

## **Caracterización clínico-epidemiológica y genética de una familia con retinosis pigmentaria recesiva ligada al cromosoma X**

### **Clinical-Epidemiological Characterization and Genetics of a Family with Chromosome X-linked Recessive Retinitis Pigmentosa**

**Elayne E. Santana Hernández<sup>1</sup>, Víctor Jesús Tamayo Chang<sup>2</sup>, Ileana Rosado Ruíz-Apodaca<sup>3</sup>, Nilson Márquez Ibáñez<sup>4</sup>, Elena Caridad Díaz Santos<sup>5</sup>**

1. Máster en Atención Integral al Niño. Especialista de Primer y Segundo Grado en Medicina General Integral y Genética Clínica. Asistente. Centro Provincial de Genética Médica de Holguín. Holguín. Cuba.
2. Máster en Atención Integral al Niño. Especialista en Primer y Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Auxiliar. Centro Provincial de Genética Médica de Holguín. Holguín. Cuba.
3. Doctora en Ciencias Biológicas. Licenciada en Bioquímica. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.
4. Máster en Asesoramiento Genético. Doctor en Medicina. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Instructor. Centro Municipal de Genética municipio Urbano Noris. Holguín. Cuba.
5. Doctora en Medicina. Especialista de Primer y Segundo Grado en Oftalmología. Profesora Auxiliar. Centro Provincial de Retinosis Pigmentaria Provincia Holguín. Holguín. Cuba.

---

#### **RESUMEN**

**Introducción:** la retinosis pigmentaria es una enfermedad hereditaria, que afecta a fotorreceptores y el epitelio pigmentario y provoca una atrofia retiniana. La forma recesiva ligada al cromosoma X es la más severa en su evolución clínica. Esta enfermedad constituye un problema de salud en la provincia de Holguín.

**Objetivo:** caracterizar clínica epidemiológica y genéticamente a esta familia con retinosis pigmentaria recesiva ligada al cromosoma X.

**Métodos:** se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, que incluye a un total de 15 individuos, de ellos, siete enfermos, seis portadoras y dos posibles afectados, pertenecientes a una familia afectada con retinosis pigmentaria recesiva ligada al cromosoma X del municipio de Urbano Noris de la provincia Holguín. Con su consentimiento informado se le realizó examen oftalmológico detallado (campo visual, función retinal) y estudio genético que incluyó confección de árbol genealógico hasta la cuarta generación y extracción de sangre periférica, para análisis de ADN por técnica de reacción en cadena de la polimerasa, en el exón 15, del gen RPGR, que busca la mutación más frecuente.

**Resultados:** predominó el grupo de las edades comprendidas entre 10-19 y 20-29 años, con el 28,57 % en ambos casos. La edad de comienzo fue precoz en la totalidad de los enfermos, las alteraciones vítreas predominaron en el 71,43 %. El 42,85 % de los enfermos estaba en el estadio final de la enfermedad y presentaron electroretinograma no registrable el 71,43 %. El 60 % de las portadoras presentaron en el fondo de ojo lesiones pre-pigmento, reflejo tapetal, coincidiendo algunas con electroretinogramas subnormales.

**Conclusiones:** el debut de la enfermedad se presentó de forma precoz. Entre las características clínicas prevalecieron las alteraciones vítreas y electroretinograma no registrable. La mayoría de los pacientes se encontraban en el estadio IV de la enfermedad. Las lesiones en el fondo de ojo y del electroretinograma, se presentaron en un alto por ciento de las portadoras afectadas. Las alteraciones oftalmológicas, perimétricas y electroretinográficas de estos enfermos muestran las características propias de este tipo de herencia. En el estudio genético molecular del exón 15 no se encontró la mutación buscada.

**Palabras clave:** ceguera nocturna, retinosis pigmentaria ligada al cromosoma X, retinosis pigmentaria.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** retinitis pigmentosa is an inherited disease that affects photoreceptors and pigment epithelium, causing retinal atrophy. Recessive X -linked form is the most severe in the clinical course. This disease is a health problem in our province.

**Objective:** to characterize epidemiological and clinical genetically a family with chromosome X-linked recessive retinitis pigmentosa.

**Methods:** a descriptive, retrospective study in 15 individuals, including seven patients and six carriers and two possibly affected, belonging to a family affected with recessive chromosome X-linked retinitis pigmentosa of Urbano Noris municipality, Holguín province was carried out. To

participate in the study the patients gave their informed consent for detailed ophthalmological examination, which included visual field, retinal function and genetic study involving making tree to the fourth generation and extraction peripheral blood for DNA analysis by PCR-SSCP ORP-in exon 15 of the RPGR gene, looking for the most frequent mutation.

**Results** the age group between 10-19 and 20-29 years predominated with 28.57 % in both cases. The age at onset was early in all patients; vitreous abnormalities predominated in 71.43 %. 42.85 % of the patients was in the final stage of the disease and had no registrable electroretinogram (71.43 %). 60 % of the carriers presented pigment pre-injury in the fundus, tapetal reflection, coinciding with subnormal electroretinograms.

**Conclusions:** the disease onset was presented early. Vitreous features and no registrable electroretinogram alterations were the most prevailing clinical features. Most patients were in stage IV of the disease. Lesions in the fundus and electroretinograms were present in a high percentage of the affected carriers. Ophthalmic perimeter and electroretinographic alterations of these patients show the characteristics of this type of heritage features. In the molecular genetic study of exon ORP-15 the necessary mutation was not found.

**Keywords:** night blindness, chromosome X-linked recessive retinitis pigmentosa, retinitis pigmentosa.

---

## INTRODUCCIÓN

La retinosis pigmentaria es definida por el Profesor Orfilio Peláez Molina como una enfermedad crónica, correspondiente a las distrofias retinianas, de ahí, su carácter hereditario, lento y progresivo, que afecta primaria y difusamente la función de los fotorreceptores y el epitelio pigmentario. Las primeras manifestaciones clínicas que expresan son: la ceguera nocturna, los trastornos de la visión en los cambios de la iluminación, así como, tropezar con los objetos. En su mecanismo de transmisión se reconocen todos los tipos de herencia mendeliana: autosómica dominante, autosómica recesiva, recesiva ligada al cromosoma X y hasta se describe una familia con su patrón de herencia ligada al cromosoma Y<sup>1-3</sup>.

En Cuba, existen un total de 4 123 enfermos, pertenecientes a 2 435 familias<sup>3</sup>. En un estudio epidemiológico, se concluye que existe una tasa de prevalencia de 2,45 % enfermos por cada 10 000 habitantes de todas las edades. La proporción mayor de afectados fue detectada en el periodo

comprendido entre los 15 a 59 años de edad, con el 79,0 %, y entre ellos, el intervalo de edad de mayor prevalencia, es de 30-44 años con 29,8 %<sup>3</sup>.

Hasta el momento, son identificados 26 genes causales de la retinosis pigmentaria y otros 14, son mapeados, pero no identificados aún<sup>4</sup>. Se describen familias con patrones de herencia mitocondrial <sup>5-6</sup> y herencia de mutación digénica y un número considerable, corresponde a casos esporádicos (50 %) <sup>2</sup>.

Dentro de estos tipos de herencia, la retinosis pigmentaria recesiva ligada al cromosoma X (RP-LX) es la forma más rara y a su vez la más severa, de comienzo más temprano: la incapacidad visual comienza en la primera década de la vida y conduce a una ceguera severa o completa a menudo en la tercera o cuarta década de la vida <sup>2, 5, 7</sup>. La forma de transmisión ligada al cromosoma X, puede ser de carácter dominante o recesivo, de las cuales la primera es la menos frecuente y la segunda es la forma más grave por su rápida evolución <sup>2, 7,8</sup>.

En este tipo de enfermedad existe una condición importante: el de portadoras obligadas, que son aquellas mujeres de una familia que tiene padre o hijos afectados y el árbol genealógico demuestra claramente una herencia recesiva ligada al cromosoma X.

El Centro Provincial de Retinosis Pigmentaria de Holguín cuenta con todos los registros de las familias afectadas, lo cual facilita que se efectúen diferentes estudios. El interés de conocer más, acerca de las características clínicas de enfermos y portadoras de esta enfermedad, con este tipo particular de herencia, fue el motivo para estudiar genéticamente esta familia.

Esto permitirá establecer una metodología para el diagnóstico presintomático de la enfermedad en los sujetos en riesgo. Tendrá un impacto social y económico importante al proporcionar opciones reproductivas preventivas, a través del diagnóstico prenatal, tratamiento profiláctico a individuos en riesgo, lo que repercutirá en la prevalencia de la enfermedad, además, del aumento de la calidad y esperanza de la vida de los pacientes.

## **MÉTODOS**

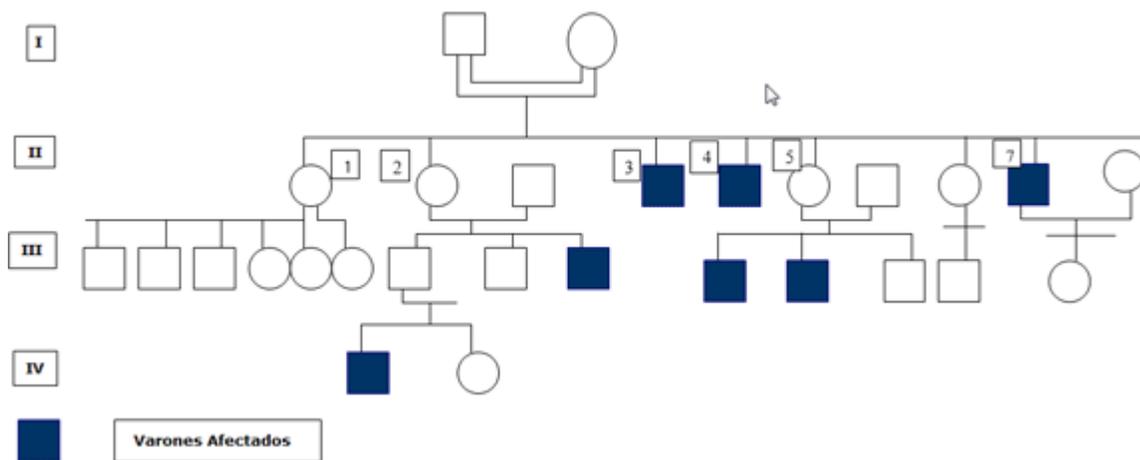
Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo en una familia afectada por RP-LX, con carácter recesivo, se precisaron las características clínicas de enfermos, portadoras y posibles afectados. Esta investigación se efectuó respetando los principios bioéticos universalmente aceptados y con la aprobación del Comité de Ética del Centro Nacional de Genética Médica.

El universo de estudio estuvo comprendido por el total de 15 personas, se incluyeron en el estudio los siete enfermos con diagnóstico clínico de retinosis pigmentaria, seis posibles portadoras y dos posibles afectados, del municipio de Urbano Noris provincia Holguín. Se visitó esta familia y en consulta, se les explicó todo lo referente al estudio, se les pidió consentimiento informado por escrito para su inclusión.

Se realizó interrogatorio, examen oftalmológico completo, se revisó cada una de las historias clínicas y se confeccionó el árbol genealógico. También se extrajeron 10 ml de sangre, para estudio de ADN, a los siete enfermos y a las portadoras. El estudio se realizó por técnica genético-molecular de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), comenzando por el exón ORP-15, del gen RPGR que es el más grande, en el cual se reportan la mayor cantidad de mutaciones; este estudio se efectuó en el Centro Nacional de Genética en el laboratorio molecular.

## RESULTADOS

Se presentó una familia con 15 sujetos, la primera generación formada por un matrimonio consanguíneo, en la segunda generación se apreciaron 8 descendientes de este matrimonio, en el que los tres varones presentan RP-LX, los enfermos II-3, II-4 y II-7. En la tercera generación aparecen tres varones afectados hijos de madres portadoras la II-2 y II-5 (fig.). También en la cuarta generación aparecieron solo varones enfermos, esto reafirmó el patrón con que transmitió la retinosis pigmentaria en esta familia de forma recesiva, ligado al cromosoma X.



**Fig.** Árbol genealógico de una familia afectada con Retinosis Pigmentaria Recesiva ligada al cromosoma X.

En la distribución de edades de los siete enfermos estudiados ([tabla I](#)) predominaron los grupos de edades comprendidas entre 10-19 años y 20-29 años con dos enfermos en cada uno de estos grupos, para el 28,5 % cada uno.

**Tabla I.** Distribución por grupos de edades de los enfermos con RP-LX

Grupos de edades	No.	%
10 - 19	2	28,57
20 - 29	2	28,57
30 - 39	1	14,29
40 - 49	1	14,29
50 -59	1	14,29
Total	7	100

Fuente: historias clínicas del Centro Provincial de Retinosis Pigmentaria Holguín

En la relación entre el debut de la enfermedad y las enfermedades oftalmológicas asociadas, las alteraciones vítreas predominaron en el 71,43 %, seguida de la miopía con el 28,57 %. La totalidad de los pacientes tuvieron debut precoz para el 100 %, donde solo uno tuvo dos afecciones, la alteración de mácula solo fue apreciada en un paciente para el 14,29 %.

El debut de la enfermedad relacionado con el estadio de la enfermedad permitió conocer su evolución. El estadio IV prevaleció en tres enfermos (42,85 %); el 28,57 % de los pacientes, se clasificaron en el estadio I. Esta relación entre la edad de comienzo de los síntomas, estadio de la enfermedad ayudó a evaluar la evolución y pronóstico. El estadio IV es el debut precoz de la enfermedad.

En relación con el estadio y las alteraciones del electroretinograma ([tabla II](#)) el 71,43 % tuvieron electroretinograma no registrable, y de ellos, el 42,85 % se encontró en el estadio IV de la enfermedad. Solo dos pacientes se encuentran en estadio I de la enfermedad y el estudio electroretinográfico fue subnormal para el 28,57 %.

**Tabla II.** Estadio y alteraciones electroretinográficas en estos pacientes

Estadio	Alteraciones electroretinográficas				Total	
	No registrable		Subnormal			
	No.	%	No.	%	No.	%
I	0	0	2	28,57	2	28,57
II	1	14,29	0	0	1	14,29
III	1	14,29	0	0	1	14,29
IV	3	42,85	0	0	3	42,85
Total	5	71,43	2	28,57	7	100

Fuente: historias clínicas del Centro Provincial de Retinosis Pigmentaria de Holguín

En relación con las alteraciones electroretinográficas de los afectados por RP-LX, se observó predominio en los enfermos con electroretinograma no registrable, clasificados en el estadio IV de la enfermedad.

## **DISCUSIÓN**

La RP-LX es una oftalmopatía, que por su tipo de herencia, presenta características especiales, lo que ha obligado a realizar múltiples investigaciones para tratar de conocer esta enfermedad. Se confeccionó historia clínica familiar y árbol genealógico que evidenció el patrón de herencia planteado de este tipo de retinosis pigmentaria, después de analizar las cuatro generaciones con solo varones enfermos.

La mayoría de los enfermos se encuentran en la segunda y tercera década de la vida, lo que difiere con la bibliografía consultada <sup>2</sup>. Sin embargo, es lo que se espera en esta enfermedad con este tipo de herencia donde siempre los enfermos son varones y la enfermedad se manifiesta precoz y severamente correspondiéndose lo encontrado con los otros estudios <sup>3, 5, 9</sup>.

El 100 % de los afectados presentaron síntomas de la enfermedad antes de los 10 años por lo que el debut en todos fue precoz, que es lo esperado en esta forma de herencia como lo describen otros trabajos <sup>4-7</sup>. Las alteraciones vítreas fueron las que predominaron en el 71,43 %, como se describe en este padecimiento, seguidas de la miopía con el 28,57 %, comportándose de forma semejante en las investigaciones realizadas<sup>3, 10</sup>.

Con mucha frecuencia presentan más de una afectación oftalmológica como glaucomas, miopías de progresión rápida, causando la ceguera rápidamente, pero esto no fue encontrado en estos pacientes.

El 42,85 %, se encuentra en el estadio IV de la enfermedad, esto evidenció la agresividad de esta forma de herencia, el debut temprano limita sus estudios e incorporación social, coincidiendo con el estudio de Ramírez Castro et al.<sup>3</sup>, en el también predomina el debut precoz, pero el estadio III. El 71,43 % tuvieron electroretinograma no registrable, esto también concuerda con otros estudios <sup>8-10</sup>. El estadio IV, presenta mayores alteraciones en la agudeza y el campo visual, por lo que existe una correspondencia entre estos aspectos y otros estudios <sup>10</sup>.

El 60 % de las portadoras tuvieron alteraciones en el fondo de ojo y el 40 % en electroretinograma, estos signos clínicos en portadoras se pudiera explicar a nivel molecular por una inactivación desfavorable del cromosoma X. Estas alteraciones del fondo de ojo coinciden con

el estudio de Dyce et al.<sup>9</sup>, en el que la mayoría de las portadoras estudiadas presentaron lesiones en el fondo de ojo.

Varios estudios describen en portadoras variantes electroretinográficas, también presentan alteraciones del fondo de ojo, lo que puede sufrir cambios entre ellas, todo lo cual es en ausencia de síntomas<sup>9, 10</sup>. Sería necesario continuar estudios en estas portadoras, porque estas constituyen el eslabón fundamental en esta cadena de transmisión genética.

El estudio molecular se realizó por PCR-SSCP el exón ORP-15 del gen RPGR sin encontrar ningún cambio conformacional en este exón, no encontrándose en esta familia la mutación más frecuentemente descrita, por lo que se requieren otros estudios en los demás exones.

## CONCLUSIONES

El grupo de edad que predominó entre estos pacientes masculinos estuvo entre 10 y 29 años. El debut de la enfermedad fue de forma precoz. Entre las características clínicas prevalecieron las alteraciones vítreas y electroretinograma no registrable.

La mayoría de los pacientes se encontraban en el estadio IV de la enfermedad. Las lesiones en el fondo de ojo y del electroretinograma se presentaron en un alto por ciento en las portadoras.

Se realizó estudio molecular de PCR-SSCP sin encontrar la mutación más frecuentemente descrita por este tipo herencia. No se ha podido concluir este estudio, faltan por amplificar los demás exones.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rose AM, Shah AZ, Venturini G, Rivolta C, Rose GE, Bhattacharya SS. Dominant PRPF31 mutations are hypostatic to a recessive CNOT3 polymorphism in retinitis pigmentosa: a novel phenomenon of "linked trans-acting epistasis". *Ann Hum Genet.* 2014 [citado 8 may 2014]; 78(1):62-71. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ahg.12042/pdf>
2. Birch DG, Locke KG, Wen Y, Locke KI, Hoffman DR, Hood DC. Spectral-domain optical coherence tomography measures of outer segment layer progression in patients with X-linked retinitis pigmentosa. *JAMA Ophthalmol.* 2013 [citado 12 feb 2014]; 131(9):1143-50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4111937/>

3. Ramírez Castro T, Lorenzo González ME, Hernández Baguer R. Retinosis pigmentaria con herencia recesiva ligada al cromosoma x. Caracterización oftalmológica. Rev Cubana Oftalmol.2003 [citado 26 may 2014]; 16(2):Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21762003000200009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762003000200009&lng=es)
4. Grover S, Fishman GA, Anderson RJ, Lindeman M. A longitudinal study of visual function in carriers of X-linked recessive retinitis pigmentosa. Ophthalmology. 2000 [citado 12 may 2012]; 107(2):386-96. Disponible en: <http://www.aajournal.org/article/S0161-6420%2899%2900045-7/abstract>
5. Breuer DK, Yashar BM, Filippova E, Hiriyan S, Lyons RH, Mears AJ, *et al.* A comprehensive mutation analysis of RP2 and RPGR in a North American cohort of families with X-linked retinitis pigmentosa. Am J Hum Genet. 2002 [citado 12 may 2012]; 70(6):1545-54. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC379141/>
6. Zhao K, Wang L, Wang L, Wang L, Zhang Q, Wang Q. Novel deletion of the RPGR gene in a Chinese family with X-linked retinitis pigmentosa. Ophthalmic Genet. 2001 [citado 12 may 2012]; 22(3):187-94. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11559860>
7. Bende P, Natarajan K, Marudhamuthu T, Madhavan J. Severity of familial isolated retinitis pigmentosa across different inheritance patterns among an Asian Indian cohort. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2013 [citado 12 may 2012]; 50(1):34-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23463886>
8. Li ZL, Zhuang WJ, Zhao W, Zhang XF, Wang J, Meng RH, *et al.* Novel RPGR gene mutation in a Chinese family with X-linked recessive retinitis pigmentosa. Zhonghua Yan Ke Za Zhi. 2011 [citado 12 may 2012] 47(6):516-20. Chinese. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21914266>
9. Dyce Gordon E, Mapolón Ascendor Y, Dyce Gordon B. Manifestaciones clínicas de la retinosis pigmentaria recesiva ligada al sexo en una portadora. Rev Cubana Oftalmol.2001 [citado 12 may 2012]; 14(1):38-41. [http://bvs.sld.cu/revistas/oft/vol14\\_1\\_01/oft06101.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/oft/vol14_1_01/oft06101.htm)
10. Vera Vidal V, Freyre Luque R, García Espinosa S, Heredia Saumell L, Dager Salomón M, Ruiz Miranda M. Aspectos clínicos y genéticos de la Retinosis Pigmentaria ligada al X, Santiago de

Cuba. Rev Misión Milagro. 2009 [citado 12 may 2012]; 3(1) Disponible en:

<http://www.misionmilagro.sld.cu/vol3no1/inv3107.php>

Enviado: 18 de febrero de 2013

Aceptado: 16 de octubre de 2014

MSc. *Elayne E. Santana Hernández*. Centro Provincial de Genética Médica de Holguín.Cuba.

Correo electrónico: [esantana@hpuh.hlg.sld.cu](mailto:esantana@hpuh.hlg.sld.cu)