

PROCOLO
PARA EL
DE LAS

DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO

distr^ofias hereditarias de retina



DIRECTORA GENERAL DE PROGRAMAS ASISTENCIALES

Hilda Sánchez Janáriz

COORDINACIÓN:

Víctor Naranjo Sintés. Jefe de Servicio de Atención de Especializada de la Dirección General de Programas Asistenciales.

Rita Tristancho Ajamil. Servicio de Atención de Especializada de la Dirección General de Programas Asistenciales.

GRUPO DE TRABAJO:

Pedro Abreu Reyes. Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria.

Pedro Cardona Guerra. Servicio de Oftalmología del Complejo hospitalario Materno-Insular.

Soledad Mañas Alcón. Servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria.

Carlos Piñana Darías. Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.

Miguel Serrano García. Servicio de Oftalmología del Consorcio Sanitario de Tenerife.

Carlos Vázquez Huarte-Mendicoa. Unidad de Genética del Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias.

PROTOCOLO PARA EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LAS DISTROFIAS HEREDITARIAS DE RETINA

1. INTRODUCCIÓN.

Las distrofias hereditarias (DR) de la retina son un conjunto de enfermedades degenerativas y generalmente progresivas, causadas por la afectación primaria de los fotorreceptores, que ocurren en una de cada 3000 personas. Sus tres características más sobresalientes son su carácter hereditario, la evolución progresiva y no tener en el momento actual un tratamiento ni paliativo ni curativo, con lo que conducen a la pérdida total o parcial de la visión.

Tanto la afectación primaria de los fotorreceptores, subyacente a todas las DR, como los mecanismos moleculares que ocurren secundariamente y que ponen en marcha la degeneración apoptótica de bastones y/o conos son sólo conocidas parcialmente, y probablemente en parte ocurran mediante una reactivación patológica del programa de apoptosis que ocurren en el desarrollo embrionario de la retina.

Histológicamente la pérdida de los fotorreceptores es seguida generalmente por alteraciones en el epitelio pigmentario y en la glía de la retina. Finalmente los cambios degenerativos también afectan a las neuronas de la retina profunda, a los vasos y a la cabeza del nervio óptico.

Los síntomas y signos oculares presentes en los pacientes con distrofias de retina, son los secundarios a la pérdida funcional de cada tipo de fotorreceptor.

Se trata de enfermedades de una extraordinaria complejidad y heterogeneidad genética. Su transmisión hereditaria puede seguir un patrón mendeliano (autosómica dominante, recesivo y ligado al X), existiendo también casos no familiares y transmisión no mendeliana (mitocondrial, digénica, trialélica o disomía uniparental). Hasta el momento actual se han identificado cerca de 100 genes y se conocen en total alrededor de 150 localizaciones cromosómicas responsables de otras tantas formas de distrofias de retina “periférica” o “central” sindrómicas y no sindrómicas.

En conclusión las DR son un conjunto de enfermedades de gran complejidad genética y clínica ante las que el estudio genético proporciona la confirmación diagnóstica y en ciertos casos tiene valor pronóstico al permitir la correlación genotipo-fenotipo. En la mayoría de los casos permite la prevención a través del consejo genético, teniendo por tanto aplicaciones diagnósticas y una posible futura utilidad terapéutica.

Con el fin de seguir un mismo camino a la hora del estudio y control de los pacientes afectados en nuestra Comunidad Autónoma, se crea este protocolo aplicable a los pacientes con disminución de agudeza visual y además dificultad de adaptación a la oscuridad, considerados como GRUPO DE RIESGO.

PATOLOGÍAS PRINCIPALES

Las principales patologías que se encuentran en este grupo son las siguientes:

- Enfermedades Tapetoretininas.
 - Retinosis Pigmentaria.
- Enfermedad de Stargardt. Fondo Flavimaculatus.
- Distrofia de Conos/bastones.
- Distrofias maculares: viteliforme Best.
- Amaurosis congénita de Leber.

DIAGNÓSTICO INICIAL

En pacientes con disminución visual y dificultad de adaptación a la oscuridad se realizará:

- Anamnesis que incluya:
 - Historia familiar.
 - Signos y síntomas asociados que puedan dar lugar al estudio de síndromes asociados.
- Batería de pruebas:
 - Agudeza Visual: sin y con estenopeico.
 - Refracción bajo ciclopejía; niños, adultos opcional.
 - Motilidad Externa (ME).
 - Motilidad Interna (MI).
 - Polo Anterior (PA).
 - Presión Intra Ocular (PIO).
 - Fondo de Ojo (FO).
 - Campo Visual (CV): 160 Humphrey o similar en Octopus.
 - Retinografía.

Si hay signos de patología en la exploración previa, sobre todo alteración de CV, se realizarán Pruebas Electrofisiológicas:

- Electroretinografía (ERG).
- Potenciales Evocados Visuales (PEV).

En casos no concluyentes o mal definidos, serían pruebas opcionales a realizar:

- Angiofluresceingrafía (AFG).

- Test Farsworths de 28 láminas.

En casos con síntomas o signos asociados:

- Estudio sindrómico.

PRIMERA REVISIÓN

Cuando las exploraciones y pruebas previas nos indiquen un caso de enfermedad heredo-degenerativa retiniana o en casos dudosos y al 6º mes de la primera consulta se realizarán las siguientes pruebas:

- AV.
- Retinografía.
- CV.
- P. electrofisiológicas: ERG y PEV.

Los casos que sigan sin ser concluyentes salen de protocolo, el resto seguirán el orden de revisiones que referimos a continuación.

SEGUNDA REVISIÓN

Se realizará al año de la 2ª revisión y en ella se repetirá únicamente:

- AV.
- Retinografía.
- CV.

SIGUIENTES REVISIONES

Serán después cada dos años:

- La primera bianual: repetir el protocolo inicial.
- La siguiente bianual: solo AV, retinografía y CV.
- Cada cuatro años completa: protocolo inicial.

La cadencia de las visitas se puede modificar en función de la evolución del cuadro.

Algoritmo del protocolo (anexo I).

ERG

Dos patológicos: prueba concluyente.

Puede ser diagnóstico en formas precoces.

Si repetidos las pruebas electrofisiológicas (a los 6 meses como se indica anteriormente) son normales, el caso sale del protocolo y sigue en control por oftalmólogo.

ESTUDIO GENÉTICO

Todos los pacientes con clínica compatible de Distrofia Retiniana y pruebas electrofisiológicas positivas serán remitidos para estudio a la consulta de genética, ya sea tras la primera valoración oftalmológica o en la revisión de los 6 meses en caso de no ser la primera concluyente. En esta se realizará:

- Historia con encuesta epidemiológica (anexo II).
- Árbol Genealógico.
- Valoración sindrómica.
- Establecer patrón de herencia.
- Localizaciones familiares de riesgo.
- Asesoramiento genético.
- Remitir a oftalmología a familiares de riesgo no estudiados.
- Extracción ADN y envío a la Fundación Jiménez Díaz (Centro de referencia coordinador a nivel nacional). Para ello han de firmar el consentimiento informado que figura como anexo III.
- Inclusión de candidatos que cumplen criterios de estudio multicéntrico en este.

A los casos esporádicos que no son remitidos desde los servicios de oftalmología se les solicitará la interconsulta correspondiente para valoración por estos.

El anexo II lo llevará el paciente junto con la hoja de interconsulta con los datos que haya aportado el oftalmólogo a la consulta de genética, en la que se determinará si existe un patrón de herencia claro. En caso de ser así, los familiares de riesgo serán remitidos a consulta de oftalmología:

- Si las pruebas oftalmológicas son positivas: protocolo.
- Si las pruebas oftalmológicas son negativas: ERG.
 - Si es patológico entran en protocolo.
 - Si es negativo sólo se revisará si aparecen síntomas.

TRATAMIENTO

Dado que no existe evidencia científica de que ningún tratamiento se efectivo en este tipo de patologías se procederá a dar las siguientes recomendaciones verbales:

- Vida sana. Evitar tóxicos.
- Tomar: vegetales y frutas.
- Gafas protectoras: filtración de radiaciones solar.

SÍNDROMES ASOCIADOS

No superan el 15%, siendo más de 77 síndromes. De ellos:

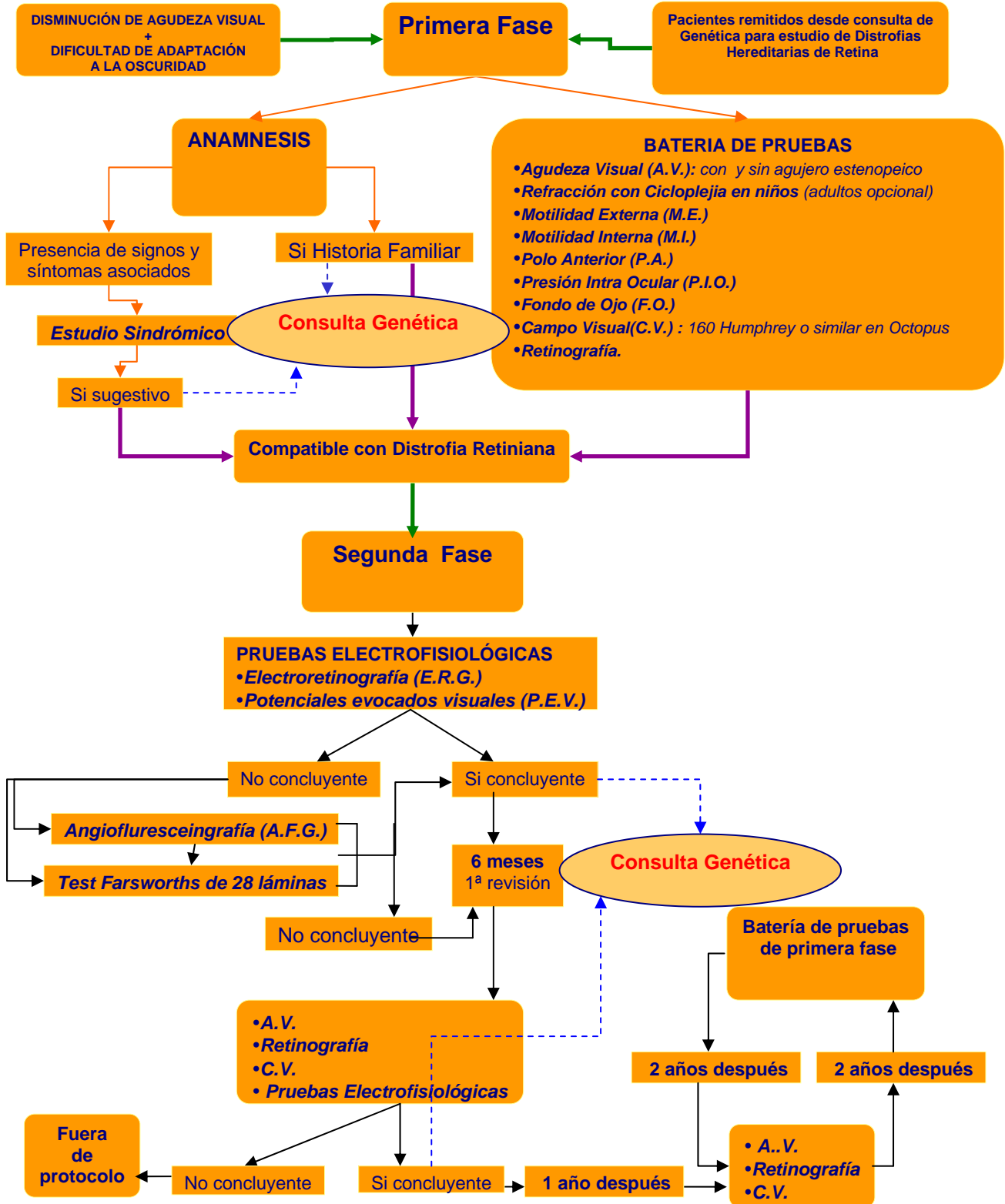
- 75% (Usher).
 - 23% USH I.
 - 52% UHII.
- 12% Bardet-Biedl.
- Otros 15%.
 - Lipofucinosis.
 - S. senior-loken.
 - S. Alstrom.
 - Sind. Peroxisomasles: S. refsum.
 - S. Leopard.
 - S. Noonan.

Este protocolo ha sido planificado por la Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de la Salud con la colaboración de los Servicios de Oftalmología del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Complejo Hospitalario Materno-Insular, Hospital Universitario Nuestra Sra. De Candelaria y Consorcio Sanitario de Tenerife, Servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria y la Unidad de Genética del Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias.

Queremos expresar nuestro agradecimiento por la colaboración prestada a la Asociación de Afectados Retinosis Pigmentaria de la Comunidad Canaria.

ANEXO I

PROTOCOLO DE ESTUDIO DISTROFIAS HEREDITARIAS DE RETINA



ANEXO II

DATOS PERSONALES

DR Nº: /

ADN :

FECHA:

NOMBRE Y APELLIDOS DEL PACIENTE:

DOMICILIO:

CODIGO POSTAL:

POBLACIÓN:

PROVINCIA:

TFNO:

FECHA DE NACIMIENTO:

EDAD:

LUGAR DE NACIMIENTO:

Población:

Provincia:

DATOS OFTALMOLÓGICOS

Datos que aporta el paciente con la ayuda de su oftalmólogo

SÍNTOMAS INICIALES

Escriba cuales fueron sus primeros síntomas y a que edad aproximada comenzó a notarlos. Si no lo recuerda con exactitud escriba "Aproximadamente". Si no lo recuerda en absoluto escriba "no lo recuerdo".

Rodee con un círculo la respuesta apropiada.

Edad a la que comenzó a notarlo:

1) - CEGUERA NOCTURNA:	SI	NO	años
- VER CON DIFICULTA A LA PUESTA DEL SOL:	SI	NO	años
- TARDAR EN ADAPTARME A LA OSCURIDAD:	SI	NO	años
2) - DISMINUCIÓN DEL CAMPO VISUAL:	SI	NO	años
- TROPEZABA CON FACILIDAD:	SI	NO	años
3) - DISMINUCIÓN DE LA AGUDEZA VISUAL:	SI	NO	años
- DIFICULTAD PARA LEER, COSER, VER LA T.V.:	SI	NO	años

OBSERVACIONES:

Describa otros síntomas visuales que Vd. comenzó a sentir al inicio de su enfermedad y al lado la edad en que empezó a notarlo.

SÍNTOMA: Edad:

SÍNTOMA: Edad:

SÍNTOMA: Edad:

INFORMES DE SU OFTALMÓLOGO:

¿A qué edad acudió por 1ª vez a un Oftalmólogo, para consultar por su Retinosis? años

¿A qué edad le diagnosticó un Oftalmólogo que padecía una Retinosis? años

Incluya Fotocopias del 1er Informe escrito que tenga de un Oftalmólogo y de los que incluyan:

- Campo Visual
- Electro Retinograma
- Medida de la Refracción

¿Padece un Síndrome? SI NO

¿Cuál?:

SÍNTOMAS ACTUALES

Describa con la mayor precisión su situación oftalmológica actual.

Incluya fotocopias de los últimos Informes oftalmológicos que tenga.

CEGUERA NOCTURNA: SI NO

DISMINUCIÓN DEL CAMPO VISUAL: SI NO

- Prácticamente no le queda campo visual. SI NO

- Sólo ve como por el cañón de una escopeta. SI NO

- Tiene como un anillo alrededor del ojo por donde no ve,
pero si ve por fuera y por dentro de ese anillo. SI NO

- Prácticamente ve bien por todo su campo visual. SI NO

AGUDEZA VISUAL

Defina la cantidad de agudeza visual que le queda (incluya Informe de su oftalmólogo)

¿Tiene o a tenido Catarata?: SI NO

¿A que edad le apareció?.....años

¿Se ha operado? SI NO

¿Dónde? _____

¿Cuándo? _____

ENFERMEDADES INTERCURRENTES

- OBESIDAD: SI NO Edad de comienzo: años
- DIABETES: SI NO Edad de comienzo: años
- OTROS TRASTORNOS
 ENDOCRINOLÓGICOS: SI NO Edad de comienzo: años
- RETRASO MENTAL: SI NO Edad de comienzo: años
- PERDIDA DE AUDICIÓN: SI NO Edad de comienzo: años
- ¿Ha sido progresiva? SI NO
- ¿Ha aprendido a hablar
 sin tratamiento foniátrico? SI NO
- DIGA QUE OTRAS ENFERMEDADES IMPORTANTES HA PADECIDO:
 (Enfermedades crónicas ó congénitas ó que hayan necesitado ingreso hospitalario)

ENFERMEDAD:
Edad:

ENFERMEDAD:
Edad:

ENFERMEDAD:
Edad:

ANAMESIS FAMILIAR

Datos que aporta el paciente con la ayuda de su genetista

DATOS DEL PADRE:

Nombre y Apellidos:

Fecha de Nacimiento:

Lugar de Nacimiento:

Población:

Provincia:

¿Ha padecido Retinosis Pigmentaria?

¿Ha padecido alguna enfermedad de la vista?:

(Indique cual y a que edad)

¿Vive actualmente?:

Indique si padece alguna enfermedad grave crónica o congénita:

Si ha fallecido, indique la fecha:

Y la causa:

DATOS DE LA MADRE:

Nombre y Apellidos:

Fecha de Nacimiento:

Lugar de Nacimiento:

Población:

Provincia:

¿Ha padecido Retinosis Pigmentaria?

¿Ha padecido alguna enfermedad de la vista?:

(Indique cual y a que edad)

¿Vive actualmente?:

Indique si padece alguna enfermedad grave crónica o congénita:

Si ha fallecido, indique la fecha:

Y la causa:

CONSANGUINIDAD DE LOS PADRES ENTRE SI

Indique si los padres del paciente eran consanguíneos: SI NO

Explique el parentesco exacto: (Primos hermanos, primos 2os, primos 3os, etc):

Escriba el mayor nº de apellidos de sus padres que conozca por orden y subraye los apellidos de la rama familiar de la cual procedían los 2:

APELLIDOS DEL PADRE:

APELLIDOS DE LA MADRE:

DATOS DE LOS HERMANOS DEL PACIENTE

Nº de Embarazos que tuvo la madre del paciente:

Nº de Abortos:

Nº de Niños que murieron a los pocos días u horas de haber nacido:

Nº de Niños que murieron en la infancia (con meses o pocos años):

Nº de Hermanos que llegaron a adultos:

¿Que lugar de orden ocupa Vd. actualmente?:

Nº de Hermanos que viven actualmente?:

1º NOMBRE

Fecha de Nacimiento: _____ Sexo: Hombre Mujer

¿Padece Retinosis?: SI NO

Población donde reside actualmente:

Colaboraría en el estudio?: SI NO

2º NOMBRE

Fecha de Nacimiento: _____ Sexo: Hombre Mujer

¿Padece Retinosis?: SI NO

Población donde reside actualmente:

Colaboraría en el estudio?: SI NO

3º NOMBRE

Fecha de Nacimiento: _____ Sexo: Hombre Mujer

¿Padece Retinosis?: SI NO

Población donde reside actualmente:

Colaboraría en el estudio?: SI NO

4º NOMBRE

Fecha de Nacimiento: _____ Sexo: Hombre Mujer

¿Padece Retinosis?: SI NO

Población donde reside actualmente:

Colaboraría en el estudio?: SI NO

5º NOMBRE

Fecha de Nacimiento: _____ Sexo: Hombre Mujer

¿Padece Retinosis?: SI NO

Población donde reside actualmente:

Colaboraría en el estudio?: SI NO

6º NOMBRE

Fecha de Nacimiento: _____ Sexo: Hombre Mujer

¿Padece Retinosis?: SI NO

Población donde reside actualmente:

Colaboraría en el estudio?: SI NO

DATOS DE LOS HIJOS DEL PACIENTE

Nº de Embarazos que ha tenido la paciente (su esposa):

Nº de Abortos:

Nº de Niños que murieron a los pocos días u horas de haber nacido:

Nº de Niños que murieron en la infancia (con meses o pocos años):

Nº de Hijos que viven actualmente:

1º NOMBRE

Fecha de Nacimiento:

¿Padece Retinosis? SI NO

¿Padece alguna otra enfermedad?: SI NO

¿Indique cuál?:

2º NOMBRE

Fecha de Nacimiento:

¿Padece Retinosis? SI NO

¿Padece alguna otra enfermedad?: SI NO

¿Indique cuál?:

3º NOMBRE

Fecha de Nacimiento:

¿Padece Retinosis? SI NO

¿Padece alguna otra enfermedad?: SI NO

¿Indique cuál?:

DATOS DE LA PAREJA DEL PACIENTE

NOMBRE Y APELLIDOS:

Fecha de Nacimiento:

Lugar de Nacimiento:

¿Es consanguínea la pareja?: SI NO

Indique el tipo de parentesco:

Enfermedades crónicas, graves o congénitas que ha padecido:

Enfermedades de la vista:

FAMILIA MATERNA - ABUELOS MATERNOS:

- ABUELO

Nombre y Apellidos:

Fecha de Nacimiento:

Lugar de Nacimiento:

¿Ha padecido Retinosis Pigmentaria?

¿Ha padecido alguna enfermedad de la vista?

(Indique cual y a que edad)

¿Vive actualmente?

Indique si padece alguna enfermedad grave crónica o congénita:

Si ha fallecido, indique la fecha:

Y la causa:

- ABUELA

Nombre y Apellidos:

Fecha de Nacimiento:

Lugar de Nacimiento:

¿Ha padecido Retinosis Pigmentaria?

¿Ha padecido alguna enfermedad de la vista?

(Indique cual y a que edad)

¿Vive actualmente?

Indique si padece alguna enfermedad grave crónica o congénita:

Si ha fallecido, indique la fecha:

Y la causa:

FAMILIA PATERNA - ABUELOS PTERNOS:

- ABUELO

Nombre y Apellidos:

Fecha de Nacimiento:

Lugar de Nacimiento:

¿Ha padecido Retinosis Pigmentaria?

¿Ha padecido alguna enfermedad de la vista?

(Indique cual y a que edad)

¿Vive actualmente?

Indique si padece alguna enfermedad grave crónica o congénita:

Si ha fallecido, indique la fecha:

Y la causa:

- ABUELA

Nombre y Apellidos:

Fecha de Nacimiento:

Lugar de Nacimiento:

¿Ha padecido Retinosis Pigmentaria?

¿Ha padecido alguna enfermedad de la vista?

(Indique cual y a que edad)

¿Vive actualmente?

Indique si padece alguna enfermedad grave crónica o congénita:

Si ha fallecido, indique la fecha:

Y la causa:

ARBOL GENEALÓGICO:

ANEXO III

UNIDAD DE GENÉTICA DE

INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN ESTUDIO GENÉTICO

Proyecto: "EPIDEMIOLOGÍA, FISIPATOLOGÍA Y CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MOLECULAR DE LAS DISTROFIAS HEREDITARIAS DE RETINA EsRetNet

Vd. Y/o: su familia padece un trastorno oftalmológico hereditario: distrofia de retina.

En el Servicio de Genética de la Fundación Jiménez Díaz se está realizando el análisis y la caracterización de los genes relacionados con Distrofias de Retina.

Para ello se van a analizar muestras de DNA de pacientes que tienen dichas enfermedades oculares así como algunos de sus familiares.

El proyecto de investigación arriba indicado tiene por objetivo conocer el posible papel de los genes relacionados con su enfermedad.

Se le van a extraer muestras de sangre para purificar el DNA y/o RNA.

Una pequeña muestra de dicho DNA se utilizará para el análisis de las posibles mutaciones en los genes en estudio.

Hasta el momento hemos realizado estudios similares con otros genes implicados en patología ocular hereditaria y ello ha contribuido a conocer la causa de la enfermedad y mejorar la información a las familias afectadas con estas patologías.

En el presente estudio le pedimos su colaboración en los siguientes aspectos:

- A) una consulta para recoger su historia clínica (antecedentes personales y familiares) y poder elaborar su árbol genealógico.
- B) extracción de una muestra de sangre periférica de unos 20 ml. A vd. y a algunos de sus familiares tanto afectados como sanos, si ello fuera necesario.

Dichas muestras formarán parte de un Bio-banco, bajo la custodia de IP dentro del Servicio de Genética de la FJD.

Todos los datos clínicos que puedan revelar su identidad (incluida cualquier publicación realizada a raíz de este estudio) se procesarán en la más estricta confidencialidad. La confidencialidad de los datos personales y genéticos obtenidos estará amparado cumpliendo lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Dichas muestras serán utilizadas únicamente para investigaciones relacionadas con las distrofias hereditarias de retina. Una vez finalizada dicha investigación, si aún quedase muestra, esta será destruida.

Le comunicamos que su participación en este estudio es voluntaria y su decisión, sea cual sea, no afectará a su atención médica o la de sus familiares.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO
PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO**

Yo, (nombre y apellidos)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio y la he comprendido.
- He hablado con : (nombre del investigador) _____

- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio.

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

En Las Palmas, a ____ de _____ de _____

Fdo: _____

D.N.I.:
El paciente

Fdo: _____

El investigador

Fdo: _____

D.N.I.:
Representante