

**HOSPITAL GINECOOBSTÉTRICO  
“MARIANA GRAJALES”  
DEPARTAMENTO DE GENÉTICA  
SANTA CLARA, VILLA CLARA**

**ESTUDIO HEREDO FAMILIAR DE LA RETINOSIS PIGMENTARIA EN LA  
PROVINCIA DE VILLA CLARA.**

Por:

Dr. Noel Taboada Lugo<sup>1</sup>, Dr. Rubén Rangel Fleites<sup>2</sup> y Téc. Gladys Membrides Pérez<sup>3</sup>

1. Especialista de I Grado en MGI. Especialista de I Grado en Genética Clínica. Departamento Provincial de Genética. Villa Clara. Instructor. ISCM-VC.
2. Especialista de I Grado en Oftalmología. Centro Provincial de Retinosis Pigmentaria. Villa Clara.
3. Técnico de Optometría y Óptica. Centro Provincial de Retinosis Pigmentaria. Villa Clara.

**Resumen**

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal donde se incluyeron 210 pacientes de la provincia de Villa Clara con retinosis pigmentaria, con el objetivo de determinar la prevalencia, identificar el patrón de herencia más frecuente, relacionar la presencia de la enfermedad con el estado de consanguinidad parental y caracterizar clínicamente a estos individuos. Se halló una prevalencia de 2,6 por 10 000 habitantes. Entre las familias con un patrón de herencia reconocido, la mayor frecuencia se encontró en la autosómica recesiva, y no existió consanguinidad parental en la mayoría de las familias. El comienzo más frecuente fue el precoz y 42,4 % de los pacientes se encontraba en el estadio inicial de la enfermedad. La inmensa mayoría de los enfermos (90 %) presentó retinosis pigmentaria típica, 7,6 % tenía algunas de las formas atípicas, y sólo en 2,4 % de los pacientes ésta se encontró asociada a otra enfermedad.

**Descriptor DeCS:**

RETINITIS PIGMENTOSA/genética

**Subject headings:**

RETINITIS PIGMENTOSA/genetics

**Introducción**

En 1857, poco después de la invención del oftalmoscopio, el médico alemán Donders observó una pigmentación en forma de espículas óseas en la retina de los enfermos que padecían algunas formas de ceguera; para describir lo que observó, éste acuñó el término “retinitis pigmentosa”<sup>1</sup>, el cual resulta poco apropiado desde el punto de vista técnico, pues el defecto primario no es inflamatorio; sin embargo, el término ha persistido indistintamente con el de retinosis pigmentaria (RP) para describir un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan la retina, y se caracterizan por la degeneración de las células fotorreceptoras y la afectación del epitelio pigmentario, que en su forma asociada puede dañar diversos órganos y sistemas del organismo<sup>2,3</sup>.

Desde el punto de vista genético, presentan una gran heterogeneidad; en la actualidad se han identificado 39 loci implicados en la RP no sindrómica, y de ellos se han mapeado 30 genes<sup>4,5</sup>. Sin embargo, a pesar de los grandes esfuerzos en las investigaciones internacionales sobre la degeneración retiniana, se estima que sólo 20 % de los genes involucrados han sido identificados<sup>6</sup>.

Este trastorno hereditario puede transmitirse siguiendo los tres patrones clásicos de herencia mendeliana o monogénica: autosómica dominante (AD), autosómica recesiva (AR) o recesiva ligada al cromosoma X (RLX)<sup>1,3,4</sup>, además de otras formas genéticamente complejas, como la herencia mitocondrial<sup>1</sup>.

En el presente trabajo se muestran los resultados del pesquisaje propuesto por el Programa Nacional de RP en Cuba, instituido en 1989<sup>3</sup>, con el objetivo de determinar la prevalencia de la RP en la provincia de Villa Clara, identificar el modo de transmisión hereditaria más frecuente en las familias de nuestro territorio, relacionar la presencia de la enfermedad con el estado de consanguinidad parental y caracterizar clínicamente a los enfermos según el comienzo, estadio y forma clínica de la enfermedad.

## **Métodos**

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, donde se incluyeron 210 pacientes con RP, registrados en el Centro Provincial de RP de la provincia de Villa Clara hasta el mes de marzo de 2002. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes, donde se comprobó la valoración clínico-oftalmológica que permitió su clasificación, según los criterios de la Clasificación Cubana de RP del Dr. Orfilio Peláez del año 1994, en:

RP típica: Presencia de pigmentos típicos en el epitelio pigmentario de ambas retinas. RP atípica: Sin pigmentos, en sector, monocular, paravenosa o inversa.

Edad de inicio: Precoz: Antes de los 10 años de edad. Juvenil: Entre los 10 y los 20 años. Tardío: Después de los 21 años.

Estadio evolutivo-pronóstico: Estadio I: Agudeza visual (AV) mayor de 0,6 en el ojo menor y campo visual (CV) de 15° en el ojo menor. Además de otros criterios menores, como: estado del cristalino, vítreo y fondo de ojo.

Estadio II: AV superior de 0,3 en el ojo menor y CV entre 11 ° y 15°.

Estadio III: AV superior a 0,05 en el ojo menor y CV entre 10 ° y 15°.

Estadio IV: AV inferior a 0,05 en el ojo menor y CV menor de 0,5°.

EVALUACIÓN GENÉTICA: Los datos familiares incluyeron: Historia familiar lo más completa posible, confección del árbol genealógico e información clínica de los miembros afectados. La presencia de algún grado de parentesco entre los padres de los pacientes fue evaluada cuidadosamente.

Los criterios para la RP AD fueron: Manifestaciones clínicas similares en hembras y varones; dos o más generaciones de transmisión directa y, preferiblemente, aunque no necesariamente, transmisión padre-hijo.

Para la RP AR: Evidencia de consanguinidad parental, presencia de dos o más individuos afectados en una sola generación, con padres saludables.

En la RP RLX sólo los varones son afectados, tiene un peor pronóstico y evolución clínica, los enfermos están relacionados a través de mujeres y no ocurre la transmisión padre-hijo. Una categoría adicional: "herencia no definida", fue asignada a aquellas familias con un solo miembro afectado o en aquellas donde no existió relación generacional o de parentesco entre los enfermos.

Se realizó el procesamiento estadístico de los resultados obtenidos en relación con el estimado de población del Comité Estatal de Estadísticas y la Dirección Nacional de Estadísticas del Ministerio de Salud Pública para cada municipio y provincia en el año 2001. Para el análisis de la información se utilizaron tasas y por cientos.

## **Resultados**

Esta entidad tiene una prevalencia en nuestra provincia de 2,6 por 10 000 habitantes, según la población estimada en julio del 2001 de 823 272 habitantes. Hasta la fecha se han diagnosticado 210 pacientes provenientes de 148 familias, con discreto predominio del sexo masculino (53,8 %) para una proporción de 1,2 varones por hembra afectada. Entre las familias con un patrón de

herencia reconocido, la mayor frecuencia se encontró en la AR con 55 familias afectadas (37,7 %), 17 con patrón AD (11,5 %) y sólo en una familia (0,7 %) se identificó la herencia RLX (tabla).

Tabla Distribución de familias e individuos enfermos según sexo y herencia.

Modo de herencia	Número de Familias	Individuos enfermos estudiados					
		Sexo				Total	
		Masculino		Femenino			
No.	%	No.	%	No.	%		
Autosómica dominante	17	26	12,4	30	14,3	56	26,7
Autosómica recesiva	55	42	20	36	17,1	78	37,1
Recesiva lig. X	1	0	0	1	0,5	1	0,5
No definida	75	45	21,4	30	14,3	75	35,7
<b>TOTAL</b>	<b>148</b>	<b>113</b>	<b>53,8</b>	<b>97</b>	<b>46,2</b>	<b>210</b>	<b>100</b>

Fuente: Registro de pacientes. Centro Provincial de Retinosis Pigmentaria. Villa Clara.

De las 55 familias con herencia AR se evidenció consanguinidad parental en 24 de ellas (16,2 %). En 189 individuos se diagnosticó la forma típica de la enfermedad, lo que representa el 90 % de los casos, 16 pacientes (7,6 %) presentaron alguna de las formas atípicas y sólo en 5 (2,4 %) se encontró asociada a otra enfermedad. En el estadio I de la enfermedad se hallaron 89 individuos (42,4 %), 31 en el II (14,8 %), en el estadio III existen 41 pacientes (19,5 %) y 49 en el estadio más avanzado de la enfermedad (23,3 %). Según el comienzo de la afección, en 84 pacientes fue precoz, lo que representa 40,1 %, en 53 individuos (25,2 %) fue juvenil y 73 enfermos (34,7 %) tuvieron un inicio tardío.

## Discusión

La RP es la retinopatía de origen genético de mayor prevalencia y el trastorno hereditario que con mayor frecuencia conduce a la ceguera<sup>3</sup>. En Francia el número de enfermos se estima en 30 000, para una prevalencia de 1: 4 000<sup>7</sup>, mientras que en Estados Unidos afecta a unas 100 000 personas para una prevalencia similar de 1: 4 000<sup>2</sup>. La situación actual de la investigación de RP en el mundo indica que afecta a una de cada 4 000 a 7 000 personas. Asimismo, uno de cada ocho individuos puede ser portador de una mutación génica relacionada con esta entidad<sup>1</sup>.

En Cuba, hasta el año 1999 se habían diagnosticado 4057 individuos provenientes de 2 271 familias, para una tasa de prevalencia de 3.5 por cada 10 000 habitantes<sup>3</sup>.

En Villa Clara la tasa de prevalencia es menor a la encontrada en nuestro país hasta ese momento, y se tuvo en cuenta la población estimada en julio del año 2001 de 823 272 habitantes, con un predominio del sexo masculino para una proporción de 1,2 hombres enfermos por mujer, proporción similar a la informada en el resto del país<sup>3</sup>. En la bibliografía consultada se ha hallado un predominio de la enfermedad en el sexo masculino por la contribución de la herencia RLX, lo que no es aplicable en este caso por la baja frecuencia de este tipo de herencia en nuestro medio.

El modo de herencia predominante en las familias con un patrón de herencia demostrado fue el AR, resultados similares a los encontrados en estudios realizados en Cuba<sup>3,8</sup> y en el extranjero<sup>9,10</sup>. En la provincia de Camagüey existió un predominio de los casos con herencia no definida<sup>11</sup>; de igual forma en nuestra provincia, en 35,7 % de los pacientes, no se pudo precisar el modo de herencia con que se segregaba el gen deletéreo, por lo que consideramos que este segmento de la población precisa de un seguimiento apropiado con una valoración periódica de su historia familiar y del registro exhaustivo de su genealogía, puesto que un determinado por ciento de estos casos aislados pueden constituir el probandus de familias con un patrón AR, e incluso AD, con penetrancia reducida o una nueva mutación.

El 25 % de las familias diagnosticadas en Cuba tienen consanguinidad, es decir, que en la pareja existe algún vínculo familiar<sup>3</sup>, por lo que nuestro hallazgo de un por ciento menor nos hace asumir

que la frecuencia de estos genes en nuestro medio es elevada, que existe una alta tasa de endogamia o consanguinidad en otras regiones del país, o ambas.

Está descrito que la forma típica de la enfermedad tiene una frecuencia mucho mayor que las demás formas clínicas<sup>3</sup>. Así, en estudio de 112 familias con la enfermedad en la comunidad gallega, se encontraron sólo 21 pacientes con la forma atípica, 10 formas sindrómicas y sólo en cinco casos enfermedades asociadas<sup>12</sup>, proporciones que coinciden con las halladas por nosotros. Dyce y colaboradores tuvieron idénticos resultados a los nuestros, al informar que el comienzo precoz fue el más frecuente, seguido del tardío.

En nuestra provincia, al igual que a nivel nacional, el mayor por ciento de individuos se encuentra en el estadio más precoz de la enfermedad<sup>3,8</sup>. Mediante la novedosa técnica quirúrgica instaurada en nuestro país para el tratamiento de esta afección, se han obtenido los mejores resultados cuando es aplicada precisamente en los estadios clínicos I y II; de ahí la importancia de realizar el diagnóstico en los estadios iniciales de la enfermedad<sup>3</sup>.

### **Summary**

A descriptive study with transversal cut was carried out including 210 patients from Villa Clara province with pigmental retinosis. It was aimed at determining prevalence, identifying the most frequent heritage pattern, relating the presence of the disease with the state of parental consanguinity and characterizing these individuals clinically. A prevalence of 2.6 per 10 thousand inhabitants was found. Among families with a recognized heritage pattern, the highest frequency was found in recessive autosomic and there was no parental consanguinity in most of the families. Early beginning was the most frequent and 42.2 per cent of patients was at the early stage of the disease. Most of patients (90 per cent) showed typical pigmental retinosis, 7.6 per cent had some non-typical forms and only in 2.4 per cent of patients it was found related to another disease.

### **Referencias bibliográficas**

1. Retinitis pigmentosa; 2001. URL disponible en: <http://www.retinosis.org/old/librorp/inicio.htm>
2. Retinitis pigmentosa; 2000. URL disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/00102.htm>
3. Peláez O, Herrera M, Mendoza MA, Paz G. Una década prodigiosa. Av Med Cuba 2001;25:28-31.
4. Ayuso C, Baiget M, Palau F, Volpini V. Patología molecular hereditaria. En: Patología Médica vol 2. Barcelona: ESPAXS; 2000. p. 1117-93.
5. Hardcastle AJ. Evidence for a new locus for X-linked retinitis pigmentosa. Invest Ophthalmol Vis Cis; 2000;14(8):2080-6.
6. Heckenlively JR, Daiger SP. Hereditary retinal and chroidal degenerations. En: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR. Principles and practice of medical genetics vol 3. Edenburgh: Churchill Livingstone; 2002. p. 3555-93.
7. Dystrophies hereditaires de la retine. Retinopathie pigmentaire; 2001. URL disponible en: <http://www.snof.org/maladies/pigmentaire.html>
8. Retinitis pigmentaria en Cuba; 1997. URL disponible en: <http://www.infomed.sld.cu/instituciones/rp/indice.htm>
9. Villanueva MC, Joffe S, Jiménez-Sierra J. Retinosis pigmentaria. Análisis genético. Rev Mex Oftalmol 1998;72(1):18-21
10. Millan-Salvador JM. La retinosis pigmentaria en la comunidad valenciana: epidemiología y genética; 2000. URL disponible en: <http://www.retinosis.org/articulo.php?sec=medicina&doc=tesis.htm#4>
11. Dyce A, Mapolón Y, Dyce B. Herencia de la retinosis pigmentaria en la provincia Camagüey. Rev Cubana Oftalmol 1999;12(1):58-62.
12. Blanco J. Estudio epidemiológico clínico y genético (Rodopsina y Cr X) de la retinosis pigmentaria en Galicia; 1998. URL disponible en: <http://retinosis-org/index.htm>