



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO DE OFTALMOLOGÍA
“FUNDACIÓN CONDE DE VALENCIANA”**

**INCIDENCIA DE DISTROFIAS
CORIORETINIANAS EN UN CENTRO DE
REFERENCIA DE JULIO 2004-JULIO2007**

TESIS DE POSGRADO

Que para obtener el diplomado de especialidad en

OFTALMOLOGÍA

Presenta la

DRA. VALENTINA FRANCO CÁRDENAS

**DIRECTOR DE TESIS
DR. JOSE LUIS RODRÍGUEZ LOAIZA**



MÉXICO, D.F.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos:

A Dios . . .

A mi familia . . .

A mis amigos . . .

**A mis pacientes y maestros del conde de
Valenciana.**

A ti, por haber estado a mi lado estos cuatro años

Índice:

1. Introducción	6-7
Distrofias bastón cono	
a. Retinitis pigmentosa	7-13
b. Síndrome de Usher	13-14
c. Síndrome de Bardet-Biedl	14-15
d. Síndrome de Kearns-Sayre	15-16
e. Síndrome de Cockayne	16-17
f. Amaurosis congénita de Leber	17-18
Distrofias cono-bastón	
g. Distrofia cono-bastón.....	18-19
Distrofias de conos	
h. Discromatopsias	19
i. Distrofia de conos.....	19-20
Distrofias del EPR	
j. Enfermedad de Stargardt	21-22
k. Enfermedad de Best	22-23
Distrofias Coroideas	
l. Coroideremia	24-25
m. Atrofia girata	24-25
n. Areolar Central	26-27
2. Epidemiología	27
3. Objetivos	28
4. Justificación	28
5. Método	28
6. Resultados	29-33
7. Discusión	33-34
8. Conclusión	35
9. Bibliografía	36-39

1. Introducción

Las distrofias corioretinianas son padecimientos hereditarios, por lo general no congénitos, bilaterales, simétricos y progresivos, que se desarrollan sobre una retina con características normales al nacimiento. Los trastornos estacionarios son alteraciones hereditarias, congénitas, bilaterales y simétricas, no progresivas y con un pronóstico hasta cierto punto favorable.¹

Por fines prácticos, dividiremos las enfermedades en este estudio de la siguiente manera, y solamente revisaremos las que encontramos dentro de nuestra población:

Distrofias bastón-cono

- a. Retinitis pigmentosa con sus diferentes variedades
- b. Síndrome de Usher
- c. Síndrome de Bardet-Biedl
- d. Síndrome de Kearns-Sayre
- e. Síndrome de Cockaine
- f. Amaurosis congénita de Leber

Distrofias cono-bastón

- g. Distrofia cono-bastón

Distrofias de Cono

- h. Discromatopsias
- i. Distrofia de conos

Distrofias del EPR

- j. Enfermedad de Stargardt
- k. Enfermedad de Best

Distrofias coroideas

- l. Coroideremia
- m. Atrofia Girata
- n. Areolar central

En los últimos años, se han encontrado distrofias corioretinianas que no corresponden a un patrón clínico clásico, a pesar de compartir mutaciones en el mismo locus de un gen. Está reportado que el 60% de las distrofias vistas en una práctica clínica, durante la primera visita, tienen un patrón de herencia claro.² Por esto, para su adecuado

diagnóstico, el patrón de herencia, así como los estudios electrofisiológicos son esenciales.

Los tipos de herencia que tomaremos en cuenta en este estudio son los de herencia mendeliana clásica:

- Autosómico dominante
- Autosómico recesivo
- Ligado al X recesivo
- Herencia mitocondrial
- Casos esporádicos (se incluirán en este rubro los que no cuentan con un patrón definido)

Distrofias bastón-cono

a. Retinitis pigmentosa clásica



Fig 1 Espículas óseas

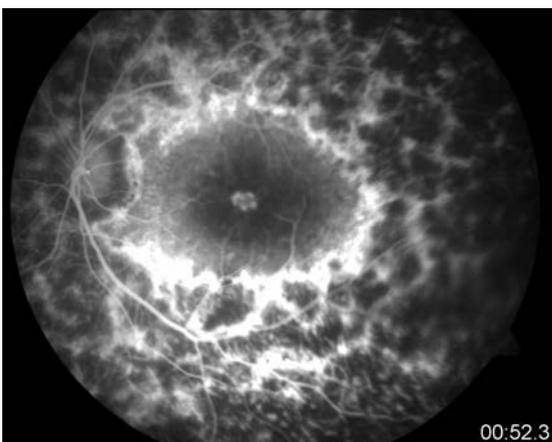


Fig 2 Mácula respetada

La prevalencia de la retinitis pigmentosa (Rp) está estimada en 1/40,000., convirtiéndola en la distrofia retiniana más frecuente. A la fecha se han encontrado 45 genes causales para las variedades no sindrómicas.⁷ La retinitis pigmentosa puede ser transmitida según cada uno de los tipos de herencia mendeliana conocidos: autosómico dominante (30-40%), autosómico recesivo (50-60%), ligado al X recesivo (5-15%), y no mendelianos, como herencia mitocondrial, digénica y disomía uniparental.^{8,9}

En varios estudios multicéntricos de países desarrollados se le considera la principal causa de ceguera; en Japón, es responsable del 25% de todos los casos y en Dinamarca del 29%.⁹ En España las mutaciones más frecuentemente observadas fueron en el gen de la rodopsina – RHO Pro347Leu, en el 19% de las familias afectadas, en RP1 en 3.3%, Periferina/RDS en 1.3% y en el gen NRL en menos de 1%.⁸ En Noruega, se observó que todos los casos de retinitis pigmentosa autosómico dominante obedecían a mutaciones en RHO.¹⁰

La retinitis pigmentosa es una enfermedad retiniana degenerativa primaria de los bastones, con degeneración secundaria de los conos. La mayoría de los pacientes son ciegos legales a los 40 años, principalmente por campo visual reducido.⁹

El síntoma habitual es la nictalopia progresiva. La descripción original incluía la mal llamada tríada clásica: papila pálida, vasos retinianos adelgazados y espículas óseas. (Fig. 1 y 2) Si bien estos hallazgos son comunes en casos muy avanzados, a menudo la palidez de la papila no se observa y la hiperpigmentación clásica puede iniciar hasta 5 años después de la presentación de la sintomatología. En México la forma de herencia más frecuente es la autosómica recesiva por consanguinidad, además de los casos esporádicos.

Los criterios diagnósticos son:

- Nictalopia (primer síntoma)¹¹
- Pigmento en vítreo (temprano)⁷
- Fotofobia (tardío)
- Disminución agudeza visual (tardío)

- Alteraciones en el campo visual: escotomas en parches, escotoma en anillo y visión en túnel.
- Fondo de ojo: espículas óseas, adelgazamiento arterio-venoso, atrofia retiniana, palidez papilar y DVP en el 100% de los casos.¹¹
- Electroretinograma: Disminución de la amplitud de las ondas a y b, el sistema escotópico se afecta primero que el fotópico.⁷

La edad de inicio es muy variable y depende del tipo de herencia; las formas recesivas y las ligadas al X son de inicio más temprano, y la autosómica dominante es de inicio más tardío y de presentación más benigna.¹¹

Los cambios pigmentarios comienzan entre las arcadas temporales a nivel del ecuador. Estas lesiones progresan con lentitud hacia el polo posterior y la periferia, a menudo siguiendo el trayecto vascular. El área macular puede afectarse en etapas tardías.¹¹

La opacidad subcapsular posterior central y el edema macular cistoideo son otras alteraciones que pueden observarse en el curso de la enfermedad y causar disminución de la visión central. La opacidad subcapsular posterior es frecuente y puede ocasionar la baja en la capacidad visual en pacientes relativamente jóvenes. El edema macular cistoideo es hasta cierto punto común y puede diagnosticarse por medios clínicos y confirmarse por angiografía u OCT. En algunos pacientes pueden observarse drusas a nivel de la papila o la presencia de membranas epirretinianas. El error refractivo más frecuente es la miopía baja.¹¹

El campo visual ayuda a valorar el área residual de visión periférica y central, y es la mejor forma de seguir la progresión de la enfermedad y establecer un pronóstico respecto a la visión residual. Las pruebas de visión al color pueden ser normales al principio y alterarse con la progresión de la enfermedad. El ERG es la prueba de mayor valor para confirmar el diagnóstico; desde el principio muestra disminución de la respuesta escotópica (bastones) y poco tiempo después de la fotópica (conos). El EOG suele ser anormal. La adaptometría muestra alteración grave en el umbral de los bastones y la angiografía es útil para delimitar las áreas de atrofia del EPR e identificar edema macular cistoideo.¹

A pesar de múltiples intentos terapéuticos, aún no se cuenta con tratamiento alguno que demuestre efectividad para detener la progresión del

padecimiento. Algunos de los tratamientos incluyen protección de rayos UV y vitamino terapia. Un suplemento 15,000 unidades de vitamina A al día mostró una disminución en la pérdida de la amplitud del ERG. La vitamina E ha demostrado tener efectos adversos. Si se decide iniciar tratamiento con vitamina A se sugiere medir periódicamente los niveles de retinol, triglicérido y enzimas hepáticas. La vitamina A no se debe dar a pacientes con mutaciones en el gen ABCA4. El ácido docohexanóico a dosis de 1,200mg/día añadido a con la vitamina A mostraron una disminución en la progresión de la enfermedad, pero el efecto sólo duró 2 años.⁷

Retinitis pigmentosa sin pigmento

La principal característica de Rp sin pigmento es la ausencia de áreas de hiperpigmentación en forma de espículas óseas. El cuadro clínico y los resultados de los estudios de electrofisiología y psicofísica son idénticos a los de la forma clásica. Esta variante de Rp debe sospecharse en pacientes con sintomatología sugestiva, células pigmentadas en el vítreo y ausencia de pigmento a nivel de la retina. El estudio más importante para confirmar el diagnóstico es el ERG. Es importante señalar que la mayoría de los pacientes que desarrollan la variedad clásica carece de la hiperpigmentación si se examinan en los primeros 5 años posteriores al inicio de la enfermedad, de manera que para establecer el diagnóstico de Rp sin pigmento se requiere seguimiento clínico del paciente largo.¹

Se indican los mismos estudios que en la Rp clásica. El diagnóstico diferencial se establece con las demás causas de nictalopia estacionaria o progresiva. El pronóstico es idéntico al de la Rp clásica.¹¹

Retinosis pigmentaria en sector

Esta variante de distrofia bastón-cono suele ser un hallazgo puesto que la mayoría de los pacientes carecen de sintomatología. Lo característico es encontrar áreas clínicamente bien definidas de atrofia del EPR, con hiperpigmentación semejante a la de Rp clásica. Por lo general estas áreas se localizan en cuadrantes inferiores, más frecuentes del lado nasal, siendo bilaterales y simétricas. Las pruebas de electrofisiología revelan reducción de la

respuesta siempre proporcional a las áreas de atrofia, es decir, el ERG siempre es registrable, y los campos visuales muestran un defecto localizado.¹

El pronóstico es favorable ya que estos pacientes conservan áreas de retina sana. El diagnóstico diferencial se establece con inicios asimétricos de Rp autosómica dominante y secuelas de procesos localizados (inflamatorios, vasculares, traumáticos, infecciosos o desprendimientos de retina reaplicados).¹ Es importante siempre enviar un ERG ante la sospecha de esta variante rara de la distrofia.

Retinitis pigmentosa unilateral

La verdadera Rp unilateral es en extremo rara, la mayor parte de los casos que se clasifican de esta forma corresponden a secuelas de procesos localizados antiguos. En la verdadera Rp unilateral se encuentran todos los datos clásicos de Rp en un ojo y ausencia de los mismos en el ojo contralateral. Casi todos los verdaderos casos de Rp unilateral carecen de patrón hereditario característico. El diagnóstico definitivo se establece al descartar otras causas de retinopatía pigmentaria y siguiendo los criterios por Francois y Verriest, que incluyen seguimiento mínimo durante 5 años para descartar inicio asimétrico de Rp clásica, evidencia de progresión por clínica, es electrofisiología y psicofísica en el ojo afectado y ausencia de alteraciones en el ojo sano; además de exclusión de otras causas que favorecen la atrofia de la retina.¹

Retinitis pigmentosa central (Rp inversa)

La visión central de estos pacientes se encuentra afectada desde el inicio del padecimiento, y pueden presentar nictalopia y discromatopsia. Clínicamente se encuentran áreas de atrofia del EPR y áreas de hiperpigmentación en el área macular con respecto relativo de la periferia de la retina. Es probable que la mayoría de estos casos correspondan a distrofias cono-bastón con hiperpigmentación macular. El ERG está disminuido en ambos sistemas. El pronóstico visual es malo porque la mácula se afecta desde el inicio de la enfermedad. Las pruebas de visión al color muestran discromatopsia adquirida intensa y los campos visuales escotomas centrales y disminución de la sensibilidad de la retina central. Es una forma poco frecuente.¹

Retinitis pigmentosa pericentral

Es una forma relativamente común: los pacientes pueden estar asintomáticos o referir nictalopia. El hallazgo característico es hiperpigmentación alrededor de las arcadas temporales y a menudo alrededor del nervio óptico. El ecuador y la periferia de la retina se encuentran libres de lesiones. El vítreo muestra escasas células pigmentadas. Los campos visuales revelan escotomas que pueden respetar las zonas central y periférica. El ERG siempre es registrable y sólo exhibe reducción de la respuesta proporcional al área de retina afectada. A diferencia de la variedad clásica, las áreas de retina sin afección clínica son normales por electrofisiología y psicofísica. La angiografía de retina ayuda a delimitar las áreas de atrofia del EPR y a descartar lesión macular. Esta forma de Rp tiene muy buen pronóstico ya que no es progresiva. Su patrón de herencia más frecuente es el autosómico recesivo.¹¹

Retinitis pigmentosa con EPR para-arteriolar preservado

Esta variante de Rp se caracteriza por presentar áreas del EPR aparentemente no afectadas por debajo de las arteriolas, esto produce una imagen clínica y angiográfica característica que ayuda a identificar esta forma. Se hereda siempre en forma recesiva y es de mal pronóstico, ya que generalmente progresa muy rápido. El resto de los estudios de electrofisiología y psicofísica es idéntico a la Rp clásica. Identificar esta variante ayuda a establecer el pronóstico y poder dar consejo genético.¹¹

Retinitis punctata albescens



Fig. 3 Puntos blanquecinos ⁴⁴

Esta variante de Rp se caracteriza por la presencia de múltiples puntos blanquecinos en la retina, respetando generalmente el área macular; las lesiones pueden tener una orientación radial en la media periferia. (Fig 3-4) En algunos pacientes se pueden asociar lesiones hiperpigmentadas idénticas a la Rp clásica. Su herencia es autosómica recesiva. El ERG y los campos visuales ayudan a confirmar el diagnóstico. El diagnóstico diferencial debe hacerse con **fondo albipunctatus**, el cuál cursa con lesiones clínicas muy semejantes; nictalopia no progresiva y ERG subnormal que mejora después de la oscuridad prolongada. El ERG es indispensable para establecer el diagnóstico definitivo. El pronóstico de ésta enfermedad es bueno a diferencia de la retinitis punctata albescens, la cual tiene pronóstico similar a la Rp clásica. ¹

Fig. 4 ⁴⁴ Respetan mácula

Retinitis pigmentosa senil

Esta forma de Rp ha sido descrita en pacientes mayores de 60 años, carentes de sintomatología previa y quienes desarrollan alteraciones clínicas y electrofisiológicas semejantes a la Rp clásica. A pesar de que la mayoría de los autores no aceptan esta variante, es conveniente tenerla en cuenta en los pacientes que inician con cuadro de RP después de la séptima década. ¹¹

Atrofia paravenosa corioretiniana pigmentada

El hallazgo más importante lo constituyen las áreas de atrofia del EPR que siguen el trayecto de venas y se acompañan de hiperpigmentación en forma de espículas óseas, semejante a la Rp clásica. La mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos o pueden presentar nictalopia. Esta alteración suele ser bilateral y simétrica. En pocas ocasiones la mácula puede estar afectada. Es posible que en algunos pacientes un ojo simule Rp clásica y el contralateral atrofia paravenosa. Por lo general la enfermedad es estacionaria y tiene buen pronóstico.¹

El ERG siempre es registrable y resulta indispensable para establecer el diagnóstico y descartar Rp clásica de inicio no clásico. Aunque casi siempre es de aparición esporádica, hay reportes familiares.¹¹

a. Síndrome de Usher

Este síndrome se caracteriza por retinitis pigmentosa acompañada de sordera congénita de tipo neurosensorial. Se estima que este síndrome es el causante del 5% de todos los casos de sordera. Se han establecido tres formas clínicas:

- *Síndrome de Usher tipo I*: sordera congénita con disfunción vestibular y degeneración retiniana en la primera década.
- *Síndrome de Usher tipo II*: hipoacusia, función vestibular preservada, inicio tardío de Rp.¹⁴
- *Síndrome de Usher tipo III*: hipoacusia progresiva y respuestas vestibulares variables.¹⁵

A la fecha se han identificado 11 loci y siete genes responsables de la enfermedad.¹⁵

La sintomatología ocular es idéntica a la de la distrofia bastón-cono clásica y los hallazgos en el fondo de ojo pueden ser evidentes o idénticos a los de la retinitis pigmentosa. El mecanismo de herencia es autosómico recesivo.¹¹

Esté síndrome puede presentar manifestaciones psicóticas como: irritabilidad, ansiedad, depresión, síndrome de Capgras, síntomas de esquizofrenia y alucinaciones auditivas.¹⁵

Las pruebas electrofisiológicas y psicofísicas demuestran alteración generalizada de la retina. Se sugiere audiometría y valoración de la audición ante la sospecha de este síndrome, que es el que más se relaciona con Rp.¹¹

b. Síndrome de Bardet-Biedl



Fig. 5 Polidactilia ⁴²

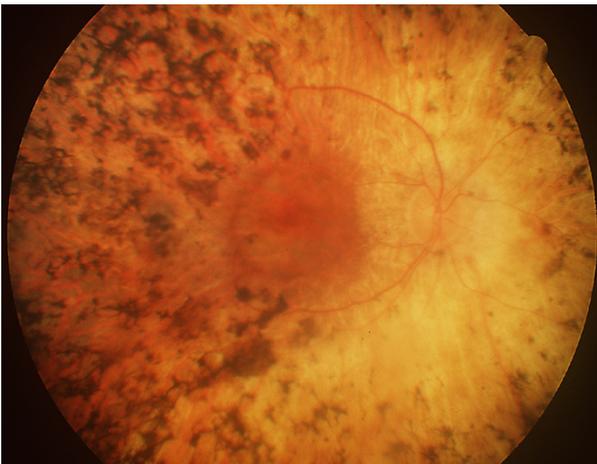


Fig. 6 Fondo tipo Rp⁴²

También llamado Laurence-Moon-Biedl es una afección caracterizada por la presentación de una retinitis pigmentosa, nictalopia, baja visión desde el nacimiento, nistagmo, maculopatía temprana, miopía, obesidad centrípeta, polidactilia o sindactilia, tendencia a la hiperglucemia, corta estatura, braquicefalia, retraso mental e hipogonadismo. Fig. 5-6 Las alteraciones cardiacas y renales también son frecuentes, siendo la principal causa de muerte temprana la insuficiencia renal.¹³

Cuando se asocia con paraplegia espástica y retraso mental se le conoce como Laurence-Moon. Los estudios genéticos han revelado cinco formas distintas de este síndrome, relacionados con diferentes locus en distintos cromosomas.¹²

Tiene un incidencia de 1/125,000 habitantes y en Dinamarca se ha observado que es de 1/60,000.¹³

El mecanismo de herencia es autosómico recesivo y es más frecuente en los hombres. Tiene una expresividad variable. La edad media de diagnóstico es alrededor de los 9 años, cuando la degeneración retiniana empieza a ser aparente.¹²

El pronóstico visual no es bueno; el ERG se encuentra muy anormal y es indispensable para confirmar el diagnóstico y valorar el grado de alteración de la retina. El EOG es anormal y la angiografía puede ser útil para valorar el grado de atrofia macular.¹¹

c. Síndrome de Kearns-Sayre

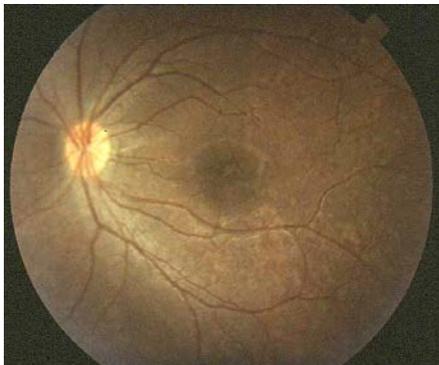


Fig. 7

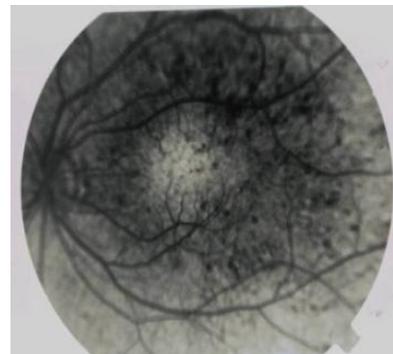


Fig. 8

Este síndrome fue descrito por primera vez en 1958.²⁰ Es una citopatía mitocondrial asociada con deleciones del DNA mitocondrial de gran tamaño, generalmente de 7.437 pares de bases.¹⁸ Afecta a los tejidos con alto requerimiento energético.¹⁹

Inicia su presentación en la primera o segunda década de la vida con ptosis, bilateral y simétrica y limitación de los movimientos oculares en todas las direcciones, sin compromiso de la pupila.¹⁴

La tríada clásica es: oftalmoplegia externa, retinitis pigmentosa atípica (Fig. 7-8) y defecto cardiaco de conducción. La retinopatía se relaciona con áreas de atrofia y puede cursar con hiperpigmentación en forma de espículas óseas o en sal y pimienta.¹¹ La alteración cardiaca se confirma con un electrocardiograma y estas pueden ser: bloqueo atroventricular, alargamiento del intervalo hisventricular, cardiomiopatía dilatada y síncope de Stokes-Adams. La muerte espontánea ha sido reportada en un 20% de los casos.¹⁷

Para su diagnóstico la punción lumbar suele mostrar un aumento de la concentración de las proteínas en el líquido cefalorraquídeo mayores a 1g/l.¹⁴ La biopsia de músculo estriado muestra fibras rojas rasgadas a la tinción de Gomori, así como agregaciones mitocondriales anormales.¹⁶

Otras manifestaciones que pueden vincularse son opacidad corneal, estrabismo, sordera y disfunción vestibular, distrofia muscular, estatura corta, hipogonadismo, inteligencia subnormal, disfunción cerebelar y corticoespinal, EEG anormal disfunción endocrina y nefropatía.²¹

d. Síndrome de Cockayne



Fig. 9 Edad de 3 años⁴⁵



Fig. 10 Edad de 9 años⁴⁵

Es un desorden genético autosómico recesivo que fue descrito por primera vez en 1936. Se caracteriza por retraso en el desarrollo con detención del crecimiento, talla baja, envejecimiento prematuro, anormalidades neurológicas, fotosensibilidad, retraso en la erupción de los dientes primarios, ausencia congénita de dientes permanentes, macrodoncia parcial, atrofia de los procesos alveolares y caries dental. (Fig 9-10) Puede ser causado por mutación en dos genes, el CKN1 (ERCC8) y el ERCC6, localizados en los cromosomas 5 y 10 respectivamente; originando dos tipos: CSA que tienen mutación en ERCC8 y CSB con mutación en ERCC6, este último produce sensibilidad a la luz ultravioleta, afectando a la RNA polimerasa II, provocando

alteraciones en la reparación del DNA.²² También se ha asociado el síndrome a mutaciones en los genes XPB, XPD y XPG.²³ Estos genes se han relacionado con xeroderma pigmentoso. Estos pacientes desarrollan una distrofia bastón-cono, clínicamente similar a la retinitis pigmentosa.²⁴

f. Amaurosis congénita de Leber

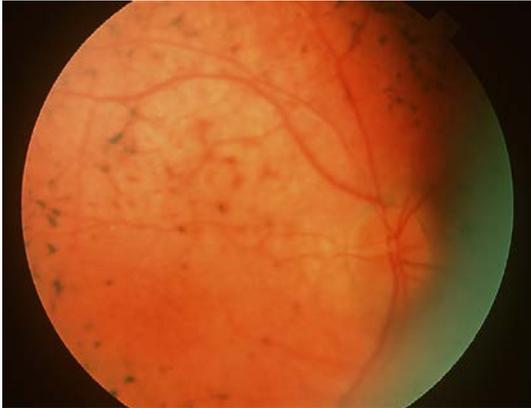


Fig. 11 Fondo alteraciones incipientes⁴²

Fig. 12 Signo óculo-digital⁴³

Tiene una prevalencia en la población en general de 1/50,000-100,000 habitantes. Es la distrofia corioretiniana más severa, caracterizada por ERG no detectable inmediatamente después del nacimiento. Algunos de los signos son nistagmus, defectos en los reflejos pupilares, síndrome óculo digital y retinitis pigmentosa con zonas de atrofia y granulaciones corioretinianas periféricas. (Fig. 11-12) En algunas ocasiones presentan edema papilar, puntos blancos difusos, coloboma macular, atenuación de las arteriolas retinianas y maculopatía en "ojo de buey". Se ha observado que estos pacientes frecuentemente presentan hipermetropía, queratocono y queratoglobos. Algunas ocasiones

aparece hasta la segunda década de la vida y esto se ha relacionado con el gen que está mutado.²⁵

Frecuentemente se presenta de manera autosómica recesiva, pero los demás patrones de herencia así como los casos esporádicos son frecuentes. Los genes relacionados con este padecimiento son AIPL₁, CRB1, CRX, GUCY_{2D}, RPE65 y RPGR1P₁, mismos que se han logrado aislar en el 50% de los casos.²⁶

El pronóstico es malo ya que puede cursar con alteraciones sistémicas como: retraso mental, sordera, epilepsia, anomalías en SNC, renales, malformaciones esqueléticas y disfunción endocrina.¹⁴

Distrofias cono-bastón

En este grupo de padecimientos los fotorreceptores que más se afectan son los conos, mientras que los bastones pueden comprometerse de manera secundaria. La sintomatología inicial es la fotofobia acompañada de baja visión y discromatopsia; en algunos casos la nictalopia puede aparecer de modo tardío.

La electrofisiología es esencial para confirmar el diagnóstico y establecer el pronóstico. Las formas más frecuentes de este grupo son la distrofia de conos, la distrofia de conos de inicio tardío con fenómenos de Mizuo y la distrofia cono-bastón.¹¹

f. Distrofia cono-bastón



Fig. 13 Atrofia en polo posterior⁴⁶



Fig. 14 Atrofia polo posterior⁴⁶

La sintomatología es similar a la distrofia de conos, con la adición de nictalopia en las etapas avanzadas. Los cambios en el fondo de ojo ocurren principalmente en el polo posterior, con áreas de atrofia clínica de EPR que en etapas avanzadas pueden extenderse fuera de las arcadas temporales y desarrollo de áreas de atrofia de la retina con hiperpigmentación semejante a la retinitis pigmentosa.¹ (Fig 13-14)

Esta enfermedad puede heredarse de forma autosómico dominante, autonómico recesivo o ligada al X recesiva. Inicia entre la primera y tercera década de la vida. El ERG muestra respuesta fotópica muy anormal y escotópica subnormal a no registrable. El EOG suele ser anormal; la fluorangiografía de retina señala alteración generalizada del EPR en el polo posterior, y los campos visuales revelan disminución concéntrica con

escotomas centrales. Las pruebas de visión al color son anormales. El diagnóstico diferencial se establece con la distrofia bastón-cono (Rp) y en etapas avanzadas de la enfermedad puede ser imposible diferenciar entre la distrofia bastón-cono y cono-bastón.

Distrofias de Cono

h. Discromatopsias congénitas

A pesar de que las discromatopsias no son distrofias y se caracterizan por ser congénitas y no progresivas, decidimos incluirlas en este estudio por tener un gran trasfondo genético y ser una muestra representativa en nuestra población.¹⁴

Estas tienen una incidencia de hasta el 13% de la población y no disminuyen la capacidad visual. Los trastornos que afectan al color rojo son llamados protanopes, al verde deuteranopes y son de herencia ligada al X recesiva. Los defectos en visión del azul (tritanopes) son autosómico dominante.

En este estudio sólo encontramos discromatopsias con herencia ligada al X recesiva, cuya incidencia se estima en un 1% de la población mientras que los tritanopes se estima en un 0.001%.¹⁴

i. Distrofia de conos

Tienen una prevalencia de 1/40,000 habitantes. Puede heredarse en forma autosómica recesiva o dominante. Los genes más frecuentemente implicados son cuatro: ABCA4, CRX, GUCY2D y RPGR.



Fig. 15 Distrofia de conos⁴²

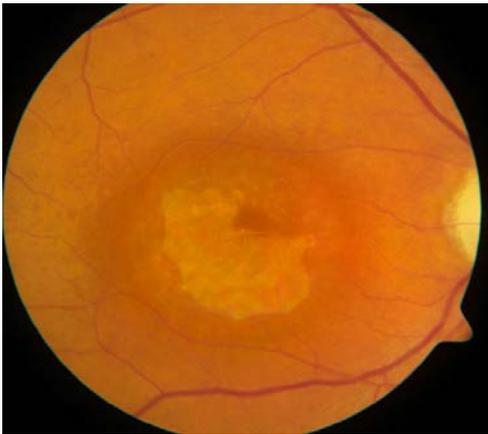


Fig.16 Distrofia de conos⁴²

Se caracteriza por iniciar en la primera o segunda década de la vida, con fotofobia, discromatopsia y baja visión central; algunos pacientes presentan nistagmo fino. Es posible que el fondo de ojo se encuentre normal al principio de la enfermedad y que pronto ocurran cambios de tipo atrófico en el polo posterior, sobre todo en la mácula. Los cambios clínicos pueden semejar maculopatía en “ojo de buey” o atrofia macular atípica con cambios pigmentarios. Algunos pacientes desarrollan palidez en el sector temporal de la papila, atrofia peripapilar y telangiectasis peripapilares.²⁸ (Fig 15-16)

La angiografía permite detectar el área de atrofia macular, con hiperfluorescencia por fenómeno de ventana con o sin el patrón característico en “ojo de buey”.¹¹ Se ha visto que los pacientes con distrofias cono-bastón son más propensos en a padecer degeneración macular relacionada a la edad.²⁹

Las pruebas de visión al color muestran discromatopsia adquirida intensa sin eje característico. La adaptometría revela umbral anormal para conos y normales para bastones. El ERG evidencia respuestas anormales para

conos y normales para bastones. El EOG puede ser normal. El diagnóstico diferencial se establece con monocromatismo de bastones (ausencia congénita de conos), padecimiento no progresivo con inicio desde el nacimiento, y sintomatología y ERG similar a los de distrofia de conos, así como con la enfermedad de Stargardt, en la que el ERG es normal.¹

Distrofias del EPR

Dentro de este grupo se encuentran las distrofias maculares en patrón y las distrofias del EPR. Las distrofias maculares en patrón son: distrofia microreticular, macroreticular, en patrón de Marmor-Byers, en alas de mariposa, foveomacular viteliforme del adulto (de Gass) y de Siermaan-Berkow-Patz. Sin embargo no encontramos ninguna en nuestra muestra. Las distrofias del EPR encontradas se describen a continuación.¹¹

h. Enfermedad de Stargardt

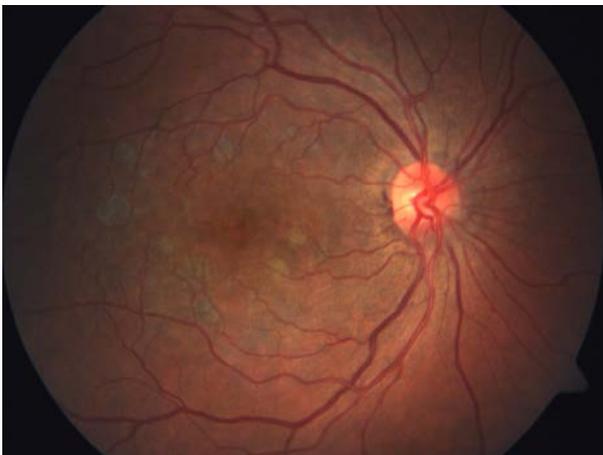


Fig. 17 Polo posterior

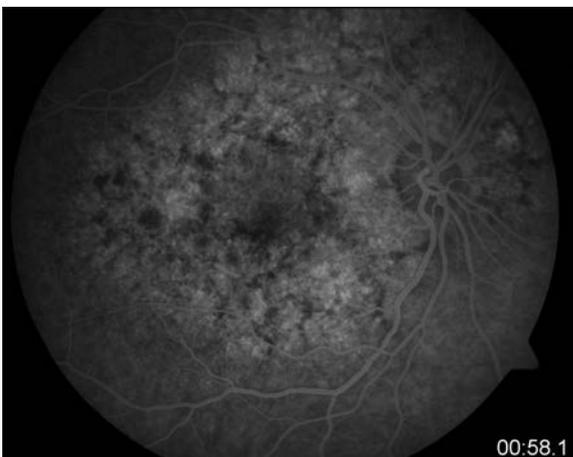


Fig. 18 Angiografía

Esta enfermedad quizá sea la distrofia macular más frecuente. También llamada degeneración macular juvenil, suele iniciar entre los 8 y 15 años de edad, con baja visión central. Su herencia es generalmente autosómico recesiva, aunque existen reportes de un origen disómico uniparental.³³ Está relacionada con mutaciones en ambos alelos del gen ABCA4. Se han

observado 2 fenotipos clínico; el severo inicia antes de los 20 años y muestra más mutaciones que el moderado, el cual inicia después de los 20.³⁰

En una primera etapa el fondo de ojo puede aparecer normal, lo que dificulta el diagnóstico; después se observan cambios en el brillo de la mácula, cambios pigmentarios y áreas de atrofia del EPR en la zona macular, de aproximadamente 1 ó 2 diámetros de disco, forma ovalada, bordes bien definidos y con un brillo verde grisáceo característico en la mácula que se conoce como “en bronce martillado”. En algunos casos se identifican puntos blanquecinos alrededor del área de atrofia o se relaciona con múltiples lesiones blanco-amarillentas en el polo posterior, que constituyen el fondo flavimaculatus. Asimismo, pueden observarse áreas de hiperpigmentación en la mácula. Se describe neovascularización coroidea secundaria.¹¹ (Fig. 17-18)

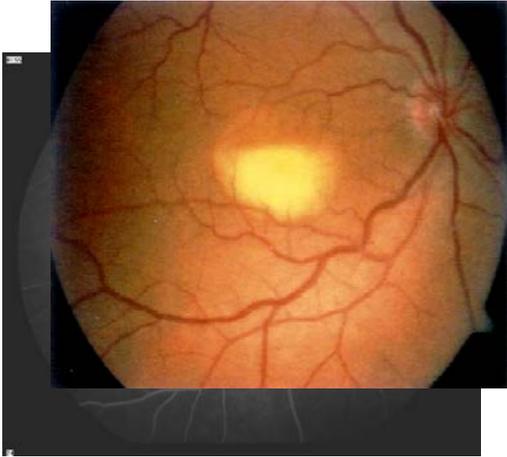
La herencia es autosómica recesiva. La visión final casi siempre es mejor de 20/200. El ERG es normal o anormal según el área de extensión; el EOG generalmente es normal. La angiografía con fluoresceína de la retina muestra hiperfluorescencia por fenómeno de ventana en las áreas de atrofia del EPR; cuando se relaciona con flavimaculatus puede mostrar hipo o hiperfluorescencia y a menudo se encuentra disminución de la fluorescencia coroidea (silencio coroideo), y cuando se asocia a fondo flavimaculatus respeta el área peripapilar.¹¹ El OCT demuestra un franco adelgazamiento de la fovea y foveola.³⁵

La enfermedad de Stargardt y el fondo flavimaculatus pueden considerarse manifestaciones diferentes de la misma alteración que a veces se presenta en forma simultánea. Ambas presentan depósitos de lipofucina en el EPR.³²

El diagnóstico diferencial se establece con las distrofias primarias del EPR, la enfermedad de Best en etapa atrófica, la distrofia areolar central y la degeneración de conos.¹¹

No existe tratamiento aunque se ha demostrado que existe un efecto protector de los agentes antioxidantes para las células del EPR.³¹

i. Enfermedad de Best o distrofia viteliforme



de Pseudohipopión⁴⁷

Fig. 20 Angiografía

Fig. 19 Imagen

Aunque casi siempre comienza entre la primera y segunda década de la vida, se informan casos de inicio en el adulto hasta la quinta a sexta década. Se describen varias etapas clínicas características de esta enfermedad. En la etapa subclínica los pacientes se encuentran asintomáticos, carecen de alteraciones en el fondo de ojo con un EOG anormal, indicativo de alteración generalizada del EPR. Es muy probable que la mayoría de los pacientes permanezca en esta etapa durante toda su vida. En la etapa clínica "viteliforme" suele aparecer una lesión amarillenta en la fóvea, que puede medir de uno a cinco diámetros de disco. En esta etapa los pacientes pueden experimentar metamorfopsias y cambios leves en la visión central. Es posible que la lesión permanezca estable por mucho tiempo, o que una parte se reabsorba y vuelva a formarse. En la etapa llamada en "huevos revueltos" el quiste se reabsorbe parcialmente y aparece un material de aspecto granular. En la etapa llamada de "pseudohipopión" el quiste ya se reabsorbió en parte y se forma un nivel en su interior. (Fig. 19) Por último, en la etapa atrófica el quiste se reabsorbe por completo o se rompe, y produce atrofia del EPR y descenso de la visión central, casi siempre a 20/200. Puede desarrollarse neovascularización coroidea subretiniana. Algunos pacientes presentan múltiples lesiones al mismo tiempo lo que se denomina Best multifocal.^{11, 14}

La herencia siempre es autosómica dominante; la penetrancia puede ser incompleta y la expresividad variable. El ERG siempre es normal y EOG siempre anormal. Esta disociación entre ERG y EOG es característica de la enfermedad de Best e indica alteración generalizada del EPR aún en los

individuos que permanecen toda su vida en etapa subclínica y que de forma incorrecta se denominan portadores, ya que la alteración del EOG señala que el EPR no es normal. El EOG es una prueba tan específica de esta enfermedad que puede utilizarse como marcador genético y se sugiere efectuarlo a padre, hermanos y descendencia del paciente para identificar a los mal llamados portadores asintomáticos.¹

La angiografía con fluoresceína de la retina muestra hiperfluorescencia por bloqueo en la etapa viteliforme clásica y puede presenta hiperfluorescencia por fenómeno de ventana en la etapa atrófica. (Fig. 20) En la etapa clínica el diagnóstico diferencial se establece con otras lesiones pseudoviteliformes y en la etapa atrófica con la enfermedad de Stargardt.¹¹

Distrofias coroideas

Estas incluyen coroideremia, atrofia girata, atrofia coriocapilar difusa, atrofia serpiginosa, atrofia coroidea bifocal progresiva y distrofia areolar central. Los padecimientos más frecuentes de este grupo son: coroideremia, atrofia girata y coroidopatía serpiginosa. Para fines de este estudio sólo describiremos las encontradas en nuestra muestra.

h. Coroideremia

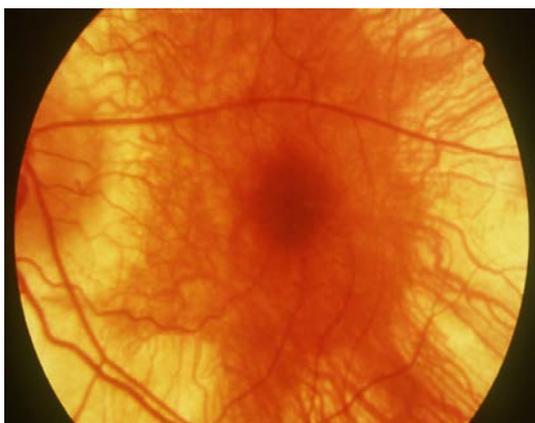


Fig. 21 Fondo de ojo paciente afectado⁴²



Fig. 22 Portadora Coroideremia⁴²

Su prevalencia se estima en 1/150,000 habitantes. La alteración se encuentra frecuentemente en el gen CHM, resultado en una mutación o translocación completa del REP1.³⁸ Se caracteriza por áreas mal definidas de atrofia coroidea total, que inician a nivel ecuatorial y progresan con rapidez hacia el polo posterior. No resulta fácil distinguir entre áreas de retina afectada y áreas sin afectar. Las áreas residuales suelen mostrar hiperpigmentación, así como hiperpigmentación secundaria en forma de espículas óseas semejante a la retinitis pigmentosa.³⁶ Los pacientes pueden presentar opacidades tempranas del cristalino, en especial opacidad subcapsular posterior. La sintomatología más importante es la nictalopia progresiva relacionada con disminución del campo visual periférico; en etapas avanzadas ocurre destrucción de la retina central con baja de visión central. Puesto que su herencia es ligada al X recesiva, sólo los varones se afectan. Algunas mujeres portadoras pueden presentar cambios pigmentarios en media periferia.¹¹

Las pruebas de electrofisiología muestran daño generalizado de retina, con ERG no registrable desde fases tempranas y EOG anormal. La angiografía

de retina es útil para determinar el grado y extensión de la alteración, así como la presencia de neovascularización coroidea que en algunos casos se vincula con este padecimiento. Los campos visuales muestran reducción concéntrica semejante a Rp. Las pruebas de visión al color son normales en etapas tempranas y se afectan conforme las áreas de atrofia se acercan al polo posterior. El defecto refractivo es variable, con predominio de miopía. El pronóstico visual es malo a corto plazo. No se cuenta con tratamiento y se sugiere identificar por clínica a las mujeres portadoras para consejo genético.³⁹

El diagnóstico diferencial incluye las demás atrofas coroides, Rp y secuelas de procesos inflamatorios o vasculares.³⁷

i. Atrofia girata

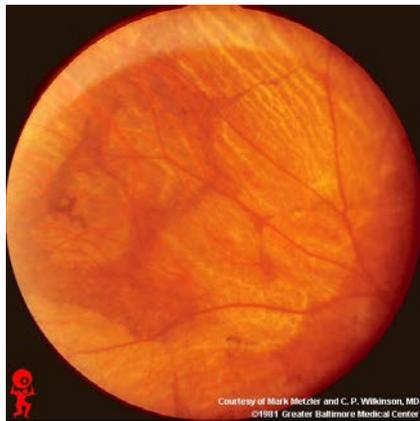


Fig. 23 Arcada temporal superior⁴⁶

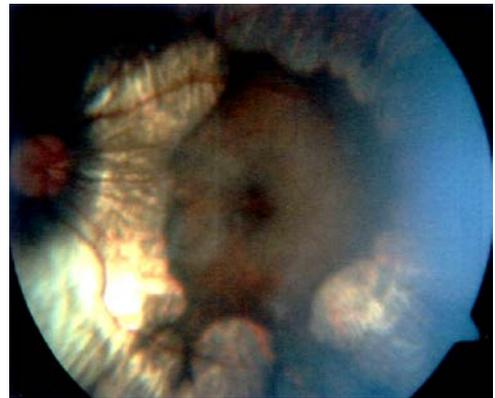


Fig. 24 Polo posterior

Esta distrofia de coroides y retina suele presentarse entre la primera y segunda década de la vida. Se caracteriza por áreas de atrofia de la coroides y retina bien delimitadas, de forma circular que inician a nivel ecuatorial y progresan lentamente hacia el polo posterior. Por lo general todas las lesiones se encuentran en el mismo grado de atrofia y es fácil diferenciar por clínica entre retina sana y afectada, a diferencia de la coroideremia, en la que no existen bordes bien definidos. (Fig.23-24) La sintomatología principal es la nictalopia progresiva acompañada de disminución del campo visual. Los pacientes suelen experimentar miopía alta (entre 8 y 15 dioptrías), que en ocasiones es el motivo de consulta. Asimismo puede presentar opacidades tempranas del cristalino. Este padecimiento se hereda de forma autosómica recesiva.¹

El ERG muestra disminución de la respuesta escotópica en fases tempranas y es no registrable cuando el padecimiento progresa. EL EOG es anormal casi desde el principio del padecimiento. Los campos visuales experimentan disminución concéntrica. La visión al color es normal al inicio y las alteraciones ocurren cuando la mácula se afecta. Este padecimiento progresa con lentitud y el pronóstico visual final es malo.¹⁴

En la atrofia girata se encuentra una deficiencia de la enzima aminotransferasa de ornitina (OAT) lo cual produce niveles anormales de ornitina en sangre y orina; su determinación elevada confirma el diagnóstico. Esta atrofia es uno de los pocos padecimientos hereditarios degenerativos en los que la evolución puede modificarse mediante la ingestión de una dieta libre de arginina y vitamina B6. El diagnóstico diferencial se establece con la coroideremia y la miopía degenerativa.²

j. Distrofia Areolar central

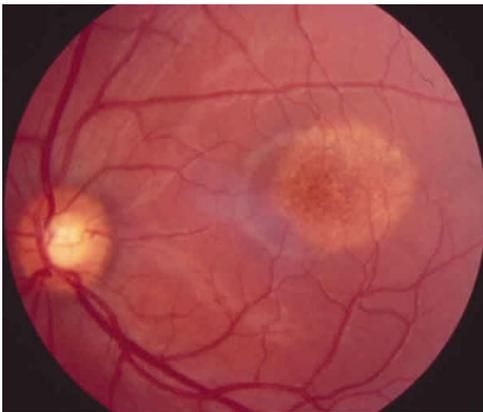


Fig. 25 Polo posterior⁴⁴

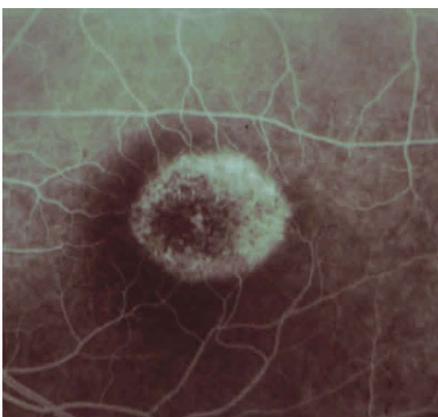


Fig. 26 Angiografía⁴⁴

Por lo general este padecimiento es de inicio temprano y se caracteriza por atrofia clínica del EPR y coroides en la zona macular, con bordes mal definidos al principio y bien definidos en etapas avanzadas.¹¹ Pueden encontrarse lesiones pequeñas semejantes a drusas alrededor de la lesión central. (Fig. 25-26) Aunque la herencia suele ser autosómico dominante es posible que ocurran casos esporádicos. El pronóstico se considera favorable. Las mutaciones en los genes de la periferina/RDS que afectan los codones 142, 172 y 195 se han identificado como causales. Se ha relacionado el gen mutado con una localización geográfica específica y difieren en la edad de inicio.⁴⁰

Los estudios de electrofisiología son normales y la angiografía, el estudio de mayor valor, muestra hiperfluorescencia por fenómeno de ventana. El diagnóstico diferencial se establece con las distrofias primarias del EPR, la etapa avanzada de la enfermedad de Stargardt y la etapa atrófica de la enfermedad de Best y es necesario descartar secuelas de un proceso inflamatorio en la mácula.¹¹

2. Epidemiología:

En el contexto del proyecto de la organización mundial de la salud, VISION 2020 - The Right to Sight, se estima que el 29% de todos los niños ciegos en el mundo es por una causa retiniana y que el 31% de todos los casos de ceguera en los menores de 16 años es de origen hereditario. También llama la atención que en los países latinoamericanos las causas retinianas se elevan hasta un 47% y las causas hereditarias a sólo un 22%.³

En la India se estudiaron 1318 niños con ceguera legal y se identificó que la primera causa fue una cicatriz corneal probablemente secundaria a déficit de vitamina A con un 26.4%, el segundo lugar microftalmos-anoftalmos y coloboma con un 20.7% y el tercer lugar con el 19.3% fue debido a distrofias corioretinianas.⁴

En Dinamarca se estudiaron 110 casos de retinitis pigmentosa obtenidos de una muestra mayor a un millón de pacientes. De estos, el 52.7% fueron de tipo sindromático y el 55% tuvo un tipo de herencia autosómico recesivo. Sin embargo, la muestra fue predominantemente de género masculino, lo que sugiere, una población con herencia ligada al X recesiva mayor a la encontrada.⁵

En China se encontró que las principales mutaciones que producen alteraciones oculares significativas son las encontradas en los genes MYOC, TISR, ABCA4, PAX6, CRYAA, CRYBB2, BIGH3 y RP1 que produce retinitis pigmentosa.⁶

3. Objetivos:

- Determinar cuáles son las distrofias retinianas más frecuentes en nuestro instituto, según edad y sexo.
- Determinar cuál es el patrón de herencia más común.
- Determinar el tiempo de evolución del inicio de síntomas a que se realiza un diagnóstico.
- Establecer la edad promedio de aparición de las distrofias.
- Establecer si existe un patrón de herencia predominante según la distrofia.
- Establecer si existe una distrofia predominante según el lugar de origen.

4. Justificación

Existen escasos reportes epidemiológicos que nos hablen de la epidemiología de las distrofias coriorretinianas en una población; así como el patrón de herencia más común, edad de inicio de síntomas y edad de diagnóstico. No existe ningún reporte de este tipo en la literatura mexicana.

Las distrofias retinianas la tercera causa de ceguera legal en la población infantil y siendo la primera causa no tratable, un estudio epidemiológico nos dará datos acerca del tipo de problema al que nos estamos enfrentando.

5. Método

Se recopilaron los datos de 257 pacientes revisados en el Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana entre julio 2004 y julio 2007 en los servicios de retina y genética.

Se realizó una base de datos que incluyera edad, edad de inicio de síntomas y edad de diagnóstico, lugar de origen, diagnóstico, clasificación de la distrofia y patrón de herencia encontrado. Se realizó un análisis estadístico descriptivo con el programa SPSS versión 12 y las gráficas se realizaron en EXCEL versión 2002.

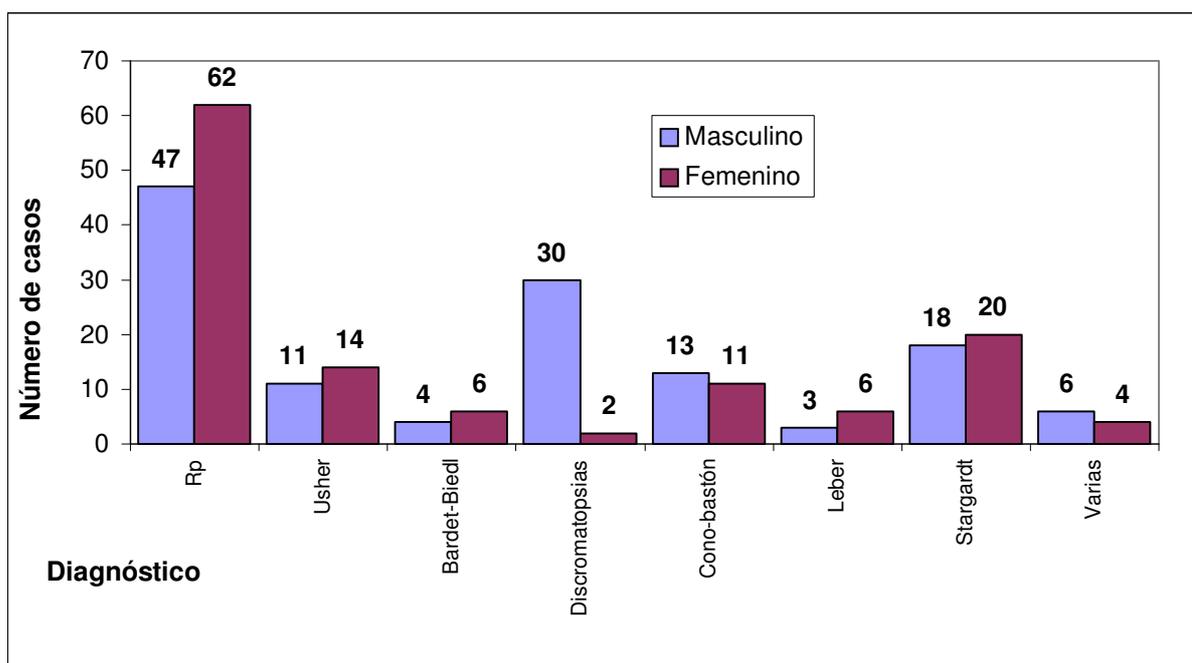
6. Resultados

Diagnóstico	Total de casos	Porcentaje
Retinitis pigmentosa	108	42.19
Sx de Usher	25	9.77
Sx de Bardet-Biedl	10	3.91
Sx de Kearns-Sayre	1	0.39
Sx de Cockaine	2	0.78
Discromatopsias	32	12.50
Distrofia cono-bastón	24	9.38
Amaurosis congénita Leber	9	3.52
Stargardt	38	14.84

Best	2	0.78
Coroideremia	3	1.17
Atrofia girata	1	0.39
Areolar central	1	0.39
Total	256	100.00

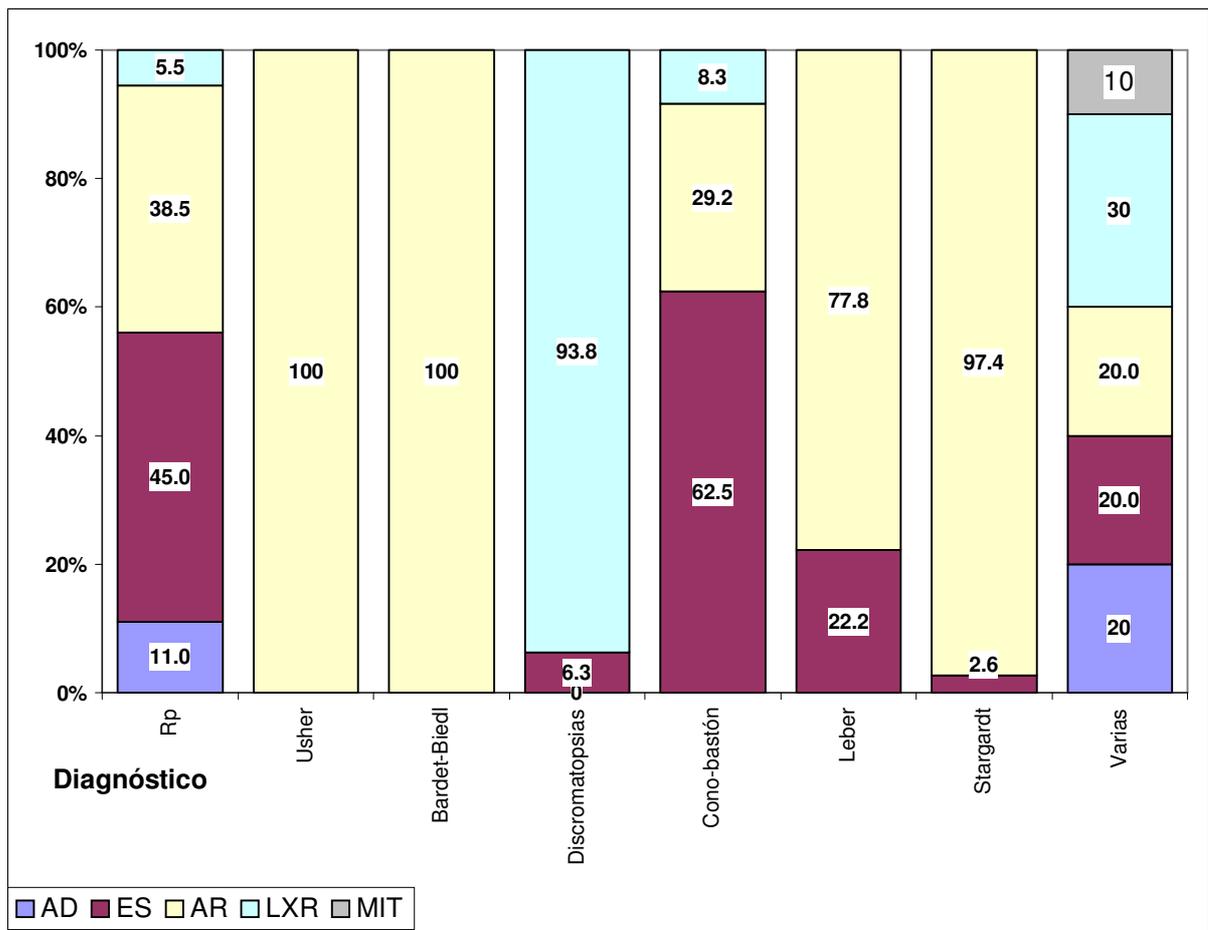
Encontramos 256 distrofias coriorretinianas en 3 años. La distrofia coriorretiniana más frecuente en nuestra serie fue la retinitis pigmentosa, con un 42% de los casos, seguida de la enfermedad de Stargardt con un 15%, las discromatopsias con un 12.5%.

Diagnóstico y Género



En cuanto a la predilección por género encontramos que la Rp tuvo un preferencia por el género femenino y las discromatopsias por el masculino. La amaurosis congénita de Leber y el síndrome de Bardet-Biedl tuvieron una discreta predilección por el género femenino.

Diagnóstico según patrón de herencia

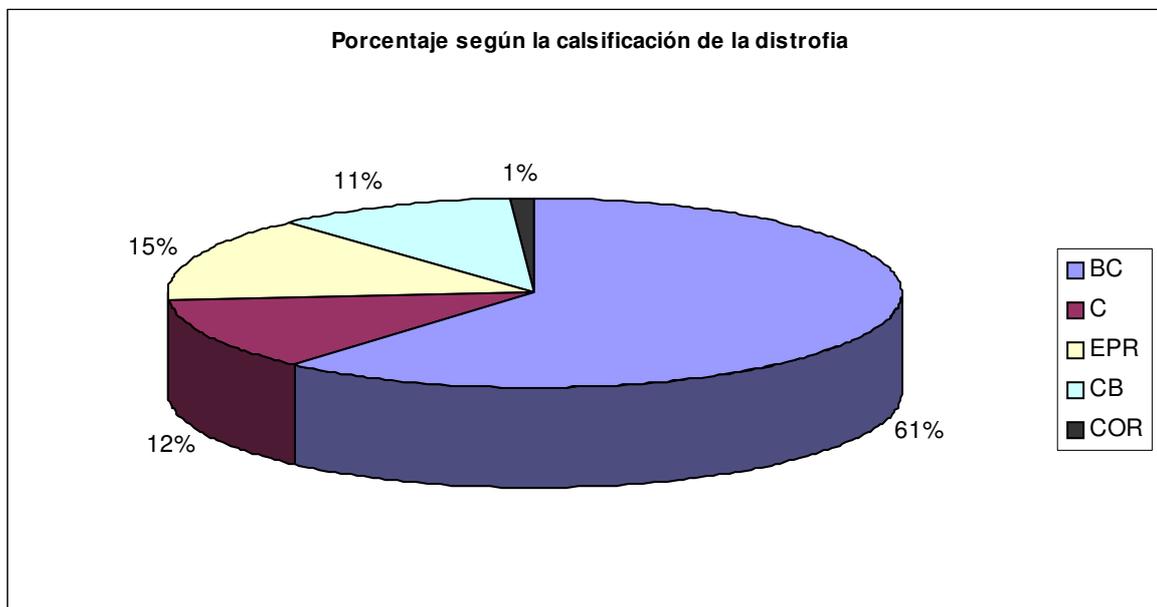


De las Rp el 45% fue esporádica, el 38.5% de herencia autosómica recesiva. De las Rp síndromáticas (Usher y Bardet-Biedl) el 100% tuvieron una herencia autosómica recesiva.

Las discromatopsias fueron en un 94% de herencia ligada al X recesiva, sólo se encontró un caso esporádico donde no se detectó ningún familiar afectado.

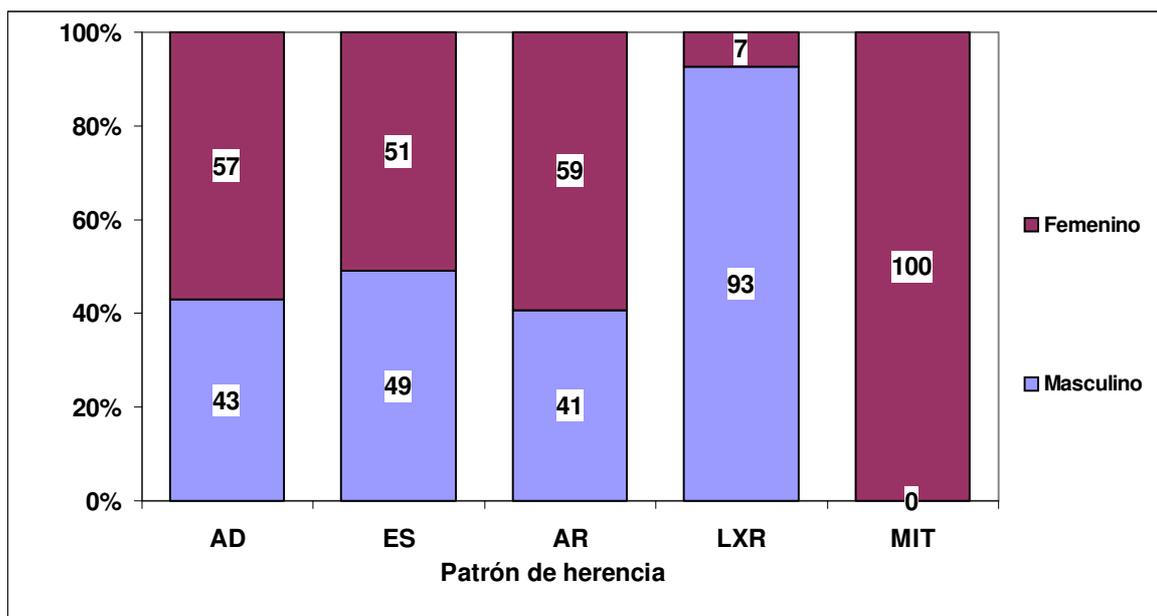
Las distrofias cono-bastón fueron en su mayoría esporádicas, a pesar de presentar patrones de herencia autosómico recesivos y ligados a X recesivos.

Diagnóstico según clasificación



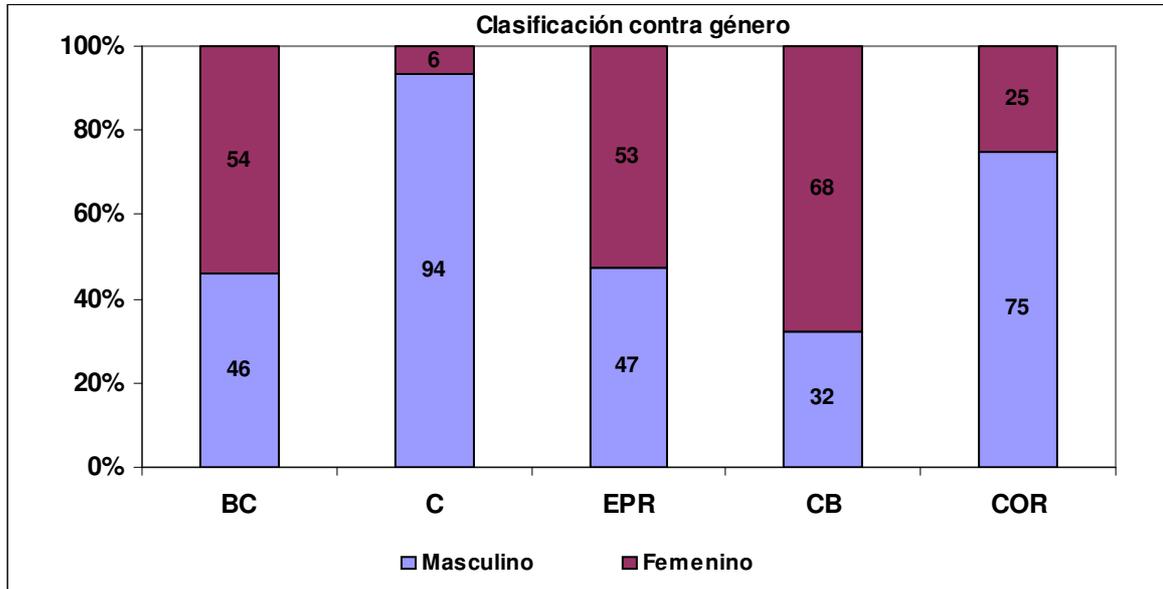
El 61% de todas las distrofias revisadas fueron de tipo bastón-cono, el 12 % de conos, el 15% de epitelio pigmentado de la retina, el 11% distrofias cono bastón y sólo el 1% coroides.

Patrón de herencia según género



Sólo la herencia mitocondrial y ligada al X recesivo mostraron una predilección por género

Clasificación por género

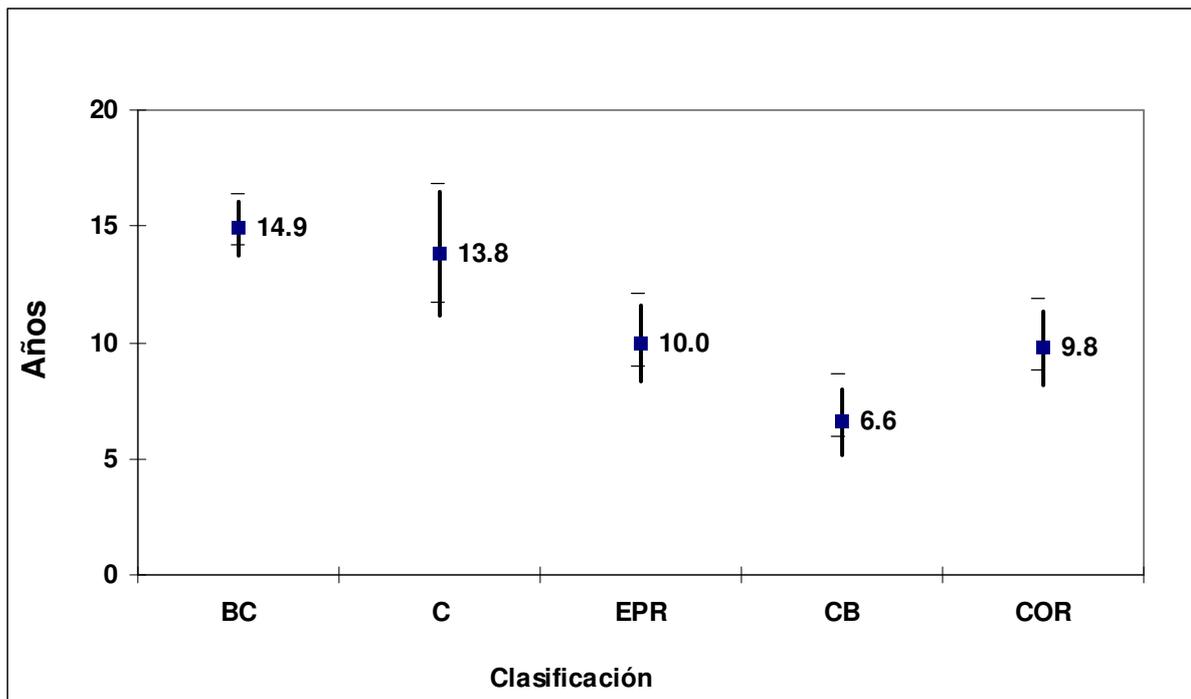


Las distrofias de conos y las coroideas mostraron predilección por el género masculino.

Edad promedio de diagnóstico según clasificación

	Número de pacientes	Promedio de edad de diagnóstico	Error estándar
Bastón-Cono	148	14.9	1.1
Cono	31	13.8	2.7
EPR	38	10.0	1.6
Cono-Bastón	28	6.6	1.4
Coroideas	4	9.8	1.6

El error estándar se obtuvo al encontrar la diferencia entre la edad de inicio de los síntomas y la edad de diagnóstico.



Observamos que las distrofias cono-bastón son las primeras en ser detectadas, seguidas de las coroideas. Las distrofias de conos muestran la mayor variabilidad en cuanto al momento de diagnóstico.

7. Discusión

De las 256 distrofias coriorretinianas que encontramos en estos tres años, la distrofia coriorretiniana más frecuente fue la retinitis pigmentosa, con un 42% de los casos. Esto coincide con datos antes publicados en la literatura.

La enfermedad de Stargardt con un 15%, que ha sido reportada como la distrofia macular más frecuente. Las discromatopsias con un 12.5%, fueron un grupo importante, en la población en general se estima una incidencia de un 13%.

En cuanto a la predilección por género encontramos que la Rp tuvo un preferencia por el género femenino, esto no es congruente con lo reportado en la literatura. Es posible que esto se deba a que las mujeres se interesan más por padecimientos hereditarios y acuden a esta centro de referencia. Las

discromatopsias tuvieron predilección por el género masculino y esto es debido a las características de su patrón de herencia (ligado al X recesivo).

La amaurosis congénita de Leber y el síndrome de Bardet-Biedl tuvieron una discreta predilección por el género femenino, sin causa aparente, pero es importante mencionar que la muestra fue muy pequeña.

De las retinitis pigmentosas el 45% fue esporádica, el 38.5% de herencia autosómica recesiva, el 11% autosómico dominante y el 5.5% ligado al X recesivo. En la literatura 30-40% son AD, 50-60% AR y 5-15% LXR. Muchos de los pacientes reportados como esporádicos en nuestra serie deben tener otro patrón de herencia, sin embargo, este no fue encontrado por falta de datos del árbol genealógico proporcionado por los pacientes.

De las retinitis pigmentosas síndromáticas (Usher y Bardet-Biedl) tuvieron un 100% de herencia autosómica recesiva, además de encontrar un antecedente de consanguinidad entre los padres en todos los casos.

Las discromatopsias fueron en un 94% de herencia ligada al X recesiva, sólo se encontró un caso esporádico donde no se detectó ningún familiar afectado.

Las distrofias cono-bastón fueron en su mayoría esporádicas, a pesar de presentar patrones de herencia autosómico recesivos y ligados a X recesivos.

El 61% de todas las distrofias revisadas fueron de tipo bastón-cono, el 12 % de conos, el 15% de epitelio pigmentado de la retina, el 11% distrofias cono bastón y sólo el 1% coroides.

Sólo la herencia mitocondrial y ligada al X recesivo mostraron una predilección por género

Las distrofias de conos y las coroides mostraron predilección por el género masculino.

El error estándar se obtuvo al encontrar la diferencia entre la edad de inicio de los síntomas y la edad de diagnóstico. Observamos que las distrofias cono-bastón son las primeras en ser detectadas, seguidas de las coroides. Las distrofias de conos muestran la mayor variabilidad en cuanto al momento de diagnóstico.

En esta muestra observamos que la mayor parte de los casos pertenecen al centro de la república, lo cual es de esperarse por donde nos encontramos y por ser los estados con mayor densidad de población. No deja

de llamar la atención que en la región de la Huasteca, donde es sabido que existe gran consanguinidad, se hayan presentado casos sindromáticos.

8. Conclusión

Las distrofias corioretinianas son enfermedades poco frecuentes en nuestro medio. Se encuentran sumamente relacionadas con antecedentes de consanguinidad. Comprobamos que nuestra muestra, a pesar de ser mediana, comparada con la de las series mundiales, presenta una distribución muy parecida a la reportada previamente.

Existen diferencias significativas en cuanto al periodo de tiempo que pasa entre el inicio de los síntomas y el momento de diagnóstico. Este se encuentra relacionado con la pérdida de la visión central. Esto indica que el paciente no busca atención sino hasta que la patología se encuentra avanzada. Hasta el momento no existe un tratamiento curativo para las distrofias, solamente preventivo a través del consejo genético, por lo que este lapso de tiempo complica aún más el cuadro.

Es probable que en algunos años existe un tratamiento curativo, por lo que conocer los datos epidemiológicos, así como un diagnóstico temprano, será de gran ayuda.

9. Bibliografía:

1. Quiroz-Mercado H, Ochoa-Contreras D, Morales-Cantón V, Dalma-Weiszhaus J, Jiménez-Sierra J. Retina Diagnóstico y Tratamiento. MC Graw Hill, 2da edición, pp. 475-501
2. AAO Retina and Vitreous. Basic and Clinical Science Course 2005-2006 LEO pp. 203-251
3. Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of vision 2020 – The right to sight. Bulletin of the WHO, 2001, 79:227-232
4. Rahi JS, Sripathi S, Gilbert CE, Foster A. Childhood blindness in India: causes in 1318 blind school students in nine states. Eye 1995;9(5):545-50
5. Rosenberg T. Prevalence of tapeto-retinal dystrophies among Danish children. Doc Ophthalmol, 1989 Sep;73(1):81-82
6. Pang CP, Lam DS. Differential occurrence of mutations causative of eye diseases in the Chinese population. Hum Mutat 2002 Mar;19(3):189-208
7. Hamel C. Retinitis Pigmentosa. Orphanet J Rare Dis. 2006 Oct 11;1:40
8. Milla E, Maseras M, Martínez-Gimeno M, Gamundi MJ, Assaf H, Esmerado C, Carballo M; Grupo Multicentrico Español de Retinitis Pigmentaria. Genetic and molecular characterization of 148 patients with autosomal dominant retinitis pigmentosa (ADRP). Arch Soc –esp Oftalmol. 2002 Sep;77(9):481-4
9. Dyonne TH, Eliot LB, Thaddeus PD. Retinitis pigmentosa. The Lancet 2006 Nov,368(9549):1795-1809
10. Grondal J, Riise R, Heiberg A, Leren T, Christoffersen T, Bragadottir R, Autosomal dominant retinitis pigmentosa in Norway: a 20-year clinical follow-up study with molecular genetic analysis. Two novel rhodopsin mutations. Acta Ophthalmol. Scand 2007;85:287-297
11. Asociación Mexicana de Retina. Retina y vítreo JGH editores, 1era edición, pp. 51-69
12. Martínez Giralt, O y Flores Despradel, I. Síndrome de Bardet-Biedl. Arch Soc Esp Oftalmol. 2005, vol 80, no 4 pp. 251-254

13. Hjortshoj TD, Gonskov K, Rosenberg T, Brondum-Nielsen K, Olsen JH. Risk for cancer in patients with Bardet-biedl syndrome and their relatives. *Am J Med Genet A*. 2007 Aug 1;143(15):1699-702
14. Kanski JJ, *Oftalmología Clínica*. Elsevier 5ta edición, pp. 497-526
15. Wu CY, Chiu CC. Usher syndrome with psychotic symptoms: two cases in the same family. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2006 Oct;60(5):626-8
16. Park SB, MA KT, Kook KH, Lee SY. Kears-Sayre syndrome –3 case report and review of clinical feature. *Yonsei Med J*. 2004 Aug 31;45(4):727-35
17. Young TJ, Shah AK, Lee MH, Hayes DL. Kears-Sayre syndrome: a case report review of cardiovascular complications. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005 May;28(5):454-7
18. Barrientos A, Casademont JM, Cardellach F, Montoya J, et al. Progressive external ophthalmoplegia and the Querrás –Sayre syndrome: a clinical and molecular study of 6 cases. *Med, clin (barc)* 1995 Jul 1;105(5):180-4
19. Isashiki Y, Nakagawa M, Ohba N, Kamimura K, Sakoda Y et al. Retinal manifestations in mitochondrial diseases associated with mitochondrial DNA mutation. *Acta Ophthalmol Scand* 1998 Feb;76(1):6-13
20. Maceluch JA, Niedziela M. The clinical diagnosis and molecular genetics of Kearns-Sayre syndrome a complex mitochondrialencephalopathy. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006-7 Jan;4(2):117-37
21. Marie SK, Carvalho AA, Fonseca LF, Carvalho MS, Reed UC, Scaff M. Kears-Sayre syndrome “plus”. Classical clinical findings and dystonia. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999 Dec;57(4):1017-23
22. Arenas-Sordo MI, Hernandez-Zamora E, Montoya-Perez LA, Aldape-Barrios BC. Cockayne’s syndrome: a case report. Literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006 May 1;11(3):236-8
23. Rapin I, Weidenheimer K, Lindenbaum Y, Rosenbaum F, Merchant SN, Krishna S. Cockayne syndrome in adults: review with clinical and pathologic study of a new case. *J Chil Neurol*. 2006 Nov;21(11):991-1006

24. Lehman AR. DNA Repair-deficient diseases, xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy. *Biochemie* 2003 Nov;85(11):1101-11
25. Allikmets R. Leber congenital amaurosis: a genetic paradigm. *Ophthalmic Genetics*. 2004, Vol 25, No.2 pp. 67-79
26. Jacobson SG, Cideciyan AV, Aleman TS, Sumaroka A, Schwartz SB, Roman AJ, Stone EM. Leber congenital amaurosis caused by an RPGR1P1 mutation shows treatment potential. *Ophthalmology*. 2007 May;114(5):895-8
27. Preising MN, Paunescu K, Friedburg C, Lorenz B. Genetic and clinical heterogeneity in LCA patients. The end of uniformity. *Ophthalmologie*. 2007 Jun;104(6):409-8
28. Hamel CP. Cone rod dystrophies. *Orphanet J Rare Dis*. 2007 Feb 1;2:7
29. Rozet JM, Gerber S, Ducroq D, Hamel C, Dufier JI, Kaplan J. Hereditary macular dystrophies. *J Fr Ophthalmol*. 2005 Jan;28(1):113-24
30. Simonelli F, Testa F, Nesti A, Rossi S, Allikmets R, Rinaldi E. Genotype-phenotype correlation in Italian families with Stargardt disease. *Ophthalmic Res*. 2005 Mayo-Jun;37(3):159-167
31. Zhou J, Gao X, Cai B, Sparrow JR. Indirect antioxidant protection against photooxidative processes initiated in retinal pigment epithelial cells by a lipofuscin pigment. *Rejuvenation Res*. 2006;9(2):256-63
32. Gerth C, Zawadzki RJ, Choi SS, Keltner JL, Park SS, Werner JS. Visualization of lipofuscin accumulation in Stargardt macular dystrophy by high resolution Fourier domain optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 2007 Apr;125(4):575
33. Fleischhaener J, Njoh WA, Niemeyer G. Syndromic retinitis pigmentosa:ERG and phenotypic changes. *Klin Monatsblat Augenheilkd*. 2005 Mar;222(3):186-90
34. Riviero-Alvarez R, Valverde D, Lorda Sanchez I, Trujillo-Tiebas MJ, Cantalapiedra D, et al. Partialpaternal uniparental disomy of chromosome 1 in patients with Stargardt disease. *Mol Vis*. 2007 Jan 26;13:96-101

35. Hargitai J, Zernant J, Somafai GM, Vamos R, Farkas A, et al. Correlation of clinical and genetic findings in Hungarian patients with Stargardt disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005 Dec;46(12):4402-8
36. Andonegui Navarro J, Larrauri Arana A. Choroideremia: manifestations in affected male and female carrier. *Arch Soc Esp Oftalmol* 200 Dec;75(12):839-42
37. Lee TK, Mc Taggart KE, Sieving PA, Heckenlively JR, Levin AV, Greenberg J, et al. Clinical diagnoses that overlap with choroideremia. *Can J Ophthalmol* 2003 Aug;38(5):364-72
38. Mc Taggart KE, Tran M, Mah DY, Lai SW, Nesslinger NJ, MacDonald IM. Mutational analysis of patients with the diagnosis of choroideremia. *Hum Mutat* 2002 Sept;20(3):189-96
39. Sorsby A, Franceschetti A, Joseph R, Davey JB. Choroideremia, clinical and genetic aspects. *Br J Ophthalmol* 1952 Oct;36(10):547-81
40. Keilhauer CN, Meigen T, Bernhard HF. Clinical Findings in Multigeneration family with autosomal dominant central areolar choroidal dystrophy associated with Arg195Leu mutation in periferin/RDS gene. *Arch Ophthalmol.* 2006;124:1020-1027
41. Rebelo MT, Greenberg LJ, Ramesar RS. A computer based register of inherited retinal dystrophies in Southern Africa. *Ophthalmic Genetics* 2002, Vol23(1):61-65
42. <http://www.emedicine.com/oph/topic704.htm>
43. http://www.vea.org.nz/glossary_e.htm
44. <http://www.scielo.isciii.es/scielo.php>
45. <http://cockayne.free.fr/photos2.html>
46. <http://www.redatlas.org/Main.htm>
47. <http://opt.pacificu.edu/ce/catalog/12059-PS/FA.html>