



**Facultad de
Ciencias de la Salud**
Universidad de La Laguna

Trabajo Fin de Grado en Medicina

Diagnóstico Genético en Pacientes con Distrofia Hereditaria de Retina

Autora: María Rodríguez Betancor

Tutoras:

Prof. Dra. Alicia Pareja Ríos. Dpto. de Cirugía. Servicio de Oftalmología
Prof. Dra. Felicitas Díaz-Flores Estévez. Dpto. Bioquímica, Microbiología,
Biología Celular y Genética

Facultad Ciencias de la Salud. Grado de Medicina. Universidad de La Laguna.
Servicio de Oftalmología. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias.

Curso 2023/2024

ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	4
Clasificación	4
Enfermedades hereditarias que cursan con ceguera nocturna	5
Retinosis pigmentaria (RP)	5
Distrofias maculares	5
Stargardt y fundus flavimaculatus	6
Distrofias vitreoretinianas	6
Retinosquiosis juvenil ligada a X	6
Análisis Genético	6
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	9
Objetivo principal	9
Objetivos específicos	9
MATERIAL Y MÉTODOS	10
Diseño, periodo y área de estudio	10
Pacientes	10
Variables del estudio	11
Recogida de datos	12
Análisis estadístico de los datos	12
RESULTADOS	12
Datos sociodemográficos, enfermedad de los pacientes con DHR y tipo de estudio genético	13
Datos oftalmológicos y genéticos	14
La agudeza visual	14
El campo visual	18
Grosor macular central	21
DISCUSIÓN	25
CONCLUSIONES	27
¿QUÉ HE APRENDIDO DURANTE ESTE TFG?	28
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29

RESUMEN

Introducción:

Las distrofias hereditarias de retina (DHR) son un grupo de enfermedades oculares raras causadas por variaciones genéticas que provocan la degradación de los fotorreceptores retinianos (conos y bastones) o del epitelio pigmentario de la retina (EPR).

Objetivo:

Cuantificar la distribución de las diferentes patologías que componen las DHR y hacer una descripción de los estudios genéticos y oftalmológicos de los pacientes en una unidad de referencia del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC).

Material y método:

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo transversal de los pacientes diagnosticados con DHR entre 2017 y 2023. Las variables recogidas fueron: género, edad, patología, tipo de análisis genético, cigosidad, diagnóstico genético, patrón de herencia y expresión fenotípica, así como medidas oftalmológicas de agudeza visual (AV), defecto medio del campo visual (MD) y grosor macular central.

Resultados:

Este estudio se focalizó en los 83 pacientes que fueron clasificados como DHR. De ellos se excluyeron 11 pacientes por ser heterocigotos con una única alteración genética y con herencia autosómica recesiva. De los 72 pacientes restantes, obtuvieron un diagnóstico genético 34 siendo la retinosis pigmentaria la patología más frecuente. Su AV fue baja o disminuida en el 41,2% de los casos, el campo visual tuvo una afectación severa con un MD>6 en el 68,8% y el grosor macular central estuvo entre 200-300µm en el 32,1% de los casos.

Conclusiones:

El reducido número de pacientes con DHR y estudio genético en las consultas de Oftalmología impide sacar conclusiones sólidas. Por eso el estudio concluye con la recomendación de colocar en un lugar más relevante el diagnóstico genético haciendo una llamada a la estrecha colaboración entre especialistas en oftalmología y genética humana.

Palabras Clave: Distrofias, Variaciones genéticas, Análisis genético, Agudeza visual, Campo visual, Edema macular

ABSTRACT

Introduction:

Hereditary retinal dystrophies (HRDs) are a group of rare ocular diseases caused by genetic mutations that result in degradation of cone and rod photoreceptors or retinal pigment epithelium.

Objective:

To quantify the distribution of the different pathologies that compose the HRDs and to make a description of the genetic and ophthalmologic studies of patients in a reference unit (HUC).

Material and method:

A cross-sectional retrospective descriptive study of patients diagnosed with HRDs in the period from 2017 to 2023 was performed. The variables collected were: gender, age, pathology, type of genetic analysis, zygosity, genetic diagnosis, inheritance pattern and phenotypic expression. As quantitative measures, visual acuity (VA), mean visual field defect (MD) and macular thickness values were obtained.

Results:

This study was focused on the 83 patients who were diagnosed as DHR, excluding 11 patients because they were heterozygous with a single genetic alteration and with autosomal recessive inheritance. Of the remaining 72 patients, 34 obtained a genetic diagnosis, with retinitis pigmentosa being the most frequent pathology. Their VA was low or reduced in 41.2% of the cases, the visual field was severely affected with a MD>6 in 68.8% and the central macular thickness was between 200-300µm in 32.1% of the cases.

Conclusions:

The number of patients with HRD and genetic study in ophthalmology consultations is still too small to be able to draw conclusions that contribute to consolidate gene therapies. The study concludes by recommending a more relevant place for genetic diagnosis and a call for close collaboration between specialists in ophthalmology and human genetics.

Keywords: Dystrophies, Genetic variations, Genetic analysis, Visual acuity, Visual field, Macular edema, Macular edema.

INTRODUCCIÓN

Las distrofias hereditarias de la retina (DHR) son un grupo complejo y heterogéneo de enfermedades degenerativas. Se producen por variaciones en genes que codifican proteínas que son necesarias para el funcionamiento y mantenimiento de las células fotorreceptoras de la retina [1]. Generan una pérdida progresiva de la agudeza y del campo visual en ambos ojos, generalmente de forma simétrica, pudiendo llegar a perder totalmente la visión [2,3].

Las DHR las podemos clasificar atendiendo a diferentes criterios entre los que destacan [4]:

- a. Tipo de herencia. Existe la opción autosómica recesiva (AR) y autosómica dominante (AD) que afectan por igual a hombres y mujeres, y ligada al X, en la que solo los hombres padecen la enfermedad.
- b. Edad de inicio. Conviene distinguir entre situaciones de comienzo precoz en la edad pediátrica, como la Amaurosis Congénita de Leber o de comienzo tardío como la Distrofia Viteliforme del Adulto.
- c. Progresión temporal del déficit visual. Permite distinguir entre afecciones estacionarias vs. progresivas.
- d. Afectación o no de otros órganos. Cuando la variante afecta solo al funcionamiento de la retina, hablamos de formas no sindrómicas, mientras que si la variante afecta, además, al funcionamiento de otros órganos, hablamos de formas sindrómicas.
- e. Tipo celular inicialmente afectado. Concretamente, si son los fotorreceptores (dañando solo a conos, solo a bastones, o a ambos), las células del epitelio pigmentario de la retina (EPR), o se trata de una afectación vitreoretiniana. En la Tabla 1, se presentan las enfermedades en función del tipo de estructura afectada.

Tabla 1. Enfermedades en función del tipo de estructura afectada.*

<ol style="list-style-type: none">1. Enfermedades hereditarias que cursan con ceguera nocturna (se ven afectados inicialmente los bastones)<ol style="list-style-type: none">a. Retinosis pigmentaria o Distrofias de bastones y conosb. Coroideremiac. Atrofia giratad. Ceguera nocturna congénita estacionaria2. Enfermedades que afectan primariamente a los conos<ol style="list-style-type: none">a. Distrofias progresivas de conos y distrofias progresivas de conos y bastonesb. Disgenesias no progresivas de conos:<ol style="list-style-type: none">i. Monocromatismo congénito de bastones o acromatopsia congénitaii. Monocromatismo de conos azules ligado a X3. Distrofias maculares<ol style="list-style-type: none">a. DHR causadas por variaciones en <i>ABCA4</i>: Enfermedad de Stargardt y fundus flavimaculatusb. Distrofia viteliforme macular de Bestc. Distrofia coroidea areolar centrald. Distrofias en patrón del EPR4. Distrofias vitreoretinianas<ol style="list-style-type: none">a. El complejo Wagner-Sticklerb. Retinosquiasis juvenil ligada a Xc. Vitreoretinopatía exudativa familiar
--

* Aparecen en negrita las enfermedades a las que se presta atención en los párrafos que siguen.

En este trabajo tendremos en cuenta las DHR descritas en el Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC).

Enfermedades hereditarias que cursan con ceguera nocturna.

Retinosis pigmentaria (RP)

Es la DHR más común. Su patrón de herencia puede estar ligado al cromosoma X, que sería la forma más grave y se manifestaría entre los 0-6 años. También puede ser AR o AD. Esta última aparece de manera más tardía y tiene mejor pronóstico. Cabe destacar que algunos casos de RP son causados por una variante alélica en el gen de la rodopsina. En relación a la exploración ocular, existe una triada característica constituida por palidez de la papila óptica, adelgazamiento arteriolar y depósitos de pigmento en la retina en forma de espículas óseas [5].

Distrofias maculares

Dentro de este grupo hay cuadros clínicos que se caracterizan porque, por un lado, conservan la función y forma de la periferia de la retina y, por otro, generan un deterioro progresivo de la retina y el epitelio pigmentario macular (EPR). Esto tiene como consecuencia la pérdida progresiva de agudeza visual y del campo visual, así como a cambios fundoscópicos derivados de este deterioro. El electroretinograma (ERG) suele permanecer normal hasta estadios tardíos.

Stargardt y fundus flavimaculatus

Corresponden a una misma entidad y sus manifestaciones se solapan. Representan la distrofia macular hereditaria más frecuente. La herencia es autosómica recesiva y suelen aparecer en la adolescencia temprana. En la de Stargardt se produce la atrofia macular y en el fundus manchas blanco-amarillentas en el polo posterior del EPR que se denominan flecks. Estos flecks van a tener una marcada autofluorescencia (estas van a ser hipofluorescentes al principio de su evolución pero, en una etapa posterior, aparecen hiperfluorescentes debido a la atrofia del EPR) [6]. La acumulación anormal de lipofuscina, la presencia de manchas activas y reabsorbidas y la atrofia del EPR contribuyen a una apariencia característica del fondo de ojo en la enfermedad de Stargardt. Se relacionan con variaciones en el gen ABCA4, encargado de codificar la proteína Rim del fotorreceptor de conos y bastones, que es un transportador transmembrana de intermediarios de la vitamina A [7]. Por este motivo, en la enfermedad de Stargardt está contraindicado dar suplementos de vitamina A, aunque sí se aconseja dar luteína.

Distrofias vitreoretinianas

Retinosquiasis juvenil ligada a X

Es una maculopatía bilateral asociada a retinosquiasis periférica en el 50% de los casos. Tiene, como su nombre indica, una herencia ligada al cromosoma X, siendo RS1 el gen responsable en la mayoría de los casos. Generalmente se presenta en niños de entre 5 y 10 años con problemas para la lectura. De forma menos frecuente, la enfermedad debuta en lactantes en forma de estrabismo o nistagmo asociados a retinosquiasis periférica avanzada, a menudo con hemorragia vítrea. En el fondo de ojo puede verse una maculopatía en ruedas de bicicleta o lesiones dendríticas en las zonas periféricas de la retina. La retina está tan delgada que se puede romper, y que únicamente queden los vasos sanguíneos, imagen denominada “velos vítreos”.

Análisis Genético

Las distrofias hereditarias de la retina se producen por variaciones en genes que codifican proteínas esenciales para el funcionamiento y mantenimiento de las células fotorreceptoras de la retina por lo que existen muchas formas en las que esta patología se manifiesta. Por ello, es necesario realizar una adecuada caracterización molecular que permita conocer el gen y la variante causante de la enfermedad [8]. Esto ayudará a establecer un diagnóstico genético, un pronóstico, una terapia personalizada y un adecuado consejo genético y reproductivo a los pacientes y a sus familias.

Ante la sospecha clínica de una DHR es imperativo derivar al paciente a una Unidad de Asesoramiento Genético. En la consulta inicial se llevará a cabo una entrevista para conocer todos los detalles de la familia que nos permitan construir un árbol genealógico y así obtener información ordenada de la misma, variaciones en la expresión y presuponer el posible patrón de herencia. Este árbol debe recoger información de, al menos, tres generaciones, incluyendo tanto a familiares afectados como no afectados. Con esta información podremos identificar al caso índice, que puede no ser el consultante, y al resto de familiares en riesgo susceptibles de someterse a estudio genético en el caso de identificar una variante causal.

A partir de toda la información acumulada en estas entrevistas y en base a la sospecha clínica que exista, se solicitará un análisis genético concreto. Esto facilitará una adecuada caracterización molecular. Existen varias formas de abordarlo. Actualmente se utilizan técnicas de *next generation sequencing* (NGS) que se combinarían con otras más clásicas como la secuenciación Sanger, *arrays* de hibridación genómica comparada, polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) y amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA), entre otros.

En la NGS hay diferentes estrategias. Algunas cuya relevancia merece la pena destacar suponen:

- a) la realización de estudios dirigidos a un conjunto de genes mediante paneles dirigidos;
- b) estudios de exoma completo donde se analizan las regiones codificantes y de splicing del genoma y que representa un 2-3% de todo el genoma y
- c) estudios de genoma completo donde se estudia todo el material genético del individuo.

En los paneles se lleva a cabo la secuenciación de los exones y regiones de splicing de una serie de genes seleccionados en relación al fenotipo descrito en el paciente y la sospecha diagnóstica. Esta es la estrategia más adecuada en enfermedades que están muy bien definidas clínicamente. Se trata de enfermedades en las que se conoce la mayoría de los genes implicados y muestran heterogeneidad genética muy baja. En cambio, la secuenciación del exoma y del genoma son más apropiadas para enfermedades que tienen heterogeneidad fenotípica y genética mayores como sucede en la mayoría de DHR.

A pesar del importante avance que se ha experimentado con la implicación de nuevos genes en relación con estas patologías, y del rendimiento diagnóstico que nos han ido proporcionando los estudios genéticos realizados hasta la actualidad, aún queda un 40-45% de pacientes con

DHR pendientes de diagnóstico. Eso se debe, básicamente, a las limitaciones que tiene la tecnología biomédica. En este sentido, el análisis de exomas o genomas completos es lo que nos permitirá descubrir variaciones patogénicas en genes no estudiados previamente o, al menos, no asociados a la DHR.

Una vez diagnosticada esta patología se debe informar al paciente del diagnóstico, así como del riesgo de transmitirlo a su descendencia. Si se detecta la variante responsable se puede ofrecer a los pacientes que se encuentren en edad para ello, distintas opciones reproductivas como el estudio prenatal o el diagnóstico preimplantacional. Además, se le debe ayudar a comprender el riesgo y los métodos de prevención disponibles, así como asesorarle en la toma de decisiones sobre el cuidado de la salud y estrategias de adaptación a su situación. Por esta razón, es fundamental un manejo multidisciplinar que integre a los servicios de Oftalmología y Genética para que aporten el adecuado asesoramiento oftalmológico y genético. Además, dicho asesoramiento puede ayudar a los pacientes a lidiar con los aspectos psicológicos de su pérdida de visión.

Actualmente, solo es posible la prevención de las distrofias hereditarias mediante el consejo genético y el diagnóstico prenatal o preimplantacional. Afortunadamente, los avances en la investigación sobre estas afecciones apuntan a un futuro terapéutico sustentado en tres estrategias [9].

- Terapia génica sobre la retina con la corrección del defecto básico
- Uso de vías metabólicas complementarias o alternativas para atenuar el defecto sobre la célula y sobre la fototransducción
- El rescate de las células retinianas dañadas mediante el trasplante de fotorreceptores fetales.

Un avance reciente en terapia génica para retinosis pigmentaria avanzada de pacientes con pérdida de visión severa y permanente procede de Nanoscope Therapeutics Inc. [10]. Concretamente, los resultados de un ensayo clínico en fase 2b de dos años de duración con MCO-010 han mostrado que, tanto el grupo de dosis alta como el de dosis baja, experimentaron una mejora significativa en la agudeza visual en comparación con el grupo de control simulado. Además, es interesante destacar que MCO-010 fue bien tolerado sin eventos graves relacionados con el tratamiento. En conjunto, avances como este son un paso emocionante en la investigación y desarrollo de terapias para enfermedades oculares devastadoras como la retinosis pigmentaria.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El estudio de la distrofia hereditaria de retina es muy importante desde varios puntos de vista. Por un lado, analizar estas variaciones y cómo influyen en la función retiniana contribuirá a comprender los procesos genéticos asociados a la enfermedad. En segundo lugar, porque, como vimos en los avances con el MCO-010, su estudio facilitará el desarrollo de tratamientos innovadores que ayuden a corregir las variaciones genéticas responsables de la enfermedad. En tercer lugar, permitirá un diagnóstico temprano de la enfermedad y más posibilidades de mejorar la calidad de vida del enfermo y de sus familias. En nuestro caso, para llevar a cabo este trabajo, se ha podido disponer de la historia clínica de 97 pacientes y, atendiendo a la información disponible, se han planteado los siguientes objetivos:

Objetivo principal

Describir los datos de los estudios genéticos y oftalmológicos de los pacientes con DHR en una unidad de referencia (CHUC), desde el 1 de enero de 2017 hasta el 31 de diciembre del 2023. De este modo sabremos qué tipo de patologías predominan en nuestra población, cuántos pacientes tienen estudio genético y qué tipo de estudio se les ha realizado así como el rendimiento del diagnóstico genético.

Objetivos específicos

- Describir el diagnóstico clínico y genético de los pacientes con DHR.
- Presentar medidas cuantitativas de la frecuencia de los distintos tipos de DHR en los pacientes en los que se llegó al diagnóstico genético.
- Presentar un resumen del tipo de análisis genético realizado en los pacientes con DHR en los que se llegó al diagnóstico genético y en los que no.
- Mostrar mediante datos cruzados, patrones asociativos de:
 - a) Los valores de agudeza visual, diagnóstico genético, enfermedad oftalmológica, cigosidad, patrón hereditario y manifestación fenotípica.
 - b) Los valores del campo visual, diagnóstico genético, enfermedad oftalmológica, cigosidad, patrón hereditario y manifestación fenotípica.
 - c) Los valores de grosor macular, diagnóstico genético, enfermedad oftalmológica, cigosidad, patrón hereditario y manifestación fenotípica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño, periodo y área de estudio.

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de los pacientes con sospecha de Distrofia Hereditaria de Retina (DHR) que fueron atendidos en el Servicio de Oftalmología del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias entre 2017 y 2023. El CHUC presta asistencia sanitaria a una población de 483.717 habitantes [11] ya que es el centro de referencia para el Área Norte de Tenerife (399.842 habitantes). Además, es el Hospital de referencia de la Isla de la Palma a efectos de urgencia y hospitalización, así como de apoyo a las especialidades para la atención de patologías que sobrepasen el nivel de recursos ofrecidos en dicha Área (83.875 habitantes).

Pacientes

Para este estudio se empleó el historial genético y oftalmológico de 97 pacientes con sospecha de DHR. La edad media establecida el 31 de diciembre de 2023 es $M=41,9$ ($DE=18,4$) estando el 50% de la muestra entre el primer cuartil ($Q1=27$) y el tercer cuartil ($Q3=56$).

Atendiendo a nuestros criterios de exclusión, eliminamos a aquellos pacientes que no fueron diagnosticados de DHR ($n=14$) y a aquellos que eran heterocigotos con un único gen afectado de herencia AR ($n=11$). Por consiguiente, este estudio se llevó a cabo con los 72 pacientes restantes. El diagrama jerárquico que se presenta en la figura 1 muestra el proceso de selección de pacientes.

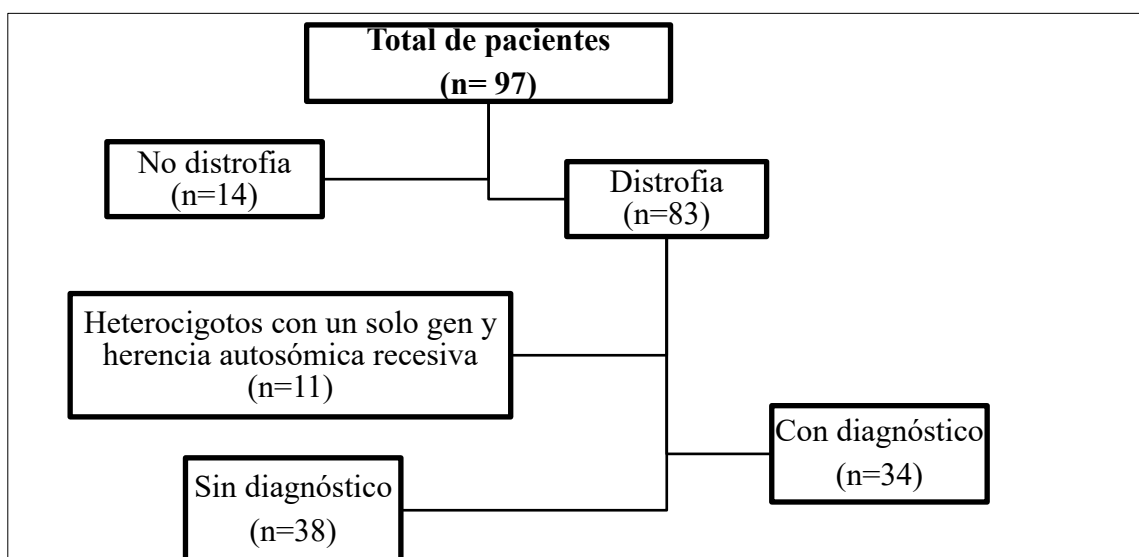


Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes.

Variables del estudio

Las variables de los pacientes seleccionados se recogieron sistemáticamente de forma retrospectiva. Estas incluyen:

(a) Variables sociodemográficas

- Fecha de nacimiento
- Género

(b) Variables de clasificación médica

- Enfermedad (retinosis pigmentaria, enfermedad de Stargard...)

(c) Variables del estudio genético

- Tipo de estudio genético (MLPA, NGS panel, NGS exoma dirigido)
- Resultado del estudio genético (patogénica, probablemente patogénica y significado incierto)
- Patrón de herencia

(d) Variables oftalmológicas:

- Agudeza visual (AV): Es la capacidad de resolución espacial del sistema visual que nos permite discernir entre dos puntos cercanos en el espacio, separados entre sí por un ángulo determinado. Se estudia mediante la identificación de optotipos [12]. Normalmente, la clasificación de la AV emplea 5 categorías [13,14]: visión normal (1.5 - 0.8); visión casi normal (0.7 - 0.4); visión moderadamente baja (0.3 - 0.150); visión gravemente disminuida (0.1 - 0.05) y ceguera legal o visión profundamente reducida (menor que 0,05). Además, se dispone de anotaciones como cuenta dedos y movimiento de manos para los que se han establecido valores numéricos de AV, siendo estos de 0.025 y 0.0063, respectivamente.
- Campo visual (CV): Se corresponde con el área total en el que los objetos se pueden ver en la visión lateral mientras se enfoca un punto central. La amplitud se mide en grados, alcanzando aproximadamente 91,5° en sentido temporal, hasta 75° hacia abajo, 60° hacia arriba y 60° en sentido nasal. La AV es máxima en la fovea y va disminuyendo hacia la periferia. La papila, que es la cabeza del nervio óptico es la mancha ciega, pues carece de conos y bastones. Existen diversos índices para analizar los resultados perimétricos, pero en este trabajo se utilizará el defecto medio (MD), que representa la desviación media general de la norma corregida por edad. Este parámetro se mide en decibelios (dB). De este modo, el defecto medio del campo visual se clasifica en (a) leve-moderado con $MD < 6$ dB y (b) déficit severo y terminal con $MD > 6$ dB.
- Grosor macular: Consiste en la medida de la anchura macular central por OCT. En caso de que esté muy engrosado estaremos ante un Edema macular que consiste en la presencia

de fluido en la mácula. Esto va a distorsionar la visión haciendo que los objetos se vean borrosos y/o descoloridos. Se evalúa principalmente con la tomografía de coherencia óptica (OCT) que es una técnica de imagen no invasiva que permite obtener imágenes a tiempo real de la microestructura retiniana y proporciona medidas cuantitativas reproducibles del grosor macular. En este trabajo se presenta el promedio de grosor macular central (CST = Central Subfield Thickness) que se ha empleado para dividir a los pacientes en tres grupos: (a) por debajo de 200µm que implica riesgo de atrofia macular; (b) Entre 200µm y 300µm y (c) por encima de 300µm, donde es más probable la presencia de un edema macular.

Recogida de datos

Para la recogida de datos, dado el carácter retrospectivo del estudio, se solicitó a la Comisión de ética del CHUC la exención del consentimiento informado. Se pudo acceder a la Historia Clínica electrónica en SAP (System Analyse Programmentwicklung, software de gestión de datos que se utiliza en el HUC) de cada paciente trasladando los datos manualmente a una hoja de Excel. Cada historia clínica se registró de acuerdo a un código numérico con el objeto de anonimizar los pacientes (ley de documentación clínica, 41/2002, artículo 16).

Análisis estadístico de los datos

Para el análisis estadístico, los datos se trasladaron a una matriz estándar compatible con el programa estadístico SPSS. Esto permitió calcular las medidas promedio y forma de distribución de los valores en cada categoría. Además, para justificar empíricamente la organización de los diferentes apartados mediante el análisis de ambos ojos (AO) se calculó previamente el coeficiente de asociación mediante Chi cuadrado y correlación de Pearson.

RESULTADOS

En la descripción de los resultados empleamos como criterio organizador las tres variables oftalmológicas: Agudeza Visual (AV); Campo Visual (CV) y Grosor Macular (GM). Para ello, hemos distribuido a los pacientes atendiendo a los valores hallados en esos tres indicadores oftalmológicos y los hemos relacionado con las enfermedades oculares diagnosticadas.

DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS, ENFERMEDAD DE LOS PACIENTES CON DHR Y TIPO DE ESTUDIO GENÉTICO.

El análisis de los pacientes según sexo figura en la Tabla 2.

Tabla 2. Datos sociodemográficos de los dos grupos de pacientes.

	(n=72)	
	Frec.	%
Género		
Mujer	41	56,9
Hombre	31	43,1

La tabla 2 refleja que existe similar proporción de hombres y mujeres afectados por las DHR.

A continuación, en la Tabla 3 se presentan las enfermedades diagnosticadas.

Tabla 3. Enfermedades diagnosticadas.

Enfermedad	Frec	%
Distrofia retina inespecífica	4	11,8
Retinosis pigmentaria	19	55,9
Enf. Stargardt	3	8,8
Distrofia conos	1	2,9
Síndrome Usher	1	2,9
Distrofia conos vs. Stargard	1	2,9
Nictalopatía	1	2,9
Acromatopsia	2	5,9
Bestrofinopatía	1	2,9
Hermano con Retinosis	1	2,9
Total	34	100

De la tabla 3 conviene destacar que la patología más diagnosticada fue la Retinosis pigmentaria (55,9%) y en un menor porcentaje la Enfermedad de Stargard (8,8%), la Acromatopsia (5,9%) o la Distrofia de Conos (2,9%).

Tabla 4. Tipo de análisis genético realizado con los pacientes de los dos grupos.

	Análisis genético en diagnosticados (n=35)		Análisis genético en NO diagnosticados (n=38)	
	Frec.	%	Frec.	%
P4	1	2,9	1	2,6
P26	3	8,8	1	2,6
P32	5	14,7	10	26,3
P33	-	-	1	2,6
P56	2	5,9	1	2,6
P57	2	5,9	6	15,8
Exoma de 62 genes	3	8,8	-	-
Exoma 65	11	32,4	4	10,5
Exoma de 269 genes	1	2,9	2	5,3
ADN mitocondrial	-	-	6	15,8
Otros	6	17,6	6	15,8
Total	34	100	38	100

Además, como se observa en la Tabla 4, existe un amplio rango de análisis genéticos realizados. Dentro del grupo de los diagnosticados predomina el exoma de 65 genes (32,4%) y en el de los no diagnosticados el panel de 32 genes (26,3%).

DATOS OFTALMOLÓGICOS Y GENÉTICOS

A continuación se presentan los datos relativos a los registros oftalmológicos de los 72 pacientes, divididos en 3 apartados: Agudeza visual, campo visual y grosor macular central.

La agudeza visual

Atendiendo a la clasificación de la agudeza visual en 5 categorías se elaboró la tabla 5 que presenta en un cuadro de doble entrada la frecuencia de pacientes en cada una de estas categorías para el ojo derecho (OD) y ojo izquierdo (OI).

Tabla 5. Frecuencia de pacientes agrupados según el valor en Agudeza visual en AO.*

OD	OI					TOTAL
	Normal 1,5-0,8	Casi Norm. 0,7-0,4	Mod. Baja 0,3-0,15	Grav. Dism. 0,1-0,05	Ceguera <0,05	
1. Normal (1,5-0,8)	14	4	0	0	0	18
2. Casi normal (0,7- 0,4)	3	6	1	1	1	12
3. Moderada Baja (0,3-0,15)	0	1	12	0	1	14
4. Gravem disminuid (0,1-0,05)	2	0	1	11	0	14
5. Ceguera (menor que 0,05)	0	1	1	3	5	10
TOTAL	19	12	15	15	7	68

* En negrita, las frecuencias totales y las frecuencias en las que AO convergen en el mismo grupo.

En la tabla 5 se observa que existe una fuerte convergencia en las frecuencias de pacientes que coinciden en el mismo grupo en AO (cuando el OD se incluye, por ejemplo, en el grupo 4 era altamente probable que también cayera en ese mismo grupo el OI). Esta convergencia fue comprobada estadísticamente mediante un Chi cuadrado.

El resultado ($\chi^2_{(16)}=114,9$; $p<.001$) muestra que la distribución del OD y OI en AV se halla significativamente asociada. Además, la correlación de Pearson calculada directamente con los valores continuos en el optotipo de la escala decimal en AO fue también significativo ($r=.828$; $p<.001$). En resumen, la correlación entre ambos ojos es tan buena como cabría esperar dado que la DHR suele afectar de forma simétrica a ambos ojos y, por tanto, justifica que analicemos los datos de AO conjuntamente.

Además, con el objeto de conseguir una imagen gráfica de cómo se distribuyen los pacientes en sus valores en AV los hemos representado mediante diagramas de barras distinguiendo a aquellos con una AV “normal y casi normal” (igual o mayor que 0,4) de aquellos pacientes con AV “baja y disminuida” (entre 0,3 y 0,05).

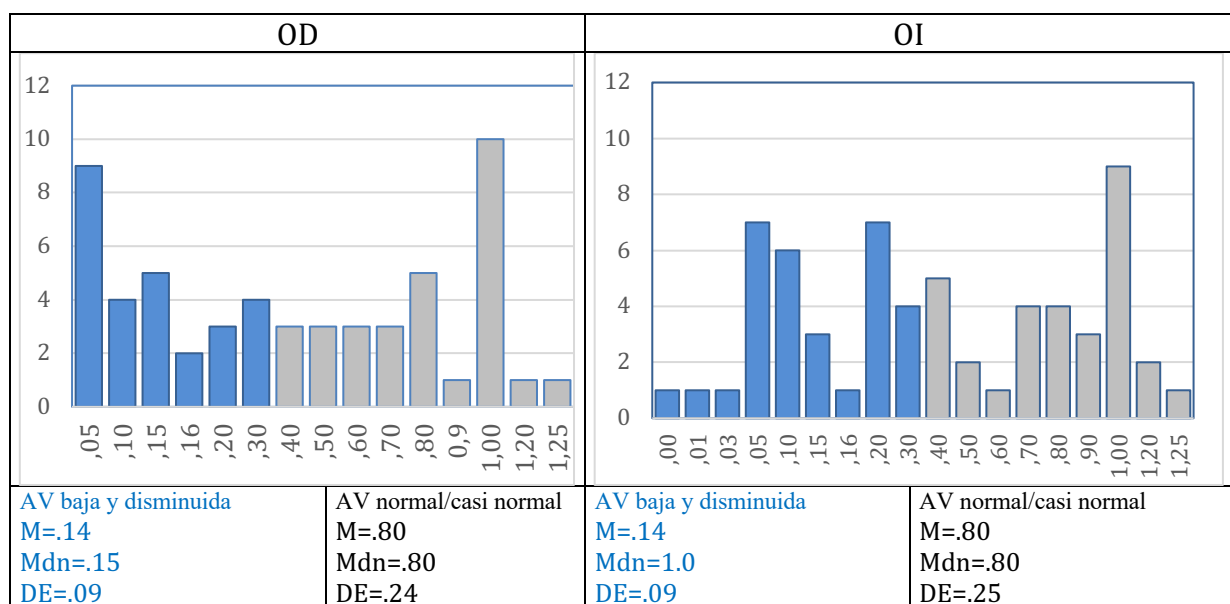


Figura 2. Distribución de los pacientes según agudeza visual en AO.*

* Barras en color azul representan a los pacientes con “AV baja y disminuida” y en color negro, pacientes con “AV normal/casi normal”. En la parte inferior de la figura se muestran las medias, medianas y desviación estándar de los dos grupos en AO.

Como se observa en la figura 2, hay una menor variabilidad en AO en los pacientes “AV baja y disminuida” ($DE_{OD}=.09$ y $DE_{OI}=.09$) que en los pacientes con “AV normal y casi normal” ($DE_{OD}=.24$ y $DE_{OI}=.25$).

En la tabla 6, se presenta la distribución de la agudeza visual en función de si se obtuvo o no un diagnóstico genético. Se incluyeron en el grupo Ceguera legal a los pacientes con AV<0,05 en ambos ojos o menor que 0,05 en un ojo y menor que 0,1 en el otro.

Tabla 6. Datos de agudeza visual en diagnosticados y no diagnosticados.

	AV Normal/ Casi normal		AV Baja/ disminuida		Ceguera		Asimétricos		TOTAL
	Frec	%	Frec	%	Frec	%	Frec	%	
Con diagnóstico	11	32,4	14	41,2	4	11,8	5	14,7	34
Sin diagnóstico	16	42,1	10	26,3	4	10,5	8	21,1	38

En la tabla 6, es interesante observar que dentro de los pacientes con diagnóstico genético la mayoría fueron diagnosticados con una AV baja/disminuida (41,2%) mientras que en los que no se obtuvo el diagnóstico, predominó la AV normal/casi normal (42,1%).

En la tabla 7 se presentan los datos de los pacientes con diagnóstico genético atendiendo a su agudeza visual. Concretamente, se muestra el patrón de herencia, la cigosidad, la enfermedad diagnosticada y el fenotipo del fondo de ojo.

Tabla 7. Datos de pacientes con diagnóstico genético.*

NºPAC.	ENFERMEDAD	CIGOSIDAD	PATRON HERENCIA	FENOTIPO
Pacientes con AV Normal /Casi normal				
OF002	DISTR RETINIA	Heterocigoto	AD	OD: Alteración hipopigmentada área macular, papila dln, periferia sin lesiones ; OI: idem con mayor alteración pigmentaria
OF013	RETINOS PIGM	Homocigoto	AR	OD: migración pigmento sobre zona hipopigmentada perivascularsiguiendo arcadas, retinosquiasis periferia temporal inferior limitada, depósitos amarillentos brillantes dispersos. OS: migración pigmento sobre zona hipopigmentada perivascular siguiendo arcadas, retinosquiasis arcada superior e inferior sin afectación macular, depósitos amarillentos dispersos
OF056	RETINOS PIGM	Homocigoto	AR	OD: Palidez papilar, patrón granulado y moteado EPR, vasos filiformes, espículas periféricas, MER ; OI: patrón granulado y moteado EPR, vasos filiformes, algún vaso hialinizado peripapilar, espículas periféricas
OF057	RETINOS PIGM	Heterocigoto	AR	
OF058	RETINOS PIGM	Homocigoto	AR	OD y OS: dln
OF068	RETINOS PIGM	Hemicigoto	Ligada a X	Degeneración tapetoretiniana en patrón de retinosis pigmentaria

OF070	NICTALOPATIA	Heterocigoto	AR	OD: Papila con buena coloración y buen anillo neurorretiniano, mínimo moteado granular macular, retina periférica sin alteraciones ; OI: Desprendimiento vítreo posterior, papila oblicua con buena coloración y buen ANR, brillo macular disminuido, periferia sin lesiones
OF080	RETINOS PIGM		AD	AO: Triada clásica de la RP bastante avanzada (espículas óseas periféricas de distribución periférica respetando solo el área foveal central, palidez papilar y adelgazamiento vascular)
OF082	RETINOS PIGM	Heterocigoto	AD	OD: Papila dln, atrofia retiniana anular perimacular más marcada en sector nasal y menos en temporal, no espículas periféricas ; OI: idem
OF086	SIND USHER	Heterocigoto	AR	OD: Brillo macular alterado con cierto aspecto pliegues radiales, vasos arteriales ligeramente adelgazados, cambios pigmentarios periféricos con espículas pigmentadas dispersas. Papila con buen aspecto, sonrosada. OI idem
OF103	DISTR RETINIA	Heterocigoto	AD	OD: EPR macular
Pacientes con AV Baja/ Disminuida				
OF004	ACROMATOPSIA	Homocigoto	AR	OD: dln ; OI mácula con pequeña lesión blanquecina en parte más temporal de mácula de 1/2 -1/3 DP
OF009	RETINOS PIGM	Heterocigoto	AD	OD: Mácula deslustrada, papila pálida. No tiene la triada típica de la RP; OI: Idem
OF018	RETINOS PIGM	Heterocigoto	AD	Degeneración tapetoretiniana en patrón de RP
OF019	DISTROF CONOS	Homocigoto	AR	OD: Atrofia perifoveal, mácula deslustrada, moteado granular EPR difuso. OS: Banda blanquecina inferior a fovea, parches atrofia perifoveal y polo posterior, moteado granular EPR
OF020	ENF STARGARDT	Homocigoto	AR	Depósitos blanco-amarillentos perifoveales con alteración epitelio-pigmentario (EPR)
OF020-1	DISTR RETINIA	Heterocigoto	AR	
OF028	ACROMATOPSIA	Homocigoto	AR	OD y OI: Zona hipopigmentación perifoveal nasal, atrofia peripapilar, buen ANR. OI: Punteado atrofia EPR foveal
OF037	DIST CONOS VS STARGARDT	Heterocigoto	AR	OD: Atrofia macular severa, zonas de hiperplasia EPR, GF 197u ; OS: Atrofia macular severa, zonas de hiperplasia EPR, GF 145u, HP anclada
OF047	DISTR RETINIA	Heterocigoto	AR	dln salvo E/P amplia
OF071	RETINOS PIGM	Heterocigoto	AR	AO: Cambios pigmentarios periféricos y en arcadas retinas aplicadas
OF074	BESTROFINOPATÍA	Heterocigoto	AR	OD: Atrofia macular, MER, papila dln, moteado granular EPR ; OI: MER, lesión aspecto colobomatoso yuxtafoveal, moteado granular EPR
OF079	ENF STARGARDT	Heterocigoto	AR	Lesión macular típica de Stargardt
OF087	RETINOS PIGM	Homocigoto	AR	OD: Cambios pigmentarios dispersos, se adivinan espículas pigmentadas, mácula brillo alterado ; OI: idem pero más marcado
OF097	RETINOS PIGM	Hemicigoto	Ligada a X	OD: Distrofia hereditaria de la retina con afectación de predominio macular ; OI dln
Pacientes con ceguera				
OF067	RETINOS PIGM	Homocigoto	AR	OD: Retina compatible con retinosis pigmentaria, palidez papilar ; OI idem
OF073	RETINOS PIGM	Homocigoto	AR	OD: Papila excavada, pálida, vasos filiformes, severos cambios pigmentarios, estafiloma posterior, flóculos vítreos; OI: idem

OF091	RETINOS PIGM	Homocigoto	AR	OD: Severos cambios pigmentarios dispersos, atenuación vascular. Aspecto retinosis pigmentaria avanzada ; OI ídem
OF093	RETINOS PIGM	Heterocigoto	AR	OD: Palidez papilar, vasos filiformes, patrón de RP ; OI: ídem

* En la tabla figura la información sobre cigosidad, patrón hereditario, enfermedad ocular y manifestación fenotípica de pacientes agrupados según su agudeza visual.

Atendiendo a la información que nos proporciona la tabla 7, la cigosidad en el grupo “AV Normal/Casi normal” fue predominantemente heterocigota (54,5%) siendo muy similar a la del grupo “AV baja y disminuida” (57,1%). En cambio, de los cuatro pacientes del grupo “Ceguera”, 3 fueron homocigotos (75%). Respecto al Patrón de herencia el predominante fue el autosómico recesivo en los 3 grupos.

El campo visual

Dado el número limitado de pacientes con distrofia y variante genética de los que tenemos datos del campo visual en ambos ojos (n=40), los hemos agrupado en dos categorías: MD inferior a 6 (menos afectado) y MD superior a 6 (mayor grado de afectación). Además, tal como se hizo con los datos de la AV, aquí también hemos representado a los pacientes mediante un cuadro de doble entrada (Tabla 8) y se ha comprobado la relación estadística entre los índices de AO. Es decir, se ha comprobado si la distribución en la frecuencia de las dos categorías en el OD coincidía con la frecuencia en las dos categorías del OI.

Tabla 8. Frecuencia de pacientes agrupados según el valor en MD en AO.*

	OI		
OD	Moderado (MD< 6)	Severo (MD>6)	TOTAL OD
Moderado (MD< 6)	7	1	8
Severo (MD>6)	3	29	32
TOTAL OI	10	30	40

* En negrita las frecuencias totales y las frecuencias que convergen en el mismo grupo.

Como se ve en la Tabla 8, hay una convergencia entre OD y OI en los valores agrupados de MD (ocurre en 36 [90%] de los casos) dando lugar a un Chi-cuadrado significativo ($\chi^2_{(1)}=20,83$; $p<.001$) y a una elevada correlación de Pearson ($r=.946$; $p<.001$). Como ocurrió con la AV, también con el campo visual hallamos una fuerte tendencia a la simetría. Aunque, se cuenta con pocos pacientes, los datos muestran que esta tendencia se da sobre todo en las lesiones severas (MD>6).

Los diagramas de barras de los valores agrupados que se presentan en la figura 3 muestran cómo se distribuyen los pacientes en las MD del campo visual de ambos ojos.

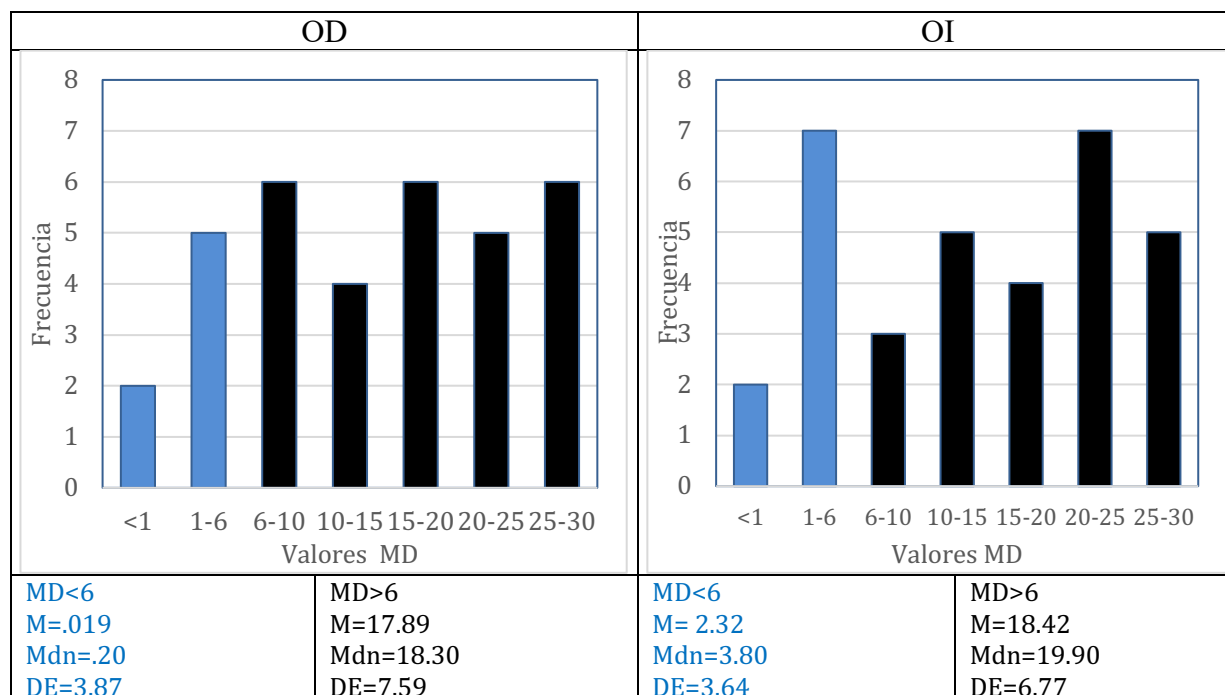


Figura 3. Distribución de los pacientes según MD del campo visual.*

* Barras en color azul representan a los pacientes con MD<6 y en color negro, patients con MD>6. En la parte inferior de la figura se muestran las medias, medianas y desviación estándar de los dos grupos en MD.

Como se observa en la figura 3, los valores estadísticos de la desviación estándar muestran que hay una mayor dispersión en quienes tienen una MD>6 (DE=7,59 y 6,77 frente a los que tienen una MD <6 (DE=3,87 y 3,64).

A continuación, se presenta en la Tabla 9 la distribución del campo visual en función de si se obtuvo o no un diagnóstico genético.

Tabla 9. Datos del campo visual en diagnosticados y no diagnosticados.

	<6MD		MD>6		Asimétricos		Total
	Frec	%	Frec	%	Frec	%	
Con diagnóstico	3	18,8	11	68,8	2	12,5	16
Sin diagnóstico	3	16,7	12	66,7	3	16,7	18

Esta tabla muestra que en ambos grupos, más de la mitad de pacientes presentaron una gran afectación del campo visual (MD>6).

Además, en la tabla 10 se presentan los datos de los pacientes con diagnóstico genético atendiendo al campo visual. Concretamente, se muestra el patrón de herencia, la cigosidad, la enfermedad diagnosticada y el fenotipo del fondo de ojo.

Tabla 10. Datos de pacientes con diagnóstico genético.*

NºPAC.	ENFERMEDAD	CIGOSIDAD	PATRON HERENCIA	FENOTIPO
Pacientes con MD<6				
OF002	DISTR RETINIA	Heterocigoto	AD	OD: Alteración hipopigmentada área macular, papila dln, periferia sin lesiones ; OI: idem con mayor alteración pigmentaria
OF018	RETINOS PIGM	Heterocigoto	AD	Degeneración tapetoretiniana en patrón de RP
OF091	RETINOS PIGM	Homocigoto	AR	OD: Severos cambios pigmentarios dispersos, atenuación vascular. Aspecto retinosis pigmentaria avanzada ; OI idem
Pacientes con MD>6				
OF013	RETINOS PIGM	Homocigoto	AR	OD (lente 165): migración pigmento sobre zona hipopigmentada perivascular siguiendo arcadas, retinosquiasis periferia temporal inferior limitada, depósitos amarillentos brillantes dispersos. OI: migración pigmento sobre zona hipopigmentada perivascular siguiendo arcadas, retinosquiasis arcada superior e inferior sin afectación macular, depósitos amarillentos dispersos
OF056	RETINOS PIGM	Homocigoto	AR	OD: Palidez papilar, patrón granulado y moteado EPR, vasos filiformes, espículas periféricas, MER ; OI: patrón granulado y moteado EPR, vasos filiformes, algún vaso hialinizado peripapilar, espículas periféricas
OF058	RETINOS PIGM	Homocigoto	AR	OD y OI: dln
OF082	RETINOS PIGM	Heterocigoto	AD	OD: Papila dln, atrofia retiniana anular perimacular más marcada en sector nasal y menos en temporal, no espículas periféricas ; OI: idem
OF009	RETINOS PIGM	Heterocigoto	AD	OD: Mácula deslustrada, papila pálida. No tiene la triada típica de la RP; OI: Idem
OF019	DISTROF CONOS	Homocigoto	AR	OD: Atrofia perifoveal, mácula deslustrada, moteado granular EPR difuso. OI: Banda blanquecina bajo fóvea, moteado granular EPR
OF020	ENF STARGARDT	Homocigoto	AR	Depósitos blanco-amarillentos perifoveales con alteración epitelio-pigmentario
OF020-1	DISTR RETINIA	Heterocigoto	AR	
OF028	ACROMATOPSIA	Homocigoto	AR	OD y OI: Zona hipopigmentación perifoveal nasal, atrofia peripapilar, buen ANR. OI: Punteado atrofia EPR foveal
OF071	RETINOS PIGM	Heterocigoto	AR	AO: Cambios pigmentarios periféricos y en arcadas retinas aplicadas
OF087	RETINOS PIGM	Homocigoto	AR	OD: Cambios pigmentarios dispersos, espículas pigmentadas, mácula brillo alterado ; OI: idem

* En la tabla se muestra la información sobre cigosidad, patrón hereditario, enfermedad ocular y manifestación fenotípica de pacientes agrupados según MD.

De los valores genéticos presentados en la tabla 10, destaca que en los pacientes con MD>6, siete son homocigotos y cuatro heterocigotos y que el patrón de herencia predominante fue la AR.

Grosor macular central

Con los pacientes con DHR de los que disponemos de datos cuantitativos sobre grosor macular se elaboró una tabla de doble entrada con las tres categorías de pacientes con el fin de determinar el grado de simetría en el grosor macular central entre ambos ojos.

Tabla 11. Frecuencia de pacientes agrupados según el valor CST en AO.*

	OI			
OD	<200µm	200 - 300µm	>300µm	TOTAL
<200µm	11	2	1	14
200-300µm	4	22	4	30
>300µm	1	6	9	16
TOTAL	16	30	14	60

* En negrita frecuencias totales y frecuencia de pacientes que convergen en el mismo grupo en AO.

Como se puede ver en la Tabla 11, las frecuencias en negrilla muestran que hay una fuerte convergencia entre AO, un patrón que confirma el análisis mediante Chi-cuadrado ($\chi^2_{(4)}=36,27$; $p<.001$), pero también la correlación de Pearson con los valores continuos directos de los dos ojos ($r=.635$; $p<.001$).

En la figura 4 se representa la distribución de los valores hallados en cada ojo distinguiéndolos en tres grupos según grosor macular central (CST) <200µm; entre 200µm y 300µm y > 300µm.

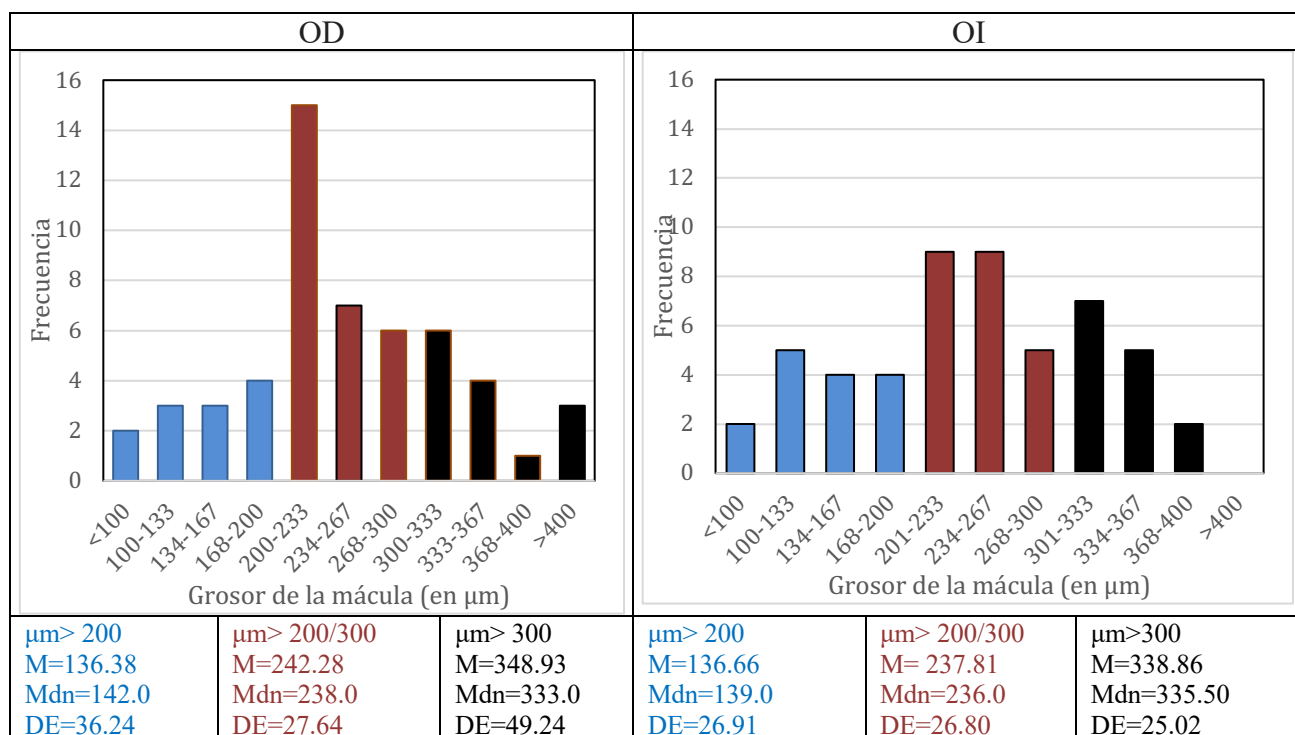


Figura 4. Distribución de los pacientes según grosor de la mácula.*

* Barras en color azul representan a los pacientes con CST $<200\mu\text{m}$; en color negro pacientes con CST entre $200\mu\text{m}$ y $300\mu\text{m}$ y en color gris pacientes con CST $>300\mu\text{m}$. En la parte inferior de la figura se muestran las medias, medianas y desviación estándar de los tres grupos según grosor macular (en μm).

Como se observa en la figura 4, hay una alta similitud en la distribución de los valores en AO con el 50% aproximado de pacientes en el grupo con grosor entre $200\mu\text{m}$ y $300\mu\text{m}$. Además, hay una mayor variabilidad en el grupo $>300\mu\text{m}$ del OD (DE=49.24) que del OI (DE=25.02) y una mayor proporción de pacientes en el grupo CST entre $200\text{-}300\mu\text{m}$.

A continuación en la tabla 12 se presentan los datos del grosor de la mácula en los pacientes con diagnóstico y sin diagnóstico genético.

Tabla 12. Datos del grosor de la mácula en diagnosticados y no diagnosticados.

	CST $<200\mu\text{m}$		CST 200 - 300 μm		CST $>300\mu\text{m}$		Asimétricos		TOTAL
	Frec	%	Frec	%	Frec	%	Frec	%	
Con diagnóstico	5	17,9	9	32,1	6	21,4	8	28,6	28
Sin diagnóstico	6	17,7	13	38,2	3	8,8	12	35,3	34

En la tabla 12, es relevante considerar que en ambas categorías predomina un CST $200\text{-}300\mu\text{m}$.

Finalmente, en la tabla 13 se presentan los datos de los pacientes con diagnóstico genético atendiendo al grosor macular. Concretamente, se muestra el patrón de herencia, la cigosidad, la enfermedad diagnosticada y el fenotipo del fondo de ojo.

Tabla 13. Datos de pacientes con diagnóstico genético.*

NºPAC.	ENFERM	CIGOC	PATRON HERENCIA	FENOTIPO
Pacientes con CST<200				
OF077	ENF STARGARDT	Heterocigoto	AR	OD y OI: Máculas deslustradas, retina periférica sin lesiones
OF079	ENF STARGARDT	Heterocigoto	AR	Lesión macular típica de Stargardt
OF097	RETINOS PIGM	Hemicigoto	Ligada a X	OD: Afectación de predominio macular ; OI dln
OF020	ENF STARGARDT	Homocigoto	AR	Depósitos blanco-amarillentos perifoveales con alteración epitelio-pigmentario (EPR)
OF020-1	DISTR RETINIA	Heterocigoto	AR	
Pacientes con CST entre 200 y 300				
OF039	RETINOS PIGM	Homocigoto	AR	No palidez papilar, adelgazamiento vascular, espículas óseas pigmentarias que afectan a retina fuera de arcada
OF057	RETINOS PIGM	Heterocigoto	AR	
OF068	RETINOS PIGM	Hemicigoto	Ligada a X	Degeneración tapetoretiniana
OF070	NICTALOPATIA	Heterocigoto	AR	OD: Papila con buena coloración y buen anillo neurorretiniano, mínimo moteado granular macular, periférica sin alteraciones ; OI: Desprendimiento vítreo posterior, papila oblicua con buena coloración y buen ANR, brillo macular disminuido, periferia sin lesiones
OF080	RETINOS PIGM		AD	AO: Triada clásica bastante avanzada (espículas óseas periféricas de distribución periférica respetando el área foveal central, palidez papilar y adelgazamiento vascular)
OF074	BESTROFINOPATÍA	Heterocigoto	AR	OD: Atrofia macular, MER, papila dln, moteado granular EPR ; OI: MER, lesión aspecto colobomatoso yuxtafoveal, moteado granular EPR
OF002	DISTR RETINIA	Heterocigoto	AD	OD: Alteración hipopigmentada área macular, papila dln, periferia sin lesiones ; OI: idem con mayor alteración pigmentaria
OF056	RETINOS PIGM	Homocigoto	AR	OD: Palidez papilar, patrón granulado y moteado EPR, vasos filiformes, espículas periféricas, MER ; OI: patrón granulado y moteado EPR, vasos filiformes, algún vaso hialinizado peripapilar, espículas periféricas
OF082	RETINOS PIGM	Heterocigoto	AD	OD: Papila dln, atrofia retiniana anular perimacular más marcada en sector nasal, no espículas; OI: idem
Pacientes con CST>300				
OF086	SIND USHER	Heterocigoto	AR	OD: Brillo macular alterado con aspecto de pliegues radiales, vasos arteriales adelgazados, cambios pigmentarios periféricos con espículas pigmentadas dispersas. Papila con buen aspecto, sonrosada. OI idem
OF047	DISTR RETINIA	Heterocigoto	AR	dln salvo E/P amplia
OF093	RETINOS PIGM	Heterocigoto	AR	OD: Palidez papilar, vasos filiformes, patrón de RP ; OI: idem
OF058	RETINOS PIGM	Homocigoto	AR	OD y OS: dln
OF009	RETINOS PIGM	Heterocigoto	AD	OD: Mácula deslustrada, papila pálida.; OI: Idem
OF087	RETINOS PIGM	Homocigoto	AR	OD: Cambios pigmentarios dispersos, espículas pigmentadas, mácula brillo alterado ; OI: idem

* En la tabla figura la información sobre cigosidad, patrón hereditario, enfermedad ocular y manifestación fenotípica de pacientes agrupados según CST.

Atendiendo a la información que nos proporciona la tabla 13, la cigosidad en el grupo “CST200-300 μ m” (5 Heteroc.; 2 Homocig.; 1 Hemic) es muy similar a la del grupo “CST>300 μ m” (4 Heteroc.; 2 Homocig.). Respecto al patrón de herencia es autosómica recesiva en 6 pacientes (5 en “CST200-300 μ m” y 5 en “CST>300 μ m”) mientras que es autosómica dominante en 3 pacientes (3 en “CST200-300 μ m” y 1 en “CST>300 μ m”).

DISCUSIÓN

El objetivo de este trabajo fue analizar los datos de los estudios genéticos y oftalmológicos de los pacientes con DHR en una unidad de referencia (CHUC), desde el 1 de enero de 2017 hasta el 31 de diciembre del 2023. Los datos nos muestran que la DHR es poco frecuente [15] ya que en ese periodo solo se registraron 83 pacientes. El análisis retrospectivo limitado a 72 pacientes nos mostró que, al igual que en estudios publicados previamente, las DHR se presentan con una gran variabilidad clínica. En nuestro caso, la patología diagnosticada más frecuentemente fue la retinosis pigmentaria (55,9%) seguida de la enfermedad de Stargard (8,8%). El resto, presentó una incidencia mucho menor (2,9%).

Como vemos en nuestros datos, la DHR esconde una complejidad genética. Esto se debe a que están implicados muchos genes diferentes y que, no solo varios genes pueden dar lugar a un mismo fenotipo, sino que un único gen puede dar lugar a diferentes fenotipos [16]. Como recoge la base de datos RetNet actualizada a 16 de abril de 2024, esta patología se ha relacionado con 289 genes y 36 loci [17]. Además, estos pueden heredarse de forma AD, AR o ligada al cromosoma X y, raramente, por herencia mitocondrial o digénica. Pero, junto al patrón de herencia hay otros factores que pueden influir como son la penetrancia incompleta o reducida, la expresividad variable o la heteroplasmia. Esto explica la enorme heterogeneidad que presenta la DHR de los pacientes observados. No es, por tanto, arbitrario que se hayan empleado diferentes estrategias de análisis genético con los pacientes del estudio. La estrategia de análisis genético más empleada en los pacientes con diagnóstico genético fue el exoma de 65 genes (32,4%) y en los que no se consiguió el diagnóstico genético, el panel de 32 genes (26,3%). En la actualidad, el abordaje genético se ha modificado a exoma dirigido de 269 genes.

Respecto a la clínica, en este estudio hemos incluido los datos de agudeza visual, defecto medio del campo visual y grosor macular central, y el análisis de frecuencia ha mostrado que los valores hallados son altamente convergentes en ambos ojos, indicando que se trata de patologías bilaterales y simétricas. Los estudios genéticos han revelado un gran rendimiento, logrando llegar al diagnóstico en el 47,2% de los casos. De ellos, el 41,2% presentó una AV baja y disminuida de los que 35,7% eran homocigotos, 57,1% heterocigotos y 7,1% hemicigotos. Respecto al patrón de herencia, el 78,6% es AR, el 14,3% AD y el 7,1% ligado al cromosoma X. Además, se han observado daños severos en el campo visual, teniendo el 68,8% de ellos un MD>6. De estos, el 63,6% eran homocigotos y el 36,4% heterocigotos. Respecto al patrón de herencia, el 81,8 %

fue AR y el 18,2% AD. Finalmente, el grosor macular fue de 200-300 μ m en el 32,1%. De ellos, el 22,2% eran homocigotos, el 55,6% heterocigotos y de 1 se desconoce este dato. Respecto al patrón de herencia, el 55,6% fue AR, el 33,3% AD y el 11,1% ligado al cromosoma X.

Limitaciones y fortalezas del estudio:

El punto fuerte de este TFG está en que trata una temática novedosa. Conecta el diagnóstico clínico y el análisis genético en el campo de la oftalmología. Nuestro estudio muestra que esta conexión da lugar a resultados muy eficientes y tiene por delante un gran futuro. En contraposición, sus limitaciones se derivan del reducido tamaño muestral empleado que hace imposible algunos análisis que permitan extraer conclusiones más sólidas.

CONCLUSIONES

Entre las conclusiones más importantes que se derivan de este TFG es importante destacar lo siguiente:

Primero, que hay un alto rendimiento diagnóstico derivado de un adecuado enfoque clínico de los pacientes remitidos a consulta de asesoramiento genético. De hecho, identificar una variante genética relevante en un paciente trae consigo muchos beneficios. Entre otros, tomar decisiones bien informadas sobre el manejo de la enfermedad, elegir las mejores opciones de tratamiento, adoptar medidas preventivas y llevar a cabo una adecuada planificación familiar. Además, esta información también beneficia a los familiares que pueden prestarse a pruebas genéticas con el fin de detectar la presencia de la misma variante, identificar anticipadamente los riesgos y afrontar medidas preventivas adecuadas.

Segundo, los distintos registros obtenidos de la relación entre el diagnóstico oftalmológico y el genético, observado en nuestro estudio, permite concluir que cuanto más graves es una enfermedad, la certeza en el diagnóstico clínico tiende a ser más sólida y, por lo tanto, más probable es que esté acorde con el diagnóstico genético, algo que no ocurre cuando el fenotipo no es tan claro y el diagnóstico clínico no es tan ajustado. En consecuencia, es importante que el paciente tenga un buen diagnóstico clínico y que la sospecha de una causa genética esté fundamentada. De lo contrario, existe una alta probabilidad de que se desaprovechen recursos muy costosos en análisis que difícilmente den lugar a diagnósticos genéticos claros.

Tercero, la secuenciación de nueva generación (NGS) y la interpretación de las funciones genéticas, están proporcionando una mejor y más precisa comprensión de la correlación fenotipo-genotipo de enfermedades “raras” [18], como las que se han tratado en este TFG. Pero, además, el conocimiento cada vez más exhaustivo de la función de los genes afectados en el ciclo de la visión, sienta las bases para el desarrollo de tratamientos específicos. Estamos, pues, ante un futuro abierto a muchas posibilidades y a tratamientos esperanzadores para los pacientes afectados de Distrofia Hereditaria de Retina.

¿QUÉ HE APRENDIDO DURANTE ESTE TFG?

Con la realización de este trabajo he conseguido familiarizarme con una enfermedad poco conocida pero que produce una gran afectación en quienes la padecen. La falta de información sobre las DHR y su naturaleza heterogénea, tanto desde el punto de vista clínico como genético, hace difícil un diagnóstico clínico correcto y una confirmación genética. Además:

He conocido algunas medidas que se utilizan en oftalmología para llegar a un adecuado diagnóstico. Tener a mi disposición datos sobre agudeza visual, desviaciones en el campo visual, grosor de la mácula y manejar su significado ha sido apasionante.

También este TFG me ha acercado al mundo de la genética. Hasta que empecé este TFG, no había tenido un “contacto” tan estrecho con información relativa a una enfermedad. Observar algunas constantes y ver cómo estas tienen lugar con las DHR ha sido un verdadero descubrimiento.

También he aprendido a hacer un informe científico, ver que hay normas que hay que seguir, cómo consultar las redes y los dossiers, artículos, bases de datos, etc., para obtener información relevante para la investigación. Esta habilidad para llevar a cabo una investigación de manera autónoma me ha exigido mucho esfuerzo y ha sido un gran logro.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Orduz Montaña WA. Distrofias hereditarias retinianas: Estudio retrospectivo descriptivo [Trabajo fin de máster. Instituto Universitario de Oftalmología aplicada. Universidad de Valladolid.]. (2019).
2. Distrofias Hereditarias de Retina: Un Nuevo Paradigma. Número Especial Monográfico. Club Español de la Mácula, editor. Publicación electrónica. Octubre 2020. ISSN: 2660-8707
3. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud. Distrofias Hereditarias de Retina: Información para pacientes, familiares y cuidadores. [En línea]. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/egpc/pacientes_distrofias_presentacion/ (fecha de acceso: 21 de Noviembre de 2023).
4. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para las Distrofias Hereditarias de Retina. Guía de Práctica Clínica para las Distrofias Hereditarias de Retina. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2017. Guías de Práctica Clínica en el SNS.
5. Treviño Alanís MG, Escamilla Ocañas CE, González Cerna F, García Flores JB, Moreno Treviño M, Rivera Silva G. Retinosis pigmentaria en un adolescente. Boletín Médico del Hospital Infantil de México. 2015;72(3):195-198.
6. Michaelides M, Hunt DM, Moore AT. The genetics of inherited macular dystrophies. J Med Genet. 2003;40(9):641-650.
7. Koenekoop RK. The gene for Stargardt disease, ABCA4, is a major retinal gene: a mini-review. Ophthalmic Genet. 2003;24(2):75-80.
8. Cantalapiedra de la Fuente D. Estudio genético de distrofias hereditarias de retina: Desarrollo de una estrategia combinada para el diagnóstico de las formas recesivas y esporádicas de Retinosis Pigmentaria [Tesis doctoral]. Universidad Autónoma de Madrid. Facultad de Ciencias, Departamento de Biología; 2015.
9. Romo Mejias JM, editor. Actualización Médica en Enfermedades Genéticas. ICB Editores; 2012. ISBN-10: 8415540825, ISBN-13: 978-8415540823.
10. PR Newswire. Nanoscope Therapeutics Announces Positive Top-line Results from Randomized Controlled Trial of MCO-010 for Retinitis Pigmentosa. [Internet]. 2020 [Accedido en: Abril de 2024]. Disponible en: <https://www.prnewswire.com/news-releases/nanoscope-therapeutics-announces-positive-top-line-results-from-randomized-controlled-trial-of-mco-010-for-retinitis-pigmentosa-302098510.html>
11. ISTAC. Instituto Canario de Estadística. Cifras oficiales de población de Canarias 2024; [Accedido en: Abril de 2024]. Disponible en:

<https://www.gobiernodecanarias.org/istac/estadisticas/demografia/poblacion/cifraspadronales/E30245A.html>

12. Irigoyen C. Estudio epidemiológico clínico y molecular de la Retinosis Pigmentaria en Gipuzkoa [Tesis doctoral]. 26 de enero de 2018. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10810/27356>.
13. CIE-10-ES: Clasificación Internacional de Enfermedades, 4ª Edición. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. 2022.
14. Oftalvist. Agudeza visual: ¿Qué es y en qué consisten las pruebas? [Internet]. Fecha desconocida [Accedido en: Abril 2024]. Disponible en: <https://www.oftalvist.es/blog/agudeza-visual-que-es-y-pruebas>
15. Hohman, T.C. Hereditary Retinal Dystrophy. En: Whitcup, S., Azar, D. (eds) Pharmacologic Therapy of Ocular Disease. Handbook of Experimental Pharmacology, vol 242. Springer, Cham; 2016. https://doi.org/10.1007/164_2016_91
16. Retinal Information Network (RetNet). Lista de genes y loci de enfermedades hereditarias de la retina. Disponible en: <https://web.sph.uth.edu/RetNet/sum-dis.htm>. Consultado el 16 de Abril de 2024.
17. Daiger SP, Sullivan LS, Bowne SJ. Genes and mutations causing retinitis pigmentosa. Clin Genet. 2013;84(2):132-141. DOI: [10.1111/cge.12203](https://doi.org/10.1111/cge.12203).
18. Viveros-Aguilar A, Neria-González MI. Distrofias hereditarias de retina y la secuenciación de nueva generación. Rev Divulg Cient iBIO. 2024;6(2):167.