
ARTÍCULOS ORIGINALES

Fenotipo electrorretinográfico en pacientes con Retinosis Pigmentaria.

Electroretinography phenotype in retinitis pigmentosa patients.

Alberto Jesús Barrientos Castaño,^I Araceli Lantigua Cruz,^{II} Maritza Herrera Mora,^{III} Vivian Sistachs Vega,^{IV} Milagros Sierra Hernández.^V

Resumen

Para describir el fenotipo electrorretinográfico en pacientes con Retinosis Pigmentaria y determinar su relación con el modo de herencia y la edad de comienzo de los síntomas, se estudiaron 74 pacientes en estadio I de la enfermedad, a los cuales se les realizó electrorretinograma estandarizado. El 64% de los pacientes tuvieron un electrorretinograma no registrable y el 36% mostró registros. El patrón electrorretinográfico más frecuente fue el bastón-cono (63%), seguido por el cono-bastón (22%) en los pacientes con registros. El 100% de los pacientes con herencia ligada al cromosoma X no presentaron registros y no se observó el patrón electronegativo. El patrón cono-bastón se asoció al modo de herencia autosómico recesivo, que fue el más frecuente, seguido por el autosómico dominante y, por último, el recesivo ligado al cromosoma X. El comportamiento del electrorretinograma en el estadio I de la enfermedad, evidencia que este es el primer nivel de expresión de las mutaciones de cualquiera de los tipos hereditarios de Retinosis Pigmentaria y muestra diferente grado de afectación de acuerdo con el modo de herencia.

Palabras clave: Electrorretinograma, Retinosis Pigmentaria, Fenotipo.

Abstract

In order to describe the electroretinography phenotype in retinitis pigmentosa patients and to determine its relationships with other clinical characteristics, as inheritance pattern and symptoms onset age, seventy four patients in stage I of the disease were studied and submitted to a standard electroretinogram. A statistical analysis carried out in order to study the associations between the electroretinogram and other variables produced the following results: 64 % of the patients showed a non-detectable electroretinogram, while 36 % showed a recordable one, while the most frequent electroretinographic patterns among patients with recorded electroretinograms were the rod-cone (63%), followed by the cone-rod one (22 %). All patients (100 %) with X-linked recessive retinitis pigmentosa had a non-detectable electroretinogram. The cone-rod pattern was associated with autosomal recessive patients, which was the most frequently found inheritance pattern followed by autosomal dominant and followed by X-linked recessive patterns. The electroretinogram for retinitis pigmentosa in stage I evidenced this is the first expression level of mutation of any of the hereditary types of the disease showing different degrees of influence dependent on the inheritance mode.

Keywords: Electroretinogram, retinitis pigmentosa, phenotype.

^I Master en Ciencias en Genética Médica. Doctor en Medicina. Especialista de Primer Grado en Oftalmología. Profesor Asistente. Departamento de Electrodiagnóstico Visual. Centro Internacional de Retinosis Pigmentaria "Clínica Camilo Cienfuegos". La Habana. Cuba. E-mail: albertob@infomed.sld.cu

^{II} Doctora en Ciencias Médicas. Doctora en Medicina. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Titular. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

^{III} Master en Ciencias en Genética Médica. Doctor en Medicina. Especialista de Segundo Grado en Oftalmología. Profesor Instructor. Departamento de Electrodiagnóstico Visual. Centro Internacional de Retinosis Pigmentaria "Clínica Camilo Cienfuegos". La Habana. Cuba.

^{IV} Doctora en Ciencias Matemáticas. Profesor Titular. Facultad de Matemáticas y Computación. Universidad de La Habana. Cuba.

^V Licenciada en Oftalmología. Departamento de Electrodiagnóstico Visual. Centro Internacional de Retinosis Pigmentaria "Clínica Camilo Cienfuegos". La Habana. Cuba.

Introducción

La Retinosis Pigmentaria (RP) es la distrofia de retina más frecuente, llegando a tener una prevalencia que oscila entre 1/5000 y 1/7000 a nivel mundial. El término de RP engloba todas aquellas formas y variantes de esta enfermedad que comparten fenotipos clínicos, electroretinográficos y fundoscópicos similares.^{1,2} Esta afecta las capas externas y medias de la retina, cuyo funcionamiento puede ser medido por diferentes pruebas, pero sin duda el electroretinograma (ERG) constituye la prueba objetiva por excelencia para su diagnóstico, pronóstico y estudio evolutivo.^{3,4} El ERG, desde que Karpe y Henkes lo introdujeron como método de estudio en la práctica oftalmológica en el siglo pasado, ha desarrollando sus métodos de registro, al tiempo que los conocimientos fisiológicos de la visión han aumentado, permitiendo mejorar las posibilidades de dicho examen.^{5,6}

El mejoramiento de las condiciones tecnológicas del laboratorio de electrofisiología del Centro Internacional de Retinosis Pigmentaria "Clínica Camilo Cienfuegos" y la implantación de métodos estandarizados internacionalmente por la Sociedad Internacional para Electrofisiología Clínica de la Visión (ISCEV),⁷ en el estudio de los pacientes que asisten a dicho hospital con RP, han permitido un mejor estudio electrofisiológico y su correlación con el cuadro clínico oftalmológico y con los resultados diagnósticos de otras pruebas, como el campo visual y la agudeza visual.¹

Los estudios de genética molecular muestran un gran desarrollo en los últimos años en el mundo. Estos han permitido la identificación de un gran número de genes (más de 65) y sus mutaciones, causantes de varias formas de RP, tanto acompañada de manifestaciones clínicas en otros sistemas u órganos (Retinosis Pigmentaria síndrómica), como aquella en la que solo se afecta el órgano de la visión (Retinosis Pigmentaria no síndrómica).⁶ Algunos autores plantean que el diagnóstico molecular puede ser usado como predictor de la severidad de la enfermedad y que el fenotipo pudiera ser utilizado como predictor de una mutación genética, a pesar de la heterogeneidad clínica y genética de esta enfermedad.⁸⁻¹⁰ Este estudio pretende investigar en qué medida el ERG diferenciado del sistema de conos y bastones pudiera permitir identificar fenotipos electroretinográficos en los pacientes y su relación con los modos de herencia y la edad de comienzo de los síntomas de la enfermedad.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de los pacientes con diagnóstico de RP, que ingresaron en el Centro Internacional de Retinosis Pigmentaria "Clínica Camilo Cienfuegos", en La Habana, en el período comprendido del año 1992 al 2007. El universo de estudio quedó constituido por 74 pacientes con diagnóstico de RP no síndrómica, en estadio I de la enfermedad, según la clasificación del Dr. Orfilio Peláez Molina (campo visual periférico mayor de 15° medido con estímulo V/4e blanco en ojo de mejor visión, realizado con perimetría manual de Goldmann),¹ con su modo de herencia definido y ERG diferenciado de conos y bastones realizado según la metodología estandarizada por la ISCEV,⁷ previo consentimiento informado.

El ERG se clasificó de acuerdo con el patrón de pérdida de registro mostrado, de la siguiente forma:

1- ERG registrable (subnormal).

2- ERG no registrable (plano).

1- Los ERG registrables (subnormales) fueron aquellos que mostraron trazados disminuidos en amplitud y prolongados en tiempos implícitos, con ondas "a" y "b" diferenciables del ruido de base, y se subdividieron en:

a) ERG con patrón bastón-cono: cuando la respuesta de los bastones mostró mayor afectación de las amplitudes con respecto a las respuestas de los conos.

b) ERG con patrón cono-bastón: cuando las respuestas de los conos mostraron mayor afectación en las amplitudes con respecto a la respuesta de los bastones.

c) ERG con patrón no definido: cuando la afectación de las amplitudes de las ondas era proporcionalmente igual, tanto en la respuesta de los bastones como en la de los conos.

d) ERG con patrón electronegativo: cuando en la respuesta combinada mostró una morfología negativa con onda "a" dentro del límite normal o más prominente que la onda "b" y esta última disminuida en amplitud.

2- Los ERG no registrables (planos) fueron aquellos que estaban disminuidos en amplitud por debajo de los 10 μ V, y no se pudo diferenciar del ruido de fondo la respuesta eléctrica residual de la retina.

Para el procesamiento de los datos se usó el paquete estadístico SPSS (versión 14.0). La estimación de las asociaciones entre las diferentes variables se realizó mediante tabulaciones cruzadas en un análisis

bivariado y trivariado, y se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman con el fin de determinar el grado de significación de la asociación de los patrones del ERG con los tres modos de herencia más frecuentes en esta enfermedad (autosómico recesivo, autosómico dominante y recesivo ligado al cromosoma X) y la edad de comienzo de los síntomas. Se tuvo en cuenta las normas éticas de la declaración de Helsinki para la aplicación del instrumento utilizado.

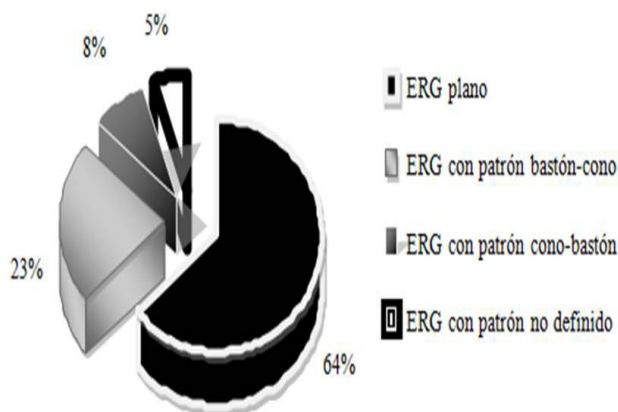
Resultados

La edad de los pacientes estuvo comprendida entre 7 y 68 años, con predominio del sexo masculino que representó el 51% de total.

Todos los pacientes estudiados mostraron disminución

de la amplitud de las ondas “a” y “b” del ERG y prolongación de los tiempos implícitos de dichas ondas. Al observar el comportamiento del ERG, el 64% de ellos tuvo un ERG no registrable (plano) y el 36% mostró registros subnormales, donde las ondas “a” y “b” pudieron diferenciarse del ruido de fondo. El 23% de los pacientes, donde se pudo registrar el ERG, mostraron un patrón de pérdida electroretinográfica bastón-cono. El patrón que le siguió en frecuencia, en un 8% de los pacientes, fue el cono-bastón, y un 5% no mostró un patrón de pérdida definido, es decir que en ellos la actividad electroretinográfica de ambos sistemas de fotorreceptores estaba afectada por igual. No se registró ningún paciente con patrón electroretinográfico negativo (Figura 1).

Figura 1. Distribución porcentual del patrón de pérdida del ERG en pacientes con Retinosis Pigmentaria en estadio I. Centro Internacional de Retinosis Pigmentaria “Clínica Camilo Cienfuegos”, La Habana, 1992-2007.



Fuente: Historias clínicas revisadas

El 53% de los pacientes presentó un modo de herencia autosómico recesivo (AR), seguido por el autosómico

dominante (AD) con un 27% y, por último, el recesivo ligado al cromosoma X (LX) con un 20% (Tabla 1).

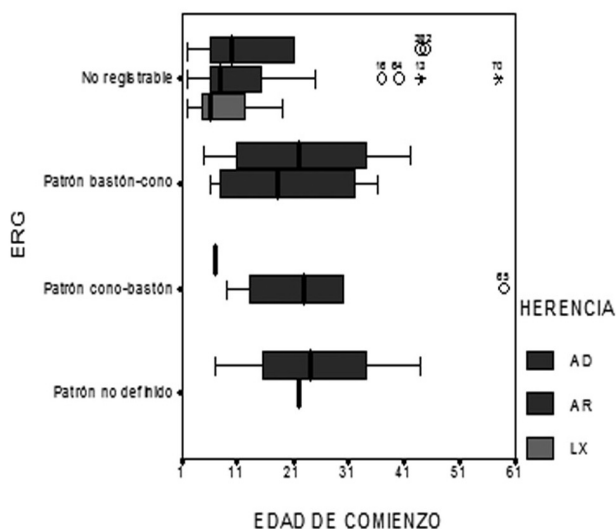
Tabla 1. Distribución porcentual del modo de herencia según patrón del ERG en pacientes con Retinosis Pigmentaria en estadio I. Centro Internacional de Retinosis Pigmentaria “Clínica Camilo Cienfuegos”, La Habana, 1992- 2007.

Modo de herencia	Patrón de comportamiento electroretinográfico				Total
	No registrable	Bastón-cono	Cono-bastón	No definido	
AD	9 (12,2%)	7 (9,5%)	1 (1,35%)	3 (4%)	20 (27%)
AR	23 (31,1%)	10 (13,5%)	5 (7%)	1 (1,3%)	39 (53%)
LX	15 (20,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	15 (20%)
Total	47 (64%)	17 (23%)	6 (8%)	4 (5%)	74

Al observar la distribución del patrón de pérdida electroretinográfica de acuerdo con el modo de herencia, se observó que en todos los tipos de herencia predominó el ERG no registrable (plano) y que el porcentaje de pacientes con este comportamiento fue mayor en el modo de herencia AR con respecto al AD. El 100% de los pacientes con modo de herencia recesivo ligado al cromosoma X, exhibieron un ERG no registrable. Los pacientes con registros subnormales en el ERG se concentraron en los modos de herencia AD y AR, aunque con mayor frecuencia en el modo de herencia AD. En ambos predominó el patrón bastón-cono. El patrón cono-bastón se observó más asociado al modo de herencia AR y solo un paciente con modo de herencia AD presentó este patrón de comportamiento del ERG (Tabla 1). La asociación de los patrones del ERG y el modo de herencia fue significativa.

Los pacientes con Retinosis Pigmentaria recesiva ligada al cromosoma X fueron los más jóvenes con ERG no registrable. Al observar la relación de la edad de comienzo de los síntomas, el patrón de pérdida del ERG y el modo de herencia, se observó que los pacientes con modo de herencia AD y AR que comenzaron con los síntomas antes de los 20 años de edad, presentaban ERG no registrables, y aquellos que tenían registros debutaron más tardíamente. El 100% de los pacientes con modo de herencia ligado al X comenzó con los síntomas antes de los 20 años de edad y el 87%, antes de los 15 años (Figura 2).

Figura 2. Edad de comienzo vs patrones de pérdida del ERG vs modo de herencia en Retinosis Pigmentaria en estadio I. Centro Internacional de Retinosis Pigmentaria "Clínica Camilo Cienfuegos", La Habana, 1992- 2007.



Fuente: Historias clínicas revisadas

Discusión

La presencia de un ERG muy afectado en todos los pacientes según modos de herencia estudiados, evidenció la pérdida severa y difusa de la función eléctrica de las capas externas y medias de la retina, que ha sido descrita por muchos autores; sin embargo, el ERG diferenciado de conos y bastones permitió, en un grupo de ellos, la obtención de registros con diferente grado de afectación, de acuerdo con el modo de herencia, así como la observación del patrón de pérdida funcional de los fotorreceptores.^{1,3} Ello resalta la importancia de realizar esta prueba utilizando metodologías estandarizadas, las cuales son más informativas en comparación con los electroretinogramas de rutina.¹⁻⁵

El porcentaje menor (64%) de ERG no registrable comparado con el 90% descrito por otros autores, puede que esté relacionado con que solamente se estudiaron pacientes en el estadio I de la enfermedad, en el cual la proporción de pacientes con las funciones retinianas más conservadas es mayor.¹¹ Los pacientes con modo de herencia AR, que fue el más frecuente en este estudio coincidiendo los resultados de Ayuso en España¹² en 1995 y Peláez en Cuba¹ en 1994, presentaron menor proporción de ERG subnormales comparado con aquellos en los que el modo de herencia es AD. Está descrito que las variantes de RP autosómica recesivas tienen un fenotipo más severo y el ERG se afecta más temprano en la vida (6 años) comparado con la RP con modo de herencia AD.^{4,5,13} El 100% de los pacientes con RP recesiva ligada al cromosoma X y ERG no registrable, mostró una vez más que esta forma de la enfermedad es la más severa dentro de estos tres modos de herencia y es, a su vez, el modo de herencia menos frecuente. Otros autores reportan un 71% de pacientes con ERG plano en RP recesiva ligada al cromosoma X, pero aún es un porcentaje alto.^{3,14}

En los pacientes con registros subnormales el patrón de pérdida más frecuente fue el bastón-cono, el cual es el más reportado en todos los modos de herencia en la RP, pues lo más común es que el proceso degenerativo y de pérdida funcional comience primero en los bastones y luego se extienda a los conos; por tal motivo la RP es considerada una distrofia bastón-cono.^{5,15}

El patrón cono-bastón, donde el sistema de conos está más afectado que el sistema de bastones, fue el segundo en frecuencia en el presente estudio y predominó en los pacientes con modo de herencia AR, lo cual coincide con otros resultados.^{4,16} Este patrón atípico es menos observado y son pacientes

con más afectación de la visión central y escotomas cerca del punto de fijación en el campo visual; muchos autores clasifican a estos pacientes como RP atípica inversa y otros reportan su presencia en el 41% de sus pacientes.¹⁷ Sólo un paciente con herencia AD mostró un patrón cono-bastón y este presentaba disminución de la agudeza visual, con caída altitudinal en el campo visual y alteraciones maculares (áreas de atrofia en el epitelio pigmentario con pigmentos). Del 5 al 10% de las RP autosómico dominantes se producen por mutaciones en el gen de la periferina (RDS) y estos pacientes suelen cursar con daño macular y afectación de la respuesta del sistema de conos.¹⁸

El 5% de los pacientes exhibió un patrón de pérdida no definido, donde la respuesta del ERG de ambos sistemas de fotorreceptores estaba afectada por igual, lo cual es una etapa del proceso distrófico a la que llega la enfermedad, luego de comenzar afectando primero a un sistema de fotorreceptores y extendiéndose después al otro.¹⁶ No se registró ningún paciente con patrón electronegativo. Este es poco frecuente y fue reportado por primera vez por Cideciyan y Jacobson en siete pacientes con RP.¹⁹

La relación significativa del comportamiento del patrón del ERG con el modo de herencia y la edad de comienzo de los síntomas, coincide con el curso natural de la enfermedad que ha sido descrito en estudios anteriores, donde a mayor tiempo de evolución se produce un mayor deterioro de la actividad eléctrica de la retina, como consecuencia de la pérdida de los

fotorreceptores; la RP recesiva ligada al cromosoma X es no solo la más severa, sino la de evolución más rápida y comienzo más temprano.^{1,2,6,8,20,21} Este grado de afectación del ERG en pacientes con modo de herencia ligado al X permite plantear que un paciente masculino, menor de 30 años, sin antecedentes familiares para definir un patrón de herencia, tiene la posibilidad de tener mutaciones ligadas al cromosoma X, o mutaciones específicas que generan fenotipos muy severos.

Una limitación de este estudio es la no realización de pruebas de genética molecular a los pacientes, para hacer una correlación entre el fenotipo electroretinográfico y el genotipo, lo cual sería muy interesante y puede ser objetivo de otra investigación. Otra limitación es el número de casos estudiados, lo cual se debió a que la mayoría de los pacientes revisados que no se incluyeron en el estudio, no tenían realizado un ERG diferenciado de conos y bastones. Esto impide observar los patrones de pérdida funcional en esta enfermedad.

La aplicación del ERG diferenciado de conos y bastones es un instrumento de gran valor para la detección temprana de fenotipos afectados. Su implementación en el estudio de pacientes con RP y sus familias, en las que se han realizado análisis de las características de la historia natural de la enfermedad, debe ser considerado como criterio de estudio completo del fenotipo de la RP, a fin de sugerir las pruebas moleculares específicas.

Referencias bibliográficas

1. Peláez, O. Retinosis Pigmentaria "Experiencia Cubana". La Habana: Ed. Científico-Técnica; 1997.
2. Retinitis Pigmentosa: a symposium on terminology and methods of examination. *Ophthalmology*. 1983;90:126-31.
3. Weleber RG. Retinitis pigmentosa and allied disorders. En: Ryan SJ, editor in chief. *Retina*. 4th ed. Vol.1. St. Louis: Mosby; 2001.
4. Berson EL. Retinitis Pigmentosa: Some observations on the Course. En: Heckenlively JR, Arden GB. *Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision*. Mosby Year Book; 1991.
5. Fishman GA. The Electroretinogram. En: Fishman GA. *Electrophysiologic Testing in disorders of retina, optic nerve and visual pathway* 2nd ed. San Francisco: *Ophthalmology monographs 2 of American Academy of Ophthalmology*; 2001.
6. Pagon RA, Editor-in-chief Bird Thomas C, Dolan CR, Smith RJH, Stephens K, Associate editors.: *Retinitis Pigmentosa Overview* [libro en internet]. Seattle (WA): University of Washington; 2005 [actualizado 16 Sep 2005]; [citado 17 de Jun 2011]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=rp-overview#rp-overview>
7. Marmor MF, Holder GE, Seeliger NW, Yamamoto S. Standard for clinical electroretinography. *Doc Ophthalmol*. 2008;118(1):69-79.
8. Stephen P, Bok D. Perspective on Genes and Mutations Causing Retinitis Pigmentosa. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:151-158.
9. Chang W, Ding Q, Tang Z, Liu P, Jiang F, Ke T, Ren X, et al. A novel de novo frameshift mutation of RPGR ORF15 is associated with X-linked retinitis pigmentosa in a Chinese family. *Molecular Vision*. 2007;13:1548-54.
10. Phelan J K. A brief review of retinitis pigmentosa and the identified retinitis pigmentosa genes. *Molecular vision*. 2000;6:116-124.

11. Gränse L, Ponjavic V, Andréasson S. Full-field ERG, multifocal ERG and multifocal VEP in patients with retinitis pigmentosa and residual central visual fields. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2004;82(6):701-706.
12. Ayuso C, García-Sandoval B, Nájera C, Valverde D, Carballo M, Antiñolo G. Retinitis Pigmentosa in Spain. *Clin Genet*. 1995;48:120-122.
13. Massof RW, Finkelstein D. Two forms of autosomal dominant primary retinitis pigmentosa. *Doc Ophthalmol*. 1981;51:289-346.
14. Fishman GA, Farber MD, Derlacki DJ. X-linked retinitis pigmentosa. Profile of clinical findings. *Arch Ophthalmol*. 1988;106(3):369-75.
15. Miyake Y. Retinitis Pigmentosa. En: Miyake Y. *Electrodiagnosis of Retinal Diseases*. New York: Springer-Verlag; 2006.
16. Heckenlively J. Retinitis Pigmentosa: Cone-rod degenerations: a comparison of clinical findings to electrophysiological parameters. En: Heckenlively JR, Arden GB. *Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision*. Mosby Year Book; 1991.
17. Heckenlively JR, Friedman LH, Yoser SL, Oversier JJ. Clinical findings and common symptoms in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol*. 1988;105:504-511.
18. Sullivan LS, Bowne SJ, Birch D, Wheaton D, Heckenlively JH, Lewis R, et al: Prevalence of Disease-Causing Mutations in Families with Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa: A Screen of Known Genes in 200 Families. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2006;47:3052-3064.
19. Cideciyan AV and Jacobson SG. Negative electroretinograms in Retinitis Pigmentosa. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1993;34:3253-3263.
20. Sandberg MA, Rosner B, Weigel DC, Dryja TP, Berson EL. Disease course of patients with X-linked retinitis pigmentosa due to RPGR gene mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(3):1298-304.
21. Pelletier V, Jambou M, Delphin N, Zinovieva E, Stum M, Gigarel N, et al. Comprehensive survey of mutations in RP2 and RPGR in patients affected with distinct retinal dystrophies: genotype-phenotype correlations and impact on genetic counselling. *Human Mutation*. 2006;28(1):81-91.