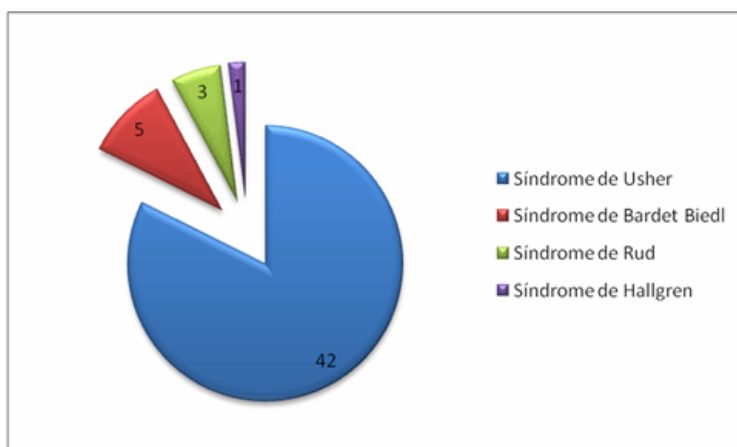


Gráf. 1. Tipos de RP según manifestación clínica. Pinar del Río. 2012

Fuente: HC del hospital.

Leyenda: RP retinosis pigmentaria

El gráfico 2 muestra los diferentes síndromes dentro de las RP asociadas, predominando el Usher con 42 pacientes.



Gráf. 2. Tipos de RP asociada. Pinar del Río, 2012

Fuente: HC del hospital.

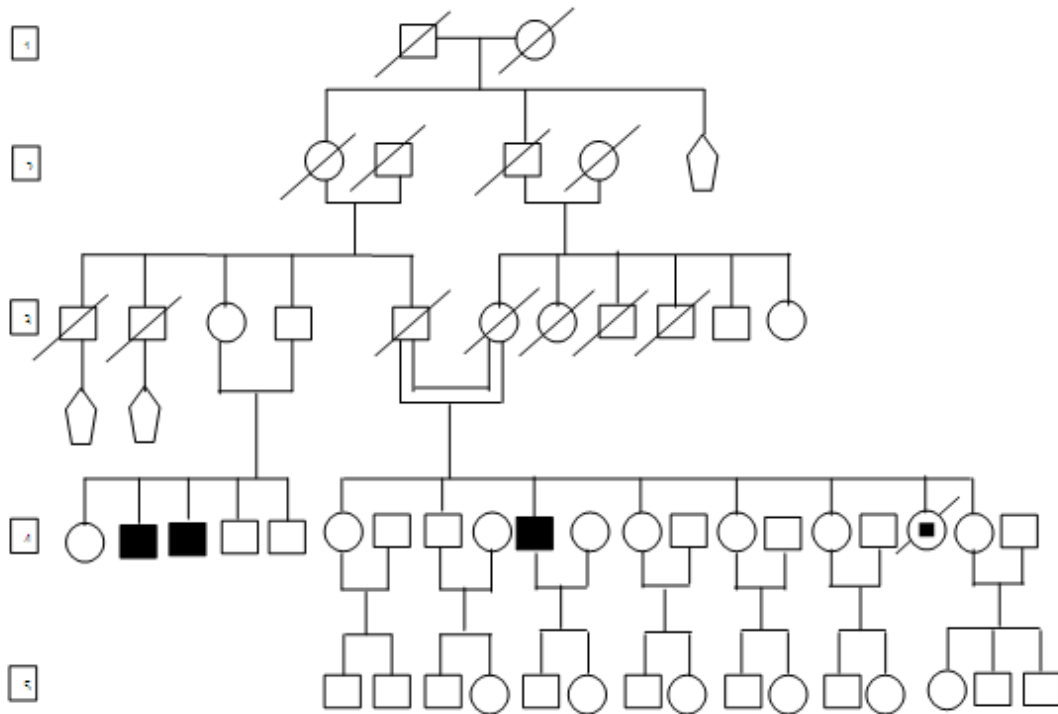
Leyenda: RP retinosis pigmentaria

La relación de 178 familias con RP se muestra en la tabla 2 y de ellas 38 manifiestan consanguinidad.

Tabla 2. Familias con RP según herencia y consanguinidad. Pinar del Río, 2012

Herencia	No. de familia	Familias consanguíneas
Autosómico recesiva	99	38
Autosómico dominante	8	0
Ligada al cromosoma X	3	0
No definida	68	0
Total	178	38

Fuente: HC del hospital



Gráf. 3. Árbol genealógico que muestra una familia donde se transmite la retinosis pigmentaria con herencia ligada al X recesiva. Pinar del Río. 2012.

DISCUSIÓN

El programa nacional de atención a pacientes con retinosis, ha permitido el estudio epidemiológico de la enfermedad, facilitando el diagnóstico precoz de la enfermedad a través de la pesquisa. A todo paciente diagnosticado se le brinda asesoramiento, orientación y tratamiento, que garantiza evitar el progreso de la de la enfermedad.¹⁻⁵

En esta enfermedad genéticamente heterogénea, la herencia autosómica recesiva es la más frecuente, pero también se reportan los otros modos de herencia monogénica, pero aún permanece un considerable por ciento de casos a los que no se les ha podido demostrar su modo de transmisión. Esto puede atribuirse a etiología multifactorial, a fenocopias del medio ambiente o nuevas mutaciones, lo cual es un reto del programa nacional. La literatura en el mundo recoge que en aproximadamente el 10% de las familias afectadas de RP, la enfermedad presenta el rasgo de estar ligada al sexo. Transmitida por las mujeres y padecida por los hombres, es la forma menos frecuente y más grave, dada su rápida evolución de manera general, pero en esta serie no se comporta de igual manera, con una conservación de los parámetros visuales a pesar del tiempo de evolución. Estudios realizados en familias cubanas, así como en Francia coinciden en que la herencia autosómica recesiva es la forma más frecuente de transmisión en pacientes que padecen de RP y discrepa de estudios en familias habaneras que muestra la herencia no definida como la principal forma.⁵⁻¹⁰

Atendiendo a las formas clínicas de la enfermedad, la forma típica fue la más frecuente en este estudio, y se destacan en las asociadas el síndrome de Usher que supone aproximadamente el 3- 6% de las sorderas congénitas y entre el 3 y el 18 % de las RP. Se hereda típicamente de forma recesiva, aunque se han descrito casos excepcionales de herencia dominante. Es importante la detección del estado

de portador para ofrecer un asesoramiento genético apropiado. Además síndromes no frecuentes en el país, como el Rud se refleja en este estudio.¹¹⁻¹⁵

El debut precoz y predominio del sexo masculino son resultados también expresados en otros estudios en Cuba. Diversos autores señalan que el debut de la enfermedad casi siempre es anterior a los 20 años. Excepcionalmente por encima de esa edad. Las manifestaciones clínicas varían en dependencia de la forma de herencia, entre ellas, la forma autosómica dominante es, desde el punto de vista clínico, la más leve y de evolución más lenta; generalmente se preserva la visión central en estadios avanzados.¹

La consanguinidad constituye un factor de riesgo genético, por el riesgo de tener descendientes homocigóticos para algún gen recesivo deletéreo y es proporcional a la proximidad del grado de parentesco de los padres implicados y es un factor de riesgo social pues incrementa las enfermedades genéticas.²

El carácter hereditario de la RP, desde el punto de vista social tiene implicaciones, ya que generalmente afecta a varios miembros de la familia, entidad con características especiales determinadas por las relaciones de afecto y cariño. Al afectar a varios miembros de una misma familia, las personas sufren por sus familiares afectados, pero también temen afectarse y quedar ciegos, por lo tanto incrementar la labor educativa y el asesoramiento genético con las personas afectadas por la RP, sus familiares y población en general es una de las consideraciones finales de este estudio, ya que aun la resolución terapéutica es insuficiente, solo conservadora.¹⁵

Las personas que tienen un historial familiar con importantes desordenes deben estar igualmente preocupados ante la posibilidad de que ellas mismas puedan desarrollar la enfermedad en cuestión o bien trasmitirla a las futuras generaciones. Debido a las necesidades de estas personas y para suministrarles una información adecuada y precisa, se han creado los servicios de asesoramiento genético, que no es más que el proceso de comunicación que tiene que ver con los problemas humanos asociados a la ocurrencia o riesgo de ocurrencia de un trastorno genético de una familia. Este proceso involucra a uno o más profesionales especialmente entrenados para ayudar al individuo o familia a comprender los datos médicos del diagnóstico y pronóstico del tratamiento, entender la manera en que la herencia contribuye al trastorno y el riesgo de recurrencia del mismo en familias específicas, razonar las alternativas disponibles para enfrentar el riesgo de repetición, escoger el curso de acción que les resulte más apropiado en función de sus riesgos, sus metas a nivel individual y familiar y sus normas éticas y religiosas y actuar de acuerdo a esa decisión, además de hacer el mejor ajuste posible a trastornos presentes en la familia y/o al riesgo de repetición d ese trastorno.

La gran heterogeneidad clínica y genética de la enfermedad ha generado que la estrategia de asesoramiento genético implique una personalización de cada paciente a la par de los grupos de apoyo mutuo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Peláez MO. Retinosis Pigmentaria. Experiencia cubana. 1 ed. La Habana: Edit. Científico-Técnica; 1997:26-29
2. Weleber R. G, Gregory-Evans K. Retinitis Pigmentosa and allied disorders. In: Ryan S.J. Editors. Elsevier Inc. Philadelphia; 2006.

3. García Espinosa SM, Freyre Luque R, Castillo Vázquez C, Navarro Scott M, Dáger Salomón M. Consideraciones oftalmológicas y genéticas sobre la asociación de Retinosis Pigmentaria con glaucoma. *Medisan*. 2007; 11(2): 13-15.
4. Acosta Rodríguez F, López Torres M, Rodríguez JJ, Moreno Domínguez JC. Caracterización Clínico-Oftalmológica y Genética de la Retinosis Pigmentaria en la provincia de Pinar del Río, Cuba. 2008. *Rev Ciencias Médicas*. 2009 Dic; 13(4): 21-30.
5. Hernández Baguer R, Copello Noblet M, Dyce Gordon B. Retinosis Pigmentaria: clínica, genética y epidemiología en estudio de familias habaneras. *Rev. Haban. Cienc. Méd.* 2008; 8(1).
6. Pérez L et al. Ozonoterapia y electroestimulación en retinosis pigmentaria. *Rev Cubana Oftalmol.* 2010; 23(1).
7. Daiger SP, Bowne SJ, Sullivan LS. Perspective on genes and mutations causing retinitis pigmentosa. *Archives Of Ophthalmology*. 2007; 125 (2): 151.
8. Dyce Gordon E, Mapolón Arcendor Y, Santana Álvarez CJ, Aspectos médicos, psico sociales y genéticos del Síndrome de Usher. *Archivo Médico de Camagüey*. sep.-oct. 2011; 15(5).
9. Wanders RJA, Waterham HR, Leroy BP. Refsum Disease. 2006 Mar 20 [Updated 2010 Apr 22]. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al., editors. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013.
10. Quiñones Varela I. Modelo de atención psicológica al niño y el adolescente con retinosis pigmentaria. Tesis doctoral, Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey.
11. Rodríguez Melián L, Cabrera López F, Cabrera Marrero B, García Cabrera R, Astica Cranz CJ. Retinosis pigmentaria atípica: a propósito de un caso. *Arch Soc Canaria Oftalmol.* 2009; 20: 54-60.
12. Linares Guerra M et al. Retinosis pigmentaria en baja visión. *Revista Cubana de Oftalmología*. 2011; 24(2).
13. García E, Pinilla I, Idoipe M, Fuentes I, Gil L, Abecia E. Detección de la atrofia de las capas de la retina en pacientes con retinosis pigmentaria mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral. *Archivos de la Facultad de Medicina de Zaragoza*. 2009; 3(65).
14. Pérez Aguiar LJ; García Báez O. Estrategia cubana para el tratamiento de la retinosis pigmentaria". *Revista Cubana de Oftalmología*. 2009; 22(S002):
15. Dyce Gordon EI. Aspectos genético-sociales de la retinosis pigmentaria. *Archivo Medico Camaguey*. 2010; 14(2).

Nercy Rodriguez García. Licenciada en Enfermería. Instructora. Hospital Clínico Quirúrgico León Cuervo Rubio. Pinar del Río.
Correo electrónico: nercy@princesa.pri.sld.cu