

Retinosis pigmentaria atípica. A propósito de un caso

Atypical retinitis pigmentosa. Case report

RODRÍGUEZ MELIÁN LJ¹, CABRERA LÓPEZ F¹, CABRERA MARRERO B¹,
GARCÍA CABRERA R¹, ASTICA CRANZ CJ¹, CARDONA GUERRA P²

RESUMEN

Caso clínico: Presentamos el caso de una paciente de 8 años de edad con cuadro de retinosis pigmentaria atípica asociada a déficit enzimático de la 3-Hidroxiacil coenzima A deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga.

Discusión: El déficit de 3-Hidroxiacil coenzima A deshidrogenasa al igual que otros errores innatos del metabolismo se relaciona con un amplio espectro de manifestaciones sistémicas, las distrofias retinianas son una de ellas y la retinosis pigmentaria atípica es una de sus formas de presentación en la infancia.

Palabras clave: Retinosis pigmentaria atípica, deficiencia, 3 hidroxiacil coenzima A deshidrogenasa.

ABSTRACT

Case report: We report the case of an 8-year-old patient with Atypical Retinitis Pigmentosa associated to Long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency.

Discussion: Long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency, like other inborn errors of metabolism is related to a broad spectrum of systemic manifestations, the retinal dystrophies are one of them, being the Atypical Retinitis Pigmentosa its manifestation in childhood.

Key words: Atypical Retinitis Pigmentosa, Deficiency, Long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Insular. Las Palmas de Gran Canaria.

¹ Licenciado en Medicina.

² Doctor en Medicina.

Correspondencia:

Luis J. Rodríguez Melián
Hospital Universitario Insular
Servicio de Oftalmología
Avenida Marítima del Sur, s/n
Las Palmas de Gran Canaria

INTRODUCCIÓN

Los errores innatos del metabolismo de la betaoxidación constituyen un grupo relativamente nuevo de enfermedades genéticas, de los que se han descrito varios tipos y subtipos, siendo uno de ellas el déficit de 3-Hidroxi-Acil Coenzima A Deshidrogenasa de Cadena Larga. Su incidencia esta subestimada, ya que muchos de los casos pasan inadvertidos. El espectro clínico y pronóstico son muy variables, ya que dependerán del déficit enzimático y la edad del paciente. Se han descrito casos muy poco sintomáticos hasta casos con afecciones severas (1,2).

Dentro de las manifestaciones clínicas a destacar resalta la hipoglucemia hipocetósica en ayuno. Otros síntomas son hipotonía, neuropatía, hepatopatía, miocardiopatía y retinopatía entre otras (1,3).

La manifestación retiniana que desarrollarán más frecuentemente los pacientes con este déficit de tipo metabólico-mitocondrial es una Retinosis Pigmentaria Atípica, aunque pueden presentarse otros hallazgos más infrecuentes (1-3).

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso clínico de una paciente de 8 años de edad afecta de déficit enzimático de 3- Hidroxi Acil Coenzima Deshidrogenasa de cadena larga que acude a nuestro servicio para valoración de fondo de ojo. Destacar como antecedentes personales, relacionados con su déficit enzimático, cuadros de neumonías de repetición, hepatopatía severa, miocardiopatía dilatada severa en tratamiento con anticoagulantes y digoxina, todo ello relacionado con su carencia metabólica.

En la exploración oftalmológica la agudeza visual inicial corregida mediante esquiascopia tras cicloplejia fue en el ojo derecho de 0,5 (+3,0-1,50x20°) y en el ojo izquierdo de 0,6 (+3,0-1,50x120°). El segmento anterior y la presión intraocular se encontraban dentro de los límites de la normalidad. El segmento posterior de ambos ojos presentaba cuadro de pigmentación retiniana del tipo de espículas

óseas, leve atenuación arteriolar y ligera palidez papilar, todo ello compatible con la triada clásica que define la Retinosis Pigmentaria Típica. Además de estos hallazgos resalta la presencia de afectación macular, más evidente en ojo derecho, en forma de depósitos pigmentarios en la región foveolar, lo que hacía compatible los hallazgos con Retinosis Pigmentaria Atípica subtipo Inversa Central (figs. 1 y 2). Se realizaron un electrorretinograma y un electrooculograma. El electrorretinograma fue informado de respuesta mixta reducida en conducción escotópica en el ojo derecho y el ojo izquierdo dentro de los límites normales. El electrooculograma reportó una afectación del epitelio pigmentario de la retina en el ojo derecho y el ojo izquierdo fue

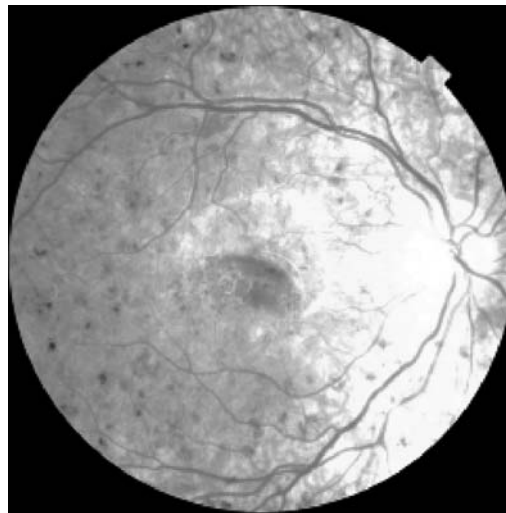


Fig. 1: Fondo de ojo derecho primera consulta.

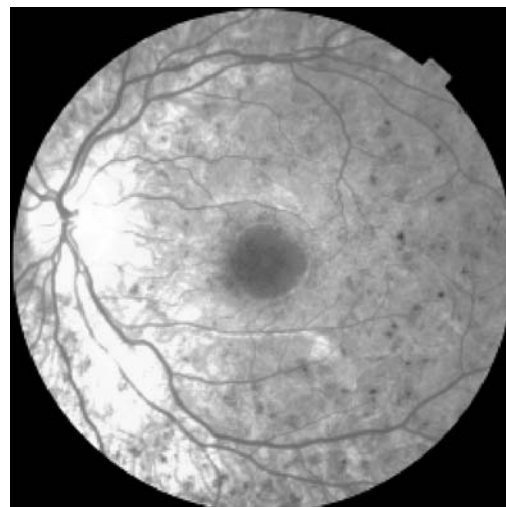


Fig. 2: Fondo de ojo izquierdo primera consulta.

descrito como dentro de los límites inferiores de la normalidad.

En un control dos meses después del diagnóstico se objetivó un deterioro de la agudeza visual en ojo derecho que había bajado a contaje de dedos a 60 centímetros en dicho ojo; el ojo adelfo no presentaba variaciones con respecto a la agudeza visual previa. En la exploración fundoscópica destacaba un aumento de las espículas pigmentarias fuera

de arcadas vasculares asociado a una mayor afectación foveolar, donde se apreciaba un mayor acumulo pigmentario. Se realizó angiografía fluoresceínica para descartar una posible membrana neovascular, siendo esta descartada al no existir hallazgos compatibles con la misma.

En control tres meses después del diagnóstico se realizó una nueva exploración. La agudeza visual no se había modificado con respecto al control previo, y en el segmento posterior destacaba un aumento de las alteraciones pigmentarias asociándose en el ojo derecho una hemorragia subretiniana subfoveolar. Se realizó Tomografía de Coherencia Óptica, donde se apreció en el ojo derecho un acumulo de material hiperrefringente a la altura del epitelio pigmentario de la retina en la región del haz papilomacular con alteración de la morfología foveolar no apreciándose exudación franca a este nivel, cuantificándose un grosor central de 209 μ y aumento de grosor de 319 μ en el haz papilomacular a expensas de ese material, y en el ojo izquierdo, una exploración dentro de los límites de la normalidad con un grosor foveolar de 175 μ (figs. 3 y 4).

En control cinco meses después del diagnóstico se realizó una nueva exploración. La agudeza visual en ese momento fue de contaje de dedos a 2 metros en el ojo derecho y 0,6 en el ojo izquierdo. La exploración fundoscópica fue similar a la exploración previa destacando una mayor pigmentación foveolar (figs. 5 y 6). Una nueva Tomografía de Coherencia Óptica objetivó hallazgos similares a los ya descritos (figs. 7 y 8). Se realizó nuevo campo visual que fue catalogado como no valorable por mala colaboración del paciente (pérdida de fijación); se solicitó estudio genético.

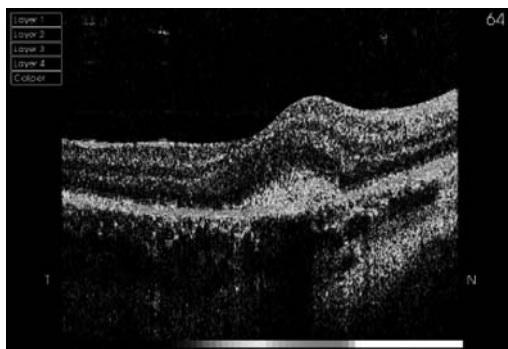


Fig. 3: Primera OCT ojo derecho.

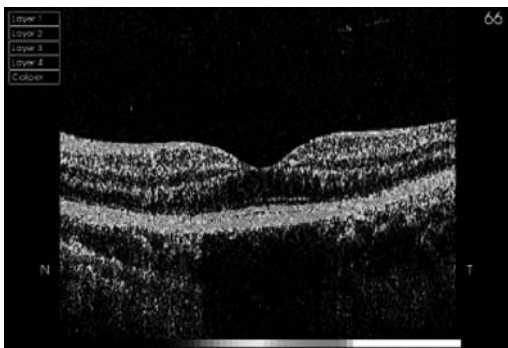


Fig. 4: Primera OCT ojo izquierdo.

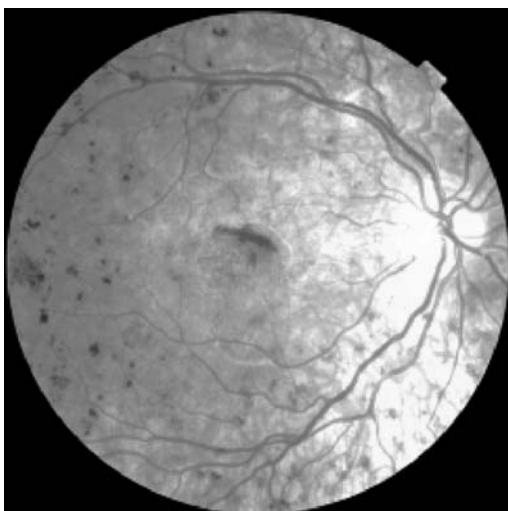


Fig. 5: Evolución del fondo de ojo derecho.

DISCUSIÓN

Los Errores Innatos del Metabolismo constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades, desarrolladas por alteraciones a nivel mitocondrial de la cadena de betaoxidación. Dicha betaoxidación representa una importante fuente de energía principalmente en situaciones de ayuno y stress metabólico

(ejercicio prolongado, fiebre, infecciones, exposición al frío), ya que una vez los depósitos de glucógeno han sido consumidos, se precisa suplir al organismo de una nueva fuente de energía distinta de la glucosa, y los ácidos grasos son un buen aporte, a expensas del consumo del tejido adiposo. Esta vía es de especial importancia en los primeros años de vida. En otros tejidos como el músculo estriado, cardíaco o esquelético es la principal vía de producción de energía (1-6).

Las manifestaciones clínicas van a depender de numerosos factores como la edad del paciente, distribución del defecto, y el tiempo de evolución de la enfermedad. Debido a la gran variedad de síntomas y signos y su elevado grado de solapamiento, sólo la evolución de la enfermedad puede dar las claves diagnósticas del tipo de déficit (1-6).

Se han descrito enfermedades oftalmológicas específicas en conjunción con desordenes de la fosforilación-oxidación mitocondrial. Estas generalmente incluyen Neuropatía Óptica de Leber, asociada a déficit progresivo de la agudeza visual u Oftalmoplejia Crónica Progresiva, con su característica parálisis progresiva de los movimientos oculares externos. También manifestaciones oftalmológicas han sido descritas asociadas a otras entidades como Síndrome de MELAS (encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica e infartos) que se relaciona a alteraciones campimétricas como hemianopsias/cuadrantanopsias y/o ceguera cortical; Síndrome de MERRF (epilepsia mioclónica con fibras rojo rasgadas) que se manifiesta en forma de nistagmos y pérdida visual progresiva; y el Síndrome de Leigh, cuya manifestación oftalmológica es similar al síndrome de MERRF (5).

De manera general las Distrofias Retinianas en niños se clasifican en: Primarias, o sin otra manifestación sistémica y/o Secundarias, asociada a manifestaciones sistémicas. La fisiopatología exacta de estas distrofias secundarias no es del todo bien conocida, pero son frecuentemente observadas en errores del metabolismo, lo cual hace sospechar que pudieran estar originadas por un efecto tóxico de ciertos metabolitos generados o por la propia deficiencia nutricional, en nuestro

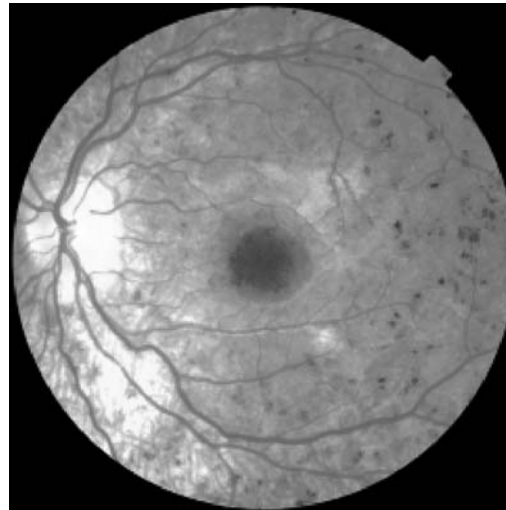


Fig. 6: Evolución del fondo de ojo izquierdo.

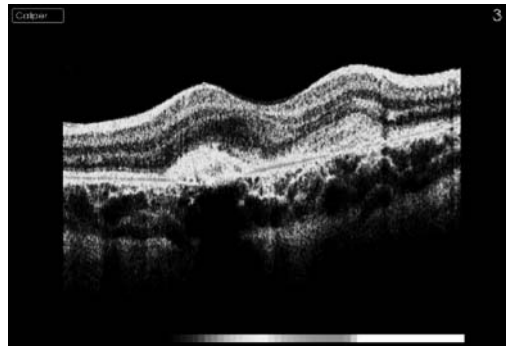


Fig. 7: Evolución de OCT del ojo derecho.

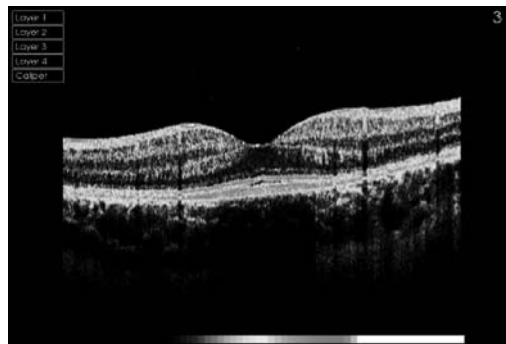


Fig. 8: Evolución de OCT del ojo izquierdo.

caso un exceso de ácidos grasos de cadena larga. La forma de manifestarse oftalmológicamente, es en forma de Retinosis Pigmentaria Juvenil Atípica (3,5,7).

La Retinosis Pigmentaria se define como un conjunto de enfermedades o distrofias hereditarias caracterizadas por pérdida progresiva de fotorreceptores y afectación del

epitelio pigmentario de la retina lo que produce una grave disminución de la capacidad visual, y que en muchos enfermos conduce a la ceguera, tal es así, que es una de sus causas más frecuente en la edad de vida laboral en países industrializados. Con una incidencia de 1:4000 a nivel mundial, en España se estima 1:2500-3000. Es raro que se manifiesta en la adolescencia, y prácticamente lo hace de forma insidiosa, salvo que se presente en el contexto de enfermedades metabólicas, en cuyo caso la aparición suele ser relativamente precoz, como sucede en nuestro caso (3,8-16).

Existen dos formas de presentación de la Retinosis Pigmentaria; Típica, donde se dañan predominantemente los bastones, conllevando como primeros síntomas, mala visión en lugares con mala iluminación (nictalopía) y, reducción concéntrica de campo visual periférico. Los hallazgos oftalmoscópicos son depósitos de pigmento, atenuación arteriolar, atrofia del epitelio pigmentario y palidez papilar; y Atípica, en cuyo caso los conos serán los primeros fotorreceptores afectados, y su manifestación un déficit en la visión diurna y central, visión cromática alterada y fotofobia. No existe tanta homogeneidad en cuanto a la clasificación y hallazgos oftalmológicos de las retinosis pigmentarias atípicas (3,8-14).

Algunos autores diferencian tres patrones: un fondo moteado hipo o hiperpigmentado como en sal y pimienta, asociado a buena agudeza visual por encontrarse principalmente fuera de las arcadas vasculares; retinopatía con espículas óseas, atrofia óptica, vasos sanguíneos atenuados, es la denominada Retinosis Pigmentaria Like, en cuyo caso la Agudeza visual se encuentra muy afectada; y retinopatía asociada a atrofia severa del epitelio pigmentario, coriocupilar y nervio óptico, en cuyo caso la agudeza visual se encuentra extremadamente disminuida (2,3,8-14).

Otros autores realizan otra clasificación identificando una Retinitis Pigmentaria Sectorial, que se caracteriza por afectación de un solo cuadrante o una mitad del fondo del ojo; una Retinosis Pigmentaria Asociada a Vasculopatía con Exudación, de aspecto similar a la enfermedad de Coats, asociada a desprendimiento de retina exudativo, y una Retinosis

Pigmentaria Sin Pigmento, con las mismas alteraciones funcionales pero en ausencia de pigmento en la retina, presentada también en estadios iniciales de la forma típica; Retinosis Pigmentaria Inversa Central, con manifestación de cambios pigmentarios en la región macular y periferia con preservación paraarteriolar (10,12,15).

La clasificación que describe más formas clínicas distingue 7 subtipos. A las ya descritas Retinitis Pigmentaria Sin Pigmento, Retinitis Pigmentaria Sectorial y Retinitis Pigmentaria Exudativa añade: *Retinitis Punctata Albicans*, caracterizada por un punteado blanquecino esparcido principalmente por el polo posterior y el ecuador; *Retinitis Pigmentaria Pericentral*, similar a la típica pero con respeto de la retina periférica; *Retinitis Pigmentaria Unilateral*, con cambios mínimos en pruebas complementarias del ojo contralateral y, por último, *Retinitis Pigmentaria Invertida*, término obsoleto por su difícil diagnóstico diferencial, se cree que probablemente sea una distrofia de conos o una fase avanzada de fundus flavimaculatus (9).

La retinosis pigmentaria puede comenzar a cualquier edad y llegar a la ceguera total en un curso de tiempo variable, lo cual dependerá de la edad de comienzo y la gravedad del tipo de retinosis pigmentaria. Muy pocas investigaciones se han realizado en el grupo de edad menor de 18 años, a lo que se une que la interpretación en los niños es muchas veces complicada, ya que no saben cómo explicarse, con lo que deben ser analizados cambios de conductas, como no jugar de noche, acostarse temprano, miedo a la oscuridad y cierto aislamiento (8,18).

En cuanto a tratamientos, en fase de investigación se encuentra el trasplante de epitelio pigmentario de la retina no habiéndose obtenido resultados satisfactorios hasta ahora, y el uso de la Proinsulina, sustancia que parece retrasar el deterioro progresivo de los fotorreceptores. La suplementación de vitamina A es el único tratamiento aceptado ya que retrasa el avance de la retinopatía (10,12).

En cuanto al pronóstico visual, un 25% de los pacientes presentan buena AV y son capaces de leer durante toda su vida laboral. Antes de los 20 años de edad, pocos pacien-

tes presentan una agudeza visual de 0,10 o peor. Sin embargo, a los 50 años un número considerable de pacientes presentara este grado de afectación (9,10).

El Déficit de 3-Hidroxi-Acil Coenzima A Deshidrogenasa de Cadena Larga fue descrito por primera vez en 1990, apenas un centenar de casos han sido descritos en la literatura. Esta enzima de membrana mitocondrial se encarga específicamente de la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga. Este déficit enzimático ha sido relacionado con cuadros miopáticos, cardiomiopatía, rbdomiolisis intermitente, polineuropatía, Síndrome de Reye y una alta tasa de mortalidad. La Retinitis Pigmentosa también ha sido asociada a esta patología; conduciendo a una alta tasa de ceguera en la infancia y la juventud (7,16,17).

El epitelio pigmentario de la retina y la capa coriocapilar se afectan precozmente en la retinopatía asociada a este déficit enzimático; el epitelio pigmentario posee la maquinaria necesaria para la betaoxidación, jugando un papel importante en la producción de energía por lo que se postula que pudiera tener mayor consumo de ácidos grasos de cadena larga de lo que se piensa actualmente. Es por esto que son estas capas las más afectadas inicialmente en el origen de la enfermedad (17).

La retinopatía empieza en la infancia con dispersión del pigmento y degeneración del epitelio pigmentario de la retina, seguido de atrofia circunscrita del mismo en la periferia. Posteriormente se añade el desarrollo de estafilomas posteriores y en algunos casos avanzados cataratas (17).

El diagnóstico se sugiere por la demostración de incremento de la secreción de ácidos 3-hidroxi-carboxílicos en orina; o por la demostración de acúmulo de 3-Hidroxiacil Carnitina en plasma. La confirmación del diagnóstico se obtiene mediante la medida de la actividad en linfocitos, fibroblastos, músculo o biopsia hepática (16).

El tratamiento consiste en evitar ayunos prolongados y una dieta rica en carbohidratos, restringiendo el consumo de grasas, principalmente de los triglicéridos esterificados por ácidos grasos de cadena larga, habiéndose demostrado un aumento de la superviven-

cia en pacientes cumplidores, además de mejorar el pronóstico de la pérdida visual retrasando su aparición (7,16,17).

En conclusión, el diagnóstico de pacientes previamente no reconocidos como afectados de patología mitocondrial es un gran reto al que nos podemos enfrentar los oftalmólogos en nuestra práctica habitual; se requiere un alto índice de sospecha y la búsqueda de otros hallazgos además de los puramente oftalmológicos, porque de un diagnóstico precoz, un seguimiento adecuado y un tratamiento adaptado al paciente podrá mejorar y ampliar los años de vida libre de enfermedad del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez Quintana E, Peña Quintana L, Rodríguez González F. Déficit de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga y cardiomiopatía. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60(12): 1331-5.
2. Villefruela Güemes IM, Tejada Palacios P, García Silva M.^a T, Arenas J, Campos Y. Miopatía de origen mitocondrial en Oftalmología. *Studium Ophthalmologicum* 1997; 4. Revision.
3. Lawlor D and Kalina R. Pigmentary retinopathy in long chain 3-HydroxyacylCoA Dehydrogenase deficiency. *Am J Ophthalmol* 1997; 123(6): 846-848.
4. Kane J, Rossi J, Tsao S, Burton B. Metabolic cardiomyopathy and mitochondrial disorders in the pediatric intensive care unit. *J Pediatric* 2007; 151: 538-41.
5. Rose V.T, Rose T, Elder J, Thorburn D and Boneh A. Ophthalmologic presentation of oxidative phosphorylation diseases of childhood. *Pediatr Neurol* 2008; 38(6): 395-397.
6. Morgan-Hughes J, Sweeney M, Cooper M, Hammans S, Brockington M, Schapira A, Harding A, Clarck J. Mitochondrial DNA disease: Correlation of genotype to phenotype. *Biochimica et biophysica Acta* 1271(1995); 135-140.
7. Iris Chrijver-Wieling, Ger van Rens, Dienne Wittebol-Post, Jan A M Smeitink, Jan de P de Jager, Hans B C de Klerk, Goldfried H M van Lith. Retinal dystrophy in long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *British Journal of Ophthalmology* 1997; 81: 291-294.
8. Elena Caridad Díaz Santos, Surina Sera Velázquez, Lilibiana María Batista Hernández, Marta Milian Reyes, Ileana Pupo Herrera. Heterogeneidad clínica-familiar en tres pacientes con retinosis pigmentaria. *Correo Científico Médico de Holguín* 2008; 12(4).
9. Pérez Ramírez Paulina. Distrofia de los fotorreceptores. *Universitat Barcelona*.

10. Oftalmología Clínica Kanski. Quinta edición. Editorial Mosby.
11. Capeans Tome C, Blanco Teijeiro M.ªJ, Piñeiro Ces A y Sánchez Salorio M. Retinosis pigmentaria y enfermedades asociadas. Medicina 1998; 7(102): 4763-4769.
12. Goldaracena B. Guía de la Retinosis Pigmentaria.
13. Cideciyan A and Jacobson S. Negative electroretinograms in retinitis pigmentosa. Investigative Ophthalmology and Visual Science 1993; 34(12): 3253-3263.
14. Haim Marianne. The epidemiology of retinitis pigmentosa in Denmark. Acta Ophtalmologica Scandinavica 2002; 5-32.
15. Pearlman J, Flood T and Seiff S. Retinitis pigmentosa without pigment. Am J Ophtalm 1976; 81(4): 417-419.
16. Margarethe E.J. den Boer, Ronald J. A. Wanders, Andrews A.M. Morris, Lodewijk Ijst, Hugo S.A Heymans and Frits A. Wijburg. Long-Chain 3Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency: Clinical presentation and follow-up of 50 patients. Pediatrics 2002; 109: 99-104.
17. Tyni T, Paeteau A, Strauss A, Middleton B and Kivela T. Mitochondrial fatty acid b-oxidation in the human eye and brain: Implications for the retinopathy of long chain 3 hydroxiacyl-CoA dehydrogenase deficiency. Pediatric Research 2004; 56(5): 744-750.
18. Raisa Hernández Bager, Mirta Copello Nobet, Barbara Cid Vazquez, Ana María Cardenes García, Daysi Domínguez Rodríguez y Beatriz Dyce Gordon. Rev Cubana Pediatría 2008; 80: 2.