

Caracterización clínica y genética de pacientes con enfermedades oculares incluida en el Registro Español de Pacientes con Enfermedades Raras

Alberto Lopez- de la Rosa^{1,2}, Juan J. Telleria^{3,4}, Manuel Posada de la Paz⁵, Isabel M. Hermosilla-Gimeno⁵, Miren Agurtzane Rivas², Raúl Gilabert² and Rosa M. Coco-Martín^{1,4,6*}

Resumen

Antecedentes La baja prevalencia de las enfermedades raras supone un reto importante para avanzar en su comprensión. Este estudio tiene como objetivo delinear las características clínicas y genéticas de los pacientes con enfermedades raras oculares (ERO) inscritos en el Registro Español de Pacientes con Enfermedades Raras.

Métodos : Se incluyeron un total de 864 pacientes de la base de datos del registro. Las enfermedades se clasificaron en distrofias hereditarias de la retina ($n = 688$); *enfermedades del segmento anterior* ($n = 48$); *malformaciones congénitas* ($n = 27$); y *enfermedades sindrómicas* con afectación ocular, se incluyeron las musculares ($n = 46$), neurológicas ($n = 34$) o metabólicas ($n = 13$); enfermedades inflamatorias ($n=4$); y tumores ($n=4$). Datos sobre agudeza visual (AV) y/o campo visual (FV), síntomas y signos, enfermedades concurrentes en casos sindrómicos, edad de inicio y el momento del diagnóstico, genes afectados, grado de discapacidad, incapacidad para trabajar y se recogieron los grados de reconocimiento de dependencia.

Resultados Se observó un retraso diagnóstico medio de 7 años desde el inicio de los síntomas. Los síntomas comúnmente reportados incluyeron fotofobia, ceguera nocturna y pérdida progresiva de la visión ($\geq 57\%$ de los pacientes). La catarata fue la enfermedad secundaria más prevalente (46%), siendo la pseudofaquia la cirugía ocular más frecuente (26%). La hipoacusia y las enfermedades cardiovasculares fueron las enfermedades sistémicas concurrentes más prevalentes ($\geq 13\%$). El 87%, el 42% y el 19% de los pacientes poseían certificados de discapacidad, incapacidad para el trabajo y dependencia, respectivamente. Entre los 719 pacientes con los datos disponibles de la AV, 193 (27%) eran ciegos y 188 (26%) tenían discapacidad visual de moderada a grave. Más de la mitad de los pacientes (54%) presentaban defectos en el Campo visual (CV), y 216 (25%) tenían contracción concéntrica $\leq 5^\circ$ o CV abolido. La mayoría tenía enfermedades genéticas con patrones autosómicos recesivos (55%), autosómicos dominantes (30%), ligados al cromosoma X (9%) y mitocondriales (6%). Un paciente tenía mutaciones simultáneamente en el *gen USH2A* recesivo y RHO dominante. De los 656 pacientes (75,7%) que se sometieron a pruebas genéticas, solo 461 (70,3%) recibieron un resultado positivo (mutaciones patogénicas o probablemente patogénicas que explicaran el fenotipo). Encontramos 62 nuevas variantes genéticas relacionadas con RED que no se habían reportado previamente en bases de datos de variantes genéticas relacionadas con fenotipos específicos.

Conclusiones En este estudio se describen los perfiles clínicos y genotípicos de las ERO en España. Predominan las enfermedades genéticas, en particular los trastornos de la retina, pero una proporción significativa de los pacientes afectados siguen sin ser diagnosticados genéticamente, lo que dificulta los posibles esfuerzos de terapia génica. A pesar de las notables mejoras en la reducción de los retrasos en el diagnóstico, sigue siendo notable. Con frecuencia, las ERO provocan discapacidad y ceguera entre las poblaciones jóvenes.

Antecedentes

En la Unión Europea, una enfermedad se clasifica como rara si afecta a menos de 5 individuos por cada 10.000 [1]. Las enfermedades raras oculares (ERO) son particularmente importantes debido a su potencial para causar pérdida irreversible de la visión, lo que a menudo conduce a baja visión o ceguera [2, 3]. De hecho, la ERO es una de las principales causas de ceguera entre las personas en edad de trabajar en los países desarrollados [4, 5], agravado por la falta actual de tratamientos efectivos para muchas de estas afecciones [6]. En consecuencia, la ERO ejerce un impacto sustancial en la calidad de vida de los pacientes e impone cargas económicas significativas tanto a los individuos como a los sistemas sanitarios y sociales [7, 8].

Si bien la mayoría de los ERO se manifiestan como afecciones oculares aisladas, una proporción notable forma parte de presentaciones sindrómicas, como el síndrome de Usher [9]. El fenotipo clínico de la ERO varía ampliamente en función de las estructuras oculares afectadas; por ejemplo, el síndrome de Axenfeld-Rieger afecta principalmente al segmento anterior, mientras que las distrofias hereditarias de la retina (DHR) afectan principalmente al polo posterior. Sin embargo, cabe destacar que algunas de estas enfermedades exhiben una heterogeneidad fenotípica significativa [10], lo que a menudo resulta en diagnósticos erróneos de condiciones clínicamente similares. De hecho, la diversidad fenotípica es uno de los principales factores que contribuyen al retraso en el diagnóstico que se observa comúnmente en ciertos casos de ERO [11].

La mayoría de las ERO tienen una etiología genética y suelen seguir patrones de herencia mendelianos (autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X), aunque también se producen otros patrones hereditarios como la herencia mitocondrial [12]. Durante la última década, la integración de las técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS) en la práctica clínica ha facilitado la identificación de miles de genes asociados con ERO [13]. Además, los avances recientes en el desarrollo de la terapia génica ofrecen perspectivas prometedoras para los pacientes afectados por enfermedades oculares genéticas [14]. En consecuencia, el diagnóstico genético molecular se ha convertido en un procedimiento crucial para las personas que padecen enfermedades oculares genéticas.

A pesar de los desafíos que plantea la baja prevalencia de enfermedades raras (ER) para la investigación científica, los registros sirven como herramientas invaluable para ampliar el conocimiento en este campo, dilucidar las tendencias epidemiológicas y acumular poblaciones de muestras representativas que de otro modo serían inalcanzables [15-17]. En España, el Registro de Pacientes con Enfermedades Raras (RePER) [18], gestionado por el Instituto de Salud Carlos III, registra a las personas residentes en España afectadas por cualquier ER, incluidas las enfermedades oculares. En los últimos años, las partes interesadas en el cuidado de la salud han empoderado a los pacientes para que mejoren la prestación de servicios de salud [19]. En este contexto, el Observatorio Nacional de Enfermedades Oculares Raras (ONERO) [20], que agrupa a 27 asociaciones de pacientes (constituido en julio de 2018), colabora con RePER (acuerdo en julio de 2019) para facilitar los procesos de registro de las personas afectadas. Los datos recopilados tienen un valor significativo para los médicos, los investigadores y los pacientes por igual, ya que ofrecen ideas esenciales que informan sobre los esfuerzos de investigación y la gestión del sistema de salud pública. Por lo tanto, el objetivo de este estudio es delinear las características clínicas y genéticas de individuos con ERO que se han autoregistrado en RePER.

Métodos

Se realizó un estudio observacional en el que participaron pacientes afectados por ERO incluidos en el RePER desde su creación en 2005. El Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) es la principal institución gubernamental de investigación en España dedicada a la investigación en salud. Dentro del ISCIII, el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) ha participado activamente en numerosas iniciativas europeas significativas desde su creación, incluido el RePER, que sirve como registro nacional, albergando datos clínicos y diagnósticos certificados por médicos. Sus operaciones están bajo la supervisión del Comité de Ética oficial del ISCIII. Como se dijo anteriormente, ONERO ha colaborado en la asistencia a los pacientes durante todo el proceso de registro.

Es importante aclarar que los datos aportados por el paciente se solicitan junto con el consentimiento para el registro. Por lo tanto, los solicitantes deben presentar informes de diagnóstico médico, oftalmológico y genético junto con sus solicitudes de registro. Una vez enviada, esta información se somete a una rigurosa revisión por parte de los profesionales del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras para validar el diagnóstico de la enfermedad antes de su inclusión definitiva en el registro.

Las ERO se identificaron entre todas las ER utilizando los códigos ORPHA correspondientes, según lo sugerido por la base de datos Orphanet para tales condiciones [21]. Todos los participantes dieron su consentimiento informado firmado y por escrito de conformidad con el Reglamento Europeo de Protección de Datos. El protocolo de estudio se adhirió a los principios esbozados en la Declaración de Helsinki de 1964 (última modificación, 2013). Los investigadores han recopilado sistemáticamente toda la información pertinente utilizada en este estudio del registro.

Muestra

El 25 de noviembre de 2022 se consultó la base de datos RePER para identificar a los pacientes diagnosticados clínicamente de ERO. Durante los últimos 5 años, ONERO ha alentado activamente a los pacientes con ERO incluidos en este registro a completar un cuestionario completo y, si está disponible, proporcionar informes clínicos y/o genéticos. Se revisaron meticulosamente los datos proporcionados por los pacientes y se excluyeron los individuos que no proporcionaron datos clínicos fiables para el análisis en el estudio anterior, a pesar de estar incluidos en el registro. Además, las ERO se clasificaron en los siguientes grupos de enfermedades: enfermedades del segmento anterior, malformaciones congénitas, enfermedades inflamatorias, DHR, enfermedades metabólicas, enfermedades musculares, enfermedades neurológicas y tumores.

Recogida de datos

Del cuestionario general se recogieron los siguientes datos: edad de inicio de los síntomas, edad de la primera visita, edad de diagnóstico, síntomas oculares, presencia de otras enfermedades oculares o sistémicas, antecedentes de cirugías oculares, familiares afectados, obtención del Certificado de Grado de Discapacidad (%), reconocimiento de incapacidad laboral y tipo (temporal, invalidez permanente parcial, invalidez permanente total, invalidez permanente absoluta y gran invalidez) según las leyes españolas y europeas [22], y el reconocimiento del grado y nivel de dependencia (dependencia moderada, grave o profunda). El Certificado de Grado en Discapacidad es un documento administrativo que facilita el acceso a ciertos derechos y beneficios reservados a las personas con discapacidad. El grado de discapacidad se evalúa mediante una escala nacional que valora las limitaciones del individuo y los factores sociales complementarios,

expresados en porcentaje, reconociéndose la discapacidad a partir de un grado del 33%. Se recogieron la agudeza visual (AV) y el campo visual (CV) de cada ojo, cuando se disponía de informes oftalmológicos. La AV se registró con mayor frecuencia en la escala decimal; de lo contrario (por ejemplo, registrado en unidades logMAR), se convirtió a la escala decimal [23]. Los sujetos se agruparon en función del ojo con mayor AV, siguiendo las definiciones de discapacidad visual y ceguera descritas por la Organización Mundial de la Salud en el Estudio de la Salud.

Clasificación Nacional de Enfermedades 11 (CIE 11) [24]: sin discapacidad visual ($AV \geq 0,5$ en la escala decimal o $AV \geq 20/40$ en la escala de Snellen), deterioro leve ($0,5 > VA \geq 0,3$ en la escala decimal o $20/40 > VA \geq 20/66$ en la escala de Snellen), deterioro moderado ($0,3 > VA \geq 0,1$ en la escala decimal o $20/66 > VA \geq 20/200$ en la escala de Snellen), deterioro grave ($0,1 > VA \geq 0,05$ en la escala decimal o $20/200 > VA \geq 20/400$ en la escala de Snellen), y ceguera ($VA < 0,05$ en la escala decimal o $VA < 20/400$ en la escala de Snellen).

Los pacientes incluidos en el registro RePER han sido sometidos a evaluaciones de CV desde su inicio en 2005 hasta el día de hoy en día en varios hospitales e instituciones de salud a nivel nacional. Por lo tanto, los datos se obtuvieron utilizando varios perímetros, predominantemente de tipo estático y las mediciones de CV se tomaron de forma monocular. Sin embargo, dada la naturaleza de estas patologías, los defectos fueron típicamente simétricos en ambos ojos en casi todos los casos en los que se proporcionó un CV al registro. En consecuencia, los datos se presentan por paciente. Los defectos del CV se clasificaron en “escotoma central y/o paracentral”, “contracción concéntrica”, “abolido” y “otros defectos” (p. ej., escotoma anular). En los casos de contracción concéntrica, los sujetos se clasificaron según el ojo con el CV conservado más grande, de la siguiente manera: contracción leve del CV (entre 25° y 10°), contracción moderada del CV (entre 10° y 5°) y contracción severa del CV (menos de 5°).

Se recopilaron genes y mutaciones identificados en los informes genéticos. Los pacientes incluidos en el registro RePER han sido sometidos a diagnósticos genéticos desde su creación en 2005 hasta la actualidad. Así, los diagnosticados antes de 2013, antes de la adopción generalizada de las técnicas de NGS, se sometieron a un diagnóstico genético mediante análisis mutacional de genes específicos mediante secuenciación de Sanger. Por lo tanto, los pacientes no fueron estudiados uniformemente utilizando la misma técnica de diagnóstico genético.

La patogenicidad de cada mutación (clasificada como patógena, probablemente patógena, de significado incierto (VUS), probablemente benigna o benigna) fue reevaluada para este estudio por un genetista experto (JJT) de acuerdo con las directrices actuales del Colegio Americano de Genética y Genómica Médica (ACMG) [25]. Siempre que fue posible, la patogenicidad también se corroboró con datos de las bases de datos ClinVar y HGMD [26]. Las mutaciones patógenas y probablemente patógenas se consolidaron como patógenas para el análisis, mientras que las mutaciones benignas y probablemente benignas se agruparon como benignas. Con base en la patogenicidad de cada mutación y el patrón de herencia de cada gen, el resultado genético de cada paciente se categorizó de la siguiente manera: 1) positivo (se detectaron mutaciones patogénicas que explicaban el fenotipo); 2) no concluyente (se identificó una mutación patogénica en un solo alelo en una enfermedad autosómica recesiva, mientras que no se informó de ninguna mutación o VUS en el otro alelo); 3) incierto (solo se detectaron VUS); 4) no se encontraron hallazgos (no se encontraron mutaciones asociadas con el fenotipo); 5) resultado negativo, designación reservada para los casos en los que se excluyó la mutación de un familiar con una variante patógena identificada.

Análisis estadístico

El análisis descriptivo se realizó utilizando el paquete estadístico R versión 4.1.2. Los datos cuantitativos se presentan como media \pm desviación estándar y rango, mientras que los datos cualitativos se presentan como frecuencias y/o porcentajes.

Resultados

La base de datos RePER, el 25 de noviembre de 2022, abarcaba 1070 pacientes diagnosticados clínicamente con una ERO (Material Suplementario). Antes de la colaboración entre ONERO y RePER en julio de 2019, ya se habían registrado 329 pacientes, mientras que a partir de entonces, se añadieron 738 pacientes. Tras un meticuloso escrutinio de los datos, se excluyeron 203 pacientes debido a la insuficiencia de datos para el análisis. De estos últimos, 132 pacientes fueron registrados antes del acuerdo de colaboración (constituyendo el 40,1% de los pacientes registrados hasta ese momento), mientras que 71 pacientes fueron registrados después (constituyendo el 9,6% de los pacientes registrados después del acuerdo).

Posteriormente, se incluyeron en el estudio un total de 864 pacientes con ERO, de los cuales 434 eran mujeres y 430 hombres, con una edad media de $47,1 \pm 18,4$ años (rango: 3-84). La distribución geográfica de los pacientes incluidos se ilustra en la Fig. [1](#). Las ERO se clasificaron como se muestra en la Fig. [2](#).

Síntomas y edad de inicio y diagnóstico

La edad media de inicio de los síntomas, la edad de la primera visita clínica y la edad de diagnóstico fueron de $17,1 \pm 15,7$, $20,1 \pm 16,5$ y $24,3 \pm 16,9$ años, respectivamente. No hubo retraso entre el inicio de los síntomas y la primera visita, excepto en el subgrupo DHR ($3,3 \pm 7,3$ años), en el subgrupo de enfermedades musculares ($4,9 \pm 10,9$ años) y el retraso fue menos significativo en las enfermedades metabólicas ($0,2 \pm 0,4$ años).

En cuanto al retraso medio en el diagnóstico, fue de $2,1 \pm 10,3$ años en las enfermedades del segmento anterior, $4,7 \pm 12,1$ años en las malformaciones congénitas, $0,5 \pm 1,0$ años en enfermedades inflamatorias, $8,0 \pm 11,5$ años en DHR, $2,1 \pm 1,6$ años en enfermedades metabólicas, $7,8 \pm 11,2$ años en enfermedades musculares, $2,7 \pm 7,8$ años en el grupo de enfermedades neurológicas, y no hubo retraso en enfermedades tumorales. Los síntomas más prevalentes se muestran en la Tabla [1](#).

Otras enfermedades y cirugías oculares

Quinientos cuarenta y cinco pacientes (63,1%) refirieron padecer otras enfermedades oculares, además de la ERO reportada. Las más prevalentes se detallan en la Tabla [2](#). Doscientos ochenta y seis pacientes (33,1%) refirieron haber sido sometidos a cirugías oculares, siendo los procedimientos más comunes los que se describen en la Tabla [3](#). Además, 408 pacientes (47,2%) refirieron tener una enfermedad sistémica, siendo las más prevalentes las categorizadas y presentadas en la Tabla [4](#).

Certificados de discapacidad, incapacidad laboral y dependencia

Setecientos cuarenta y ocho (86,6%) poseían un certificado de discapacidad, con un grado medio de discapacidad del $77,4 \pm 8,8\%$. De estos, 44 pacientes del grupo de

enfermedad del segmento anterior tenían un grado de $76,6\pm 10,2\%$, 22 del grupo de malformaciones congénitas tenían un $66,8\pm 19,6\%$, 3 pacientes con enfermedades inflamatorias presentaron $79,7\pm 6,8\%$, 602 pacientes con DHR $74,8\pm 12,9\%$, 10 pacientes con enfermedad metabólica tuvieron $63,7\pm 16,7\%$, 37 pacientes con enfermedad muscular presentaron $63,2\pm 17,3\%$, 28 pacientes con enfermedades neurológicas $78,4\pm 7,4\%$ y 2 pacientes afectados por tumores tuvieron un grado de discapacidad de $51,0\pm 25,5\%$.

De acuerdo con las leyes españolas y europeas, 359 pacientes (41,6%) fueron reconocidos como incapacitados para el trabajo: 3 pacientes (0,8%) tenían incapacidad temporal, 24 pacientes (6,7%) tenían incapacidad permanente total, 203 pacientes (56,4%) tenían incapacidad permanente absoluta y 129 pacientes (36,0%) tenían gran invalidez. Los tipos de incapacidad para el trabajo de cada grupo se detallan en la Fig. 3.

Ciento sesenta y seis pacientes (19,2%) tenían algún grado de dependencia reconocida, categorizada como moderada para 77 pacientes (46,4%), grave para 49 pacientes (29,5%) y gran dependencia para 40 pacientes (24,1%). Los niveles de grado de dependencia para cada subgrupo se ilustran en la Fig. 3.

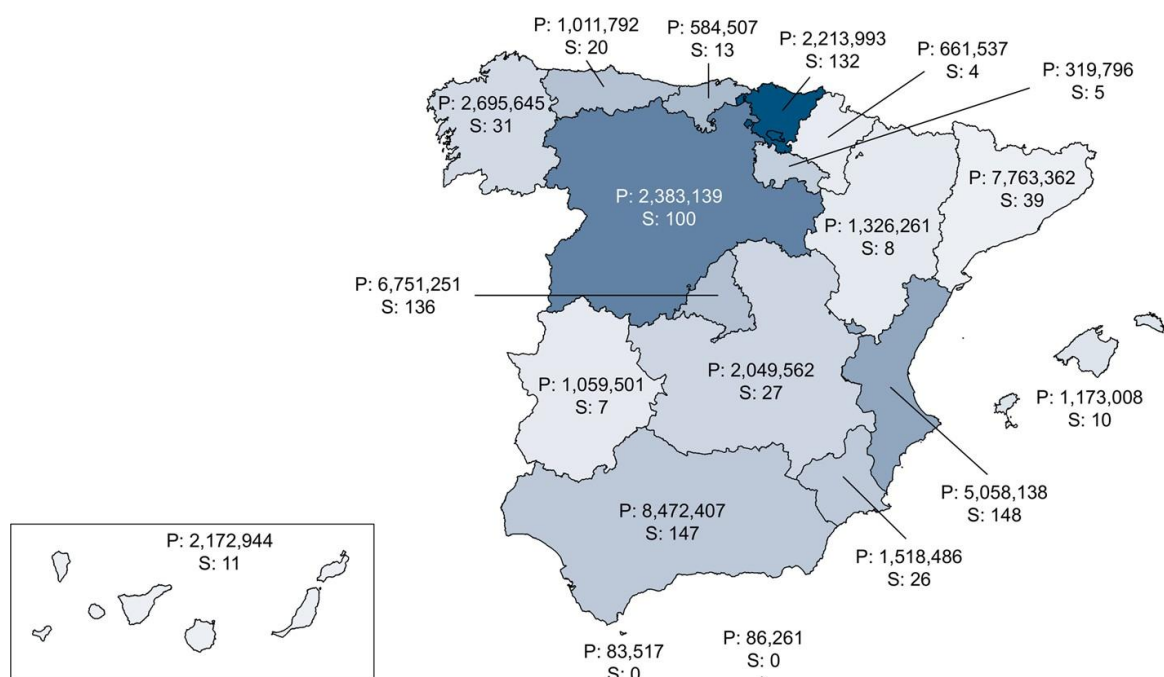


Fig. 1 Localización geográfica de los pacientes incluidos. La gama de colores indica el porcentaje (donde los colores más oscuros representan porcentajes más altos) del número de sujetos incluidos (S) como proporción de la población (P) en cada Comunidad Autónoma española, incluidas las dos Ciudades Autónomas de Ceuta y Melilla. Los datos de población se obtuvieron del Instituto Nacional de Estadística (INE), a 1 de enero de 2021.

ANTERIOR SEGMENT DISEASES (48 patients, 5.6 %)	INHERITED RETINAL DYSTROPHIES (IRD) (688 patients, 79.6 %)		METABOLIC DISEASES (13 patients, 1.5%)
33 Aniridia 5 Congenital cataract 3 Axenfeld-Rieger syndrome 3 Congenital glaucoma 1 Essential iris atrophy 1 Fuchs endothelial corneal dystrophy 1 Juvenile glaucoma 1 Stromal corneal dystrophy	NON-SYNDROMIC PANRETINAL (459 patients, 66.7 % of IRD)	CENTRAL (96 patients, 14,0 % of IRD)	9 (-3) Wilson disease 3 (-1) Mucopolysaccharidosis 1 (-1) Fabry disease
	391 Retinitis pigmentosa 37 Cone-rod dystrophy 20 Leber congenital amaurosis 8 Achromatopsia 2 Bietti crystalline dystrophy 1 Cone monochromatism	71 Stargardt disease 10 Pseudoxanthoma elasticum 7 Best disease 4 Cone dystrophy 1 Adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy 1 Butterfly-shaped pigment dystrophy 1 Familial drusen 1 Occult macular dystrophy	
CONGENITAL MALFORMATIONS (27 patients, 3.1 %)	SYNDROMIC PANRETINAL (93 patients, 13.5 % of IRD)	CHOROIDAL (21 patients, 3.1 % of IRD)	MUSCULAR DISEASES (46 patients, 5.3 %)
19 (-13) Imperfect osteogenesis 4 Retinochoroidal coloboma 1 Coats plus syndrome 1 Microphthalmia 1 Ocular albinism 1 Oculocutaneous albinism	60 Usher syndrome 21 Bardet-Biedl syndrome 3 Kearns-Sayre syndrome 2 Microphthalmia-retinitis pigmentosa-foveoschisis-optic disc drusen syndrome 1 Aicardi syndrome 1 Alström syndrome 1 Joubert syndrome 1 Neuropathy, ataxia, and retinitis pigmentosa syndrome 1 Norrie-Warburg disease 1 Posterior column ataxia and retinitis pigmentosa 1 Senior-Loken syndrome	12 Central areolar choroidal dystrophy 9 Choroideremia	24 (-10) Facioscapulohumeral muscular dystrophy 19 (-7) Steinert myotonic dystrophy 3 Oculopharyngeal muscular dystrophy
INFLAMMATORY DISEASES (4 patients, 0.5 %)		VITREORETINAL (19 patients, 2.8 % of IRD)	NEUROLOGICAL DISEASES (34 patients, 4,0 %)
3 Serpiginous choroiditis 1 Birdshot chorioretinopathy		11 Stickler syndrome 6 X-linked retinoschisis 2 Familial exudative vitreoretinopathy	29 Leber hereditary optic neuropathy 2 Aicardi-Goutières syndrome 1 Adie syndrome 1 Autosomal recessive isolated optic atrophy 1 Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome
			TUMORS (4 patients, 0.5 %)
			4 Retinoblastoma

Fig. 2 Clasificación de las ERO y número de pacientes incluidos. El número de sujetos con enfermedad sindrómica con posible afectación ocular pero sin afectación ocular se indica como un número negativo entre paréntesis.

Tabla 1. Los síntomas más prevalentes se reportaron en la muestra total y en cada grupo de enfermedad

Symptoms	The total sample (N: 864)	Anterior segment (N: 48)	Congenital malformations (N: 27)	Inflammatory (N: 4)	Inherited retinal dystrophies (N: 688)	Metabolic (N: 13)	Muscular (N: 46)	Neurological (N: 34)	Tumors (N: 4)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Photophobia	519 (60.0)	44 (91.7)	6 (22.2)	1 (25.0)	455 (66.1)	0	2 (4.4)	10 (29.4)	1 (25.0)
Night blindness	510 (59.0)	10 (20.8)	4 (14.8)	3 (75.0)	489 (71.1)	0	0	4 (11.8)	0
Progressive VA reduction	492 (56.9)	21 (43.8)	4 (14.8)	2 (50.0)	449 (65.3)	2 (15.4)	1 (2.2)	13 (38.2)	0
Visual field reduction	403 (46.6)	6 (12.5)	1 (3.7)	1 (25.0)	392 (57.0)	0	0	3 (8.8)	0
Incapacitating glare	363 (42.0)	31 (64.6)	6 (22.2)	3 (75.0)	314 (45.6)	0	0	9 (26.5)	0
Altered color perception	348 (40.3)	5 (10.4)	0	2 (50.0)	320 (46.5)	0	0	21 (61.8)	0
Contrast loss	319 (36.9)	20 (41.7)	1 (3.7)	3 (75.0)	277 (40.3)	0	0	18 (52.9)	0
Sudden VA reduction	162 (18.8)	9 (18.8)	1 (3.7)	1 (25.0)	130 (18.9)	0	0	21 (61.8)	0
Diurnal blindness	140 (16.2)	14 (29.1)	0	1 (25.0)	119 (17.3)	0	0	6 (17.7)	0

N The number of subjects. VA: visual acuity

Tabla 2. Enfermedades/características oculares secundarias más prevalentes en la muestra total y en cada grupo de enfermedades

Secondary eye disease/feature	The total sample (N: 864)	Anterior segment (N: 48)	Congenital malformations (N: 27)	Inflammatory (N: 4)	Inherited retinal dystrophies (N: 688)	Metabolic (N: 13)	Muscular (N: 46)	Neurological (N: 34)	Tumors (N: 4)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Cataract	396 (45.8)	36 (75.0)	4 (14.8)	4 (100)	336 (48.8)	1 (7.7)	13 (28.3)	1 (2.9)	1 (25.0)
Nystagmus	81 (9.4)	28 (58.3)	5 (18.5)	0	48 (7.0)	0	0	0	0
Strabismus	71 (8.2)	15 (31.3)	6 (22.2)	0	44 (6.4)	1 (7.7)	2 (4.4)	3 (8.8)	0
Dry eye	51 (5.9)	17 (35.4)	1 (3.7)	0	20 (2.9)	0	12 (26.1)	1 (2.9)	0
Glaucoma	40 (4.6)	18 (37.5)	0	0	19 (2.8)	0	1 (2.2)	2 (5.9)	0
Epiretinal membrane	28 (3.2)	0	0	0	28 (4.1)	0	0	0	0
Corneal alterations	23 (2.7)	14 (29.2)	2 (7.4)	0	7 (1.0)	0	0	0	0
Retinal detachment	16 (1.9)	2 (4.2)	0	0	14 (2.0)	0	0	0	0
Macular hole	15 (1.7)	1 (2.0)	0	0	14 (2.0)	0	0	0	0
Iris alterations	14 (1.6)	11 (22.9)	2 (7.4)	0	0	0	0	1 (2.9)	0

N The number of subjects.

Tabla 3 Cirugías oculares más frecuentes en el total de la muestra y en cada grupo de enfermedades

Ocular surgery	The total sample (N: 864)	Anterior segment (N: 48)	Congenital malformations (N: 27)	Inflammatory (N: 4)	Inherited retinal dystrophies (N: 688)	Metabolic (N: 13)	Muscular (N: 46)	Neurological (N: 34)	Tumors (N: 4)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Cataract	224 (25.9)	24 (50.0)	4 (14.8)	0	186 (27.0)	0	9 (19.6)	1 (2.9)	0
Vitrectomy	33 (3.8)	8 (16.7)	1 (3.7)	0	24 (3.5)	0	0	0	0
Refractive	26 (3.0)	1 (2.1)	0	0	23 (3.4)	0	2 (4.4)	0	0
Glaucoma	27 (3.1)	16 (33.3)	0	0	10 (1.5)	0	0	1 (2.9)	0
Strabismus	17 (2.0)	4 (8.3)	2 (7.4)	0	10 (1.5)	0	0	1 (2.9)	0
Keratoplasty	8 (0.9)	6 (12.5)	0	0	2 (0.3)	0	0	0	0
Enucleation/ evisceration	6 (0.7)	2 (4.2)	0	0	0	0	0	0	4 (100)

N The number of subjects

Agudeza visual y campo visual

Se disponía de datos de AV de 719 pacientes (83,2%). De estos, 243 pacientes (33,8%) no presentaban deficiencia visual, 95 (13,2%) tenían deterioro leve, 130 (18,1%) tenían deterioro moderado, 58 (8,1%) tenían discapacidad severa y 193 (26,8%) eran ciegos. La clasificación por grupos de enfermedades se muestra en la Fig. 3.

Se obtuvieron resultados de CV en 465 pacientes (53,8%). De estos, 19 no tenían defectos de CV. Setenta y un pacientes (8,2%) presentaron CV con escotoma central y/o paracentral (58 pertenecían al grupo DHR, 12 al grupo neurológico y 1 al grupo inflamatorio). Doscientos setenta y cuatro pacientes (31,7%) tenían una contracción concéntrica del CV, todos ellos pertenecientes al grupo DHR (39 sujetos presentaron una contracción leve, 89 una contracción moderada y 146 una contracción severa). Setenta pacientes (8,1%) tenían abolido el CV (63 pertenecían al grupo DHR, 6 al grupo neurológico y 1 al grupo de segmento anterior). Treinta y un pacientes (3,6%) presentaron otros defectos del CV (23 pertenecían al grupo DHR, 5 al grupo neurológico, 2 al grupo de

segmento anterior y 1 al grupo de malformaciones congénitas).

Tabla 4 Enfermedades/características sistémicas más prevalentes en la muestra total y en cada grupo de enfermedades

Systemic disease/feature	The total sample (N: 864)	Anterior segment (N: 48)	Congenital malformations (N: 27)	Inflammatory (N: 4)	Inherited retinal dystrophies (N: 688)	Metabolic (N: 13)	Muscular (N: 46)	Neurological (N: 34)	Tumors (N: 4)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Hearing loss	128 (14.8)	2 (4.2)	3 (11.1)	1 (25.0)	111 (16.1)	3 (23.1)	2 (4.4)	4 (11.8)	2 (50.0)
Cardiovascular	109 (12.6)	5 (10.4)	4 (14.8)	0	72 (10.5)	3 (23.1)	19 (41.3)	6 (17.7)	0
Endocrine	77 (8.9)	2 (4.2)	4 (14.8)	0	63 (9.2)	2 (15.4)	6 (13.0)	0	0
Neuromuscular	58 (6.7)	2 (4.2)	1 (3.7)	2 (50.0)	20 (2.9)	2 (15.4)	29 (63.0)	2 (5.9)	0
Respiratory	52 (6.0)	2 (4.2)	2 (7.4)	0	33 (4.8)	2 (15.4)	11 (23.9)	2 (5.9)	0
Neurologic	47 (5.4)	2 (4.2)	1 (3.7)	0	33 (4.8)	5 (38.5)	2 (4.4)	4 (11.8)	0
Obesity	35 (4.1)	2 (4.2)	0	0	31 (4.5)	0	1 (2.2)	1 (2.9)	0
Diabetes	35 (4.1)	3 (6.3)	2 (7.4)	0	26 (3.8)	0	3 (6.5)	1 (2.9)	0
Autoimmune	27 (3.1)	0	2 (7.4)	1 (25.0)	23 (3.3)	1 (7.7)	0	0	0
Congenital malformations of hands or fingers	26 (3.0)	0	1 (3.7)	0	23 (3.3)	2 (15.4)	0	0	0

N The number of subjects

Familiares afectados y diagnóstico genético

Trescientos noventa y un pacientes (45,3%) refirieron tener al menos un familiar diagnosticado con la misma enfermedad. Los miembros de la familia más frecuentemente afectados fueron los hermanos (260, 30,0%), seguidos de la madre (75,8,7%), padre (54, 6,2%), primos maternos (49, 5,7%), hijos/hijas (47, 5,4%), tíos/as maternos (41, 4,7%), primos paternos (27, 3,1%), tíos paternos (25, 2,9%), abuelo materno (22, 2,5%), abuela (19, 2,2%), abuelo paterno (11, 1,3%) y abuela paterna (8, 0,9%).

Seiscientos cincuenta y seis pacientes (75,9%) tenían un informe genético. De estos, 461 (70,3%) tuvieron un resultado genético positivo, 47 (7,2%) tuvieron un resultado no concluyente, 36 (5,5%) tuvieron un resultado incierto, 106 (16,2%) tuvieron un resultado no informativo y 6 (0,9%) no pudieron ser caracterizados genéticamente debido a que los informes presentaban información incompatible o incongruente.

El patrón hereditario de los pacientes con una enfermedad genética fue autosómico dominante (138, 29,9%), autosómico recesivo (251, 54,5%), ligado al cromosoma X (42, 9,1%), mitocondrial (29, 6,3%), y un paciente tenía un fenotipo multimendeliano de RP sindrómica debido a mutaciones en el *gen USH2A* con herencia recesiva y en el *gen RHO* que es autosómico dominante. La distribución de los patrones de herencia por grupo de enfermedades se muestra en la Fig. 3. Los genes implicados en los resultados positivos y las mutaciones más comunes se enumeran en las Tablas 5 y 6, respectivamente. Hemos identificado 62 nuevas variantes patógenas o probablemente patógenas que no habían sido reportadas previamente en bases de datos de variantes genéticas asociadas a fenotipos específicos. Sin embargo, algunas de estas variantes están presentes en la base de datos de población Genome Aggregation Database (gnomAD) v4.1.0. En tales casos, las frecuencias alélicas y sus respectivos números de identificación de SNP de referencia (rsID) se proporcionan en la Tabla 7. Además, se han

documentado dos variantes en publicaciones científicas: la variante c.5898G>A en ABCA4 (PMID: 25608812) y la variante c.946G>T en Col1A2 (PMID: 30190494).

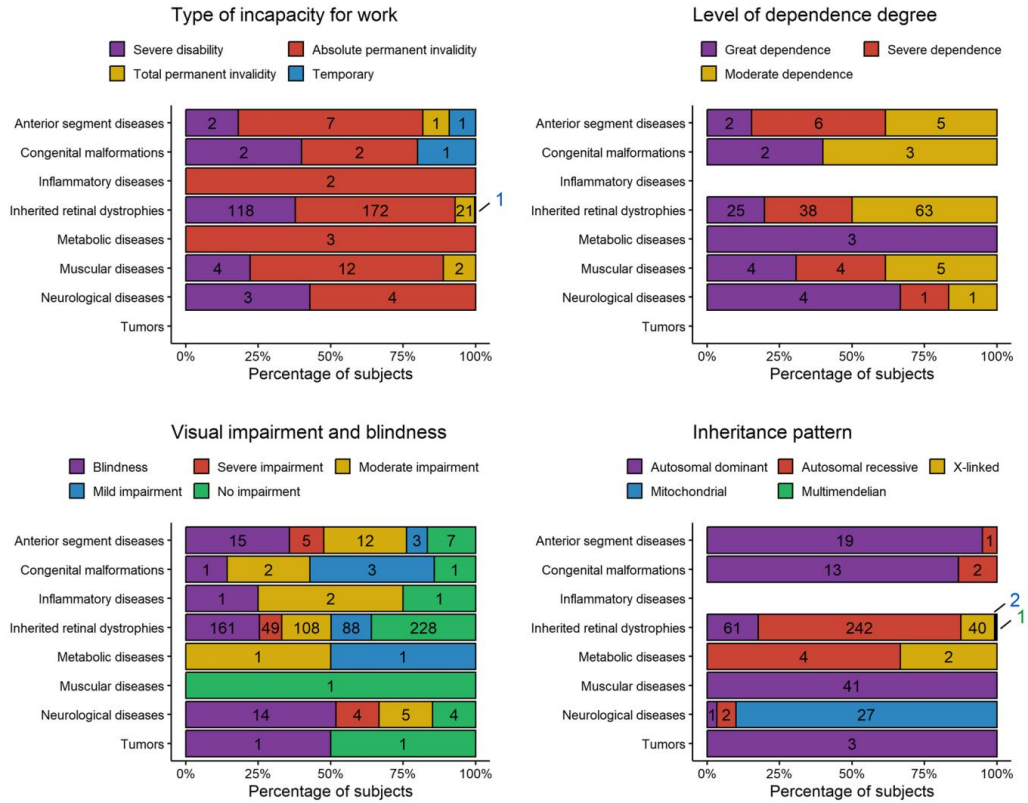


Figura 3. Distribuciones del tipo de incapacidad para el trabajo (arriba, izquierda), nivel de grado de dependencia (arriba, derecha), discapacidad visual y ceguera (abajo, izquierda), y el patrón de herencia (abajo, a la derecha) por grupo de enfermedades. El número en las barras indica el número de sujetos.

Table 5. Genes envueltos en resultados genéticos positivos.

The disease group (N)	Genes causing disease (N)
Anterior segment diseases (20)	<i>PAX6</i> (15), <i>CYP1B1</i> (1), <i>FOXC1</i> (1), <i>PITX2</i> (1), <i>TFGBI</i> (1), chromosomopathy chr6 (1)
Congenital malformations (15)	<i>COL1A1</i> (9), <i>COL1A2</i> (4), <i>CTC1</i> (1), <i>WNT1</i> (1)
Inflammatory diseases (0)	None
IRD (346)	
Non-syndromic panretinal (194)	<i>RPGR</i> (21), <i>USH2A</i> (21), <i>RHO</i> (16), <i>ABCA4</i> (10), <i>SNRNP200</i> (10), <i>CERKL</i> (8), <i>CRB1</i> (8), <i>EYS</i> (7), <i>CNGB1</i> (5), <i>PRPF8</i> (5), <i>PRPH2</i> (5), <i>RP1</i> (5), <i>RP2</i> (5), <i>CDHR1</i> (4), <i>CNGA1</i> (4), <i>CNGB3</i> (4), <i>NMNAT1</i> (4), <i>PRPF31</i> (4), <i>RDH12</i> (4), <i>AIP1</i> (3), <i>FAM161A</i> (3), <i>NR2E3</i> (3), <i>PDE6A</i> (3), <i>PROM1</i> (3), <i>CEP78</i> (2), <i>CNGA3</i> (2), <i>CYP4V2</i> (2), <i>PRPF3</i> (2), <i>RPE65</i> (2), <i>ACBD5</i> (1), <i>ARSG</i> (1), <i>CTQTNF5</i> (1), <i>CEP290</i> (1), <i>CFAP410</i> (1), <i>CHM</i> (1), <i>CLN3</i> (1), <i>GUCY2D</i> (1), <i>IMPDH1</i> (1), <i>IPMG2</i> (1), <i>KCNV2</i> (1), <i>MAK</i> (1), <i>MERTK</i> (1), <i>OPN1LW</i> (1), <i>PCARE</i> (1), <i>PDE6B</i> (1), <i>SAMD11</i> (1), <i>SPATA7</i> (1), <i>TULP1</i> (1)
Syndromic panretinal (65)	<i>USH2A</i> (33), <i>BBS1</i> (8), <i>BBS2</i> (3), <i>BBS5</i> (3), <i>CDH23</i> (3), <i>BBS10</i> (2), <i>MFRP</i> (2), <i>MYO7A</i> (2), <i>USH1C</i> (2), mtDNA deletion (2), <i>ADGRV1</i> (1), <i>ALMS1</i> (1), <i>FLVCR1</i> (1), <i>TMEM67</i> (1), <i>USH2A+RHO</i> (1)
Central (63)	<i>ABCA4</i> (55), <i>BEST1</i> (4), <i>ABCC6</i> (3), <i>PROM1</i> (1)
Choroidal (12)	<i>CHM</i> (7), <i>PRPH2</i> (5)
Vitreoretinal (12)	<i>COL2A1</i> (6), <i>RS1</i> (5), <i>COL11A1</i> (1)
Metabolic diseases (6)	<i>ATP7B</i> (2), <i>GALNS</i> (1), <i>GLA</i> (1), <i>IDS</i> (1), <i>SGSH</i> (1)
Muscular diseases (41)	<i>DUX4</i> (22), <i>DMPK</i> (16), <i>PABPN1</i> (3)
Neurological diseases (30)	<i>MT-ND1</i> (13), <i>MT-ND4</i> (11), <i>MT-ND6</i> (2), <i>RNASEH2A</i> (2), <i>MT-ND5</i> (1), <i>NR2F1</i> (1)
Tumors (3)	<i>RB1</i> (3)

Table 6. Mutaciones más frecuentemente identificadas en informes genéticos

Alleles	Patients	Mutation	Gene	Predicted protein	GnomAD frequency	Inheritance pattern	Associated disease/s
29	28	c.2276G>T	<i>USH2A</i>	p.Cys759Phe (P)	0.002	Autosomal recessive	Retinitis pigmentosa / Usher syndrome
24	20	c.3386G>T	<i>ABCA4</i>	p.Arg1129Leu (LP)	0.001	Autosomal recessive	Stargardt disease
22	22	D4Z4 locus partial deletion	<i>DUX4</i>	3.4kb units deletion (P)	0.0001	Autosomal dominant	Facioscapulohumeral muscular dystrophy
20	17	c.2299del	<i>USH2A</i>	p.Glu767Serfs19* (P)	0.0002	Autosomal recessive	Retinitis pigmentosa / Usher syndrome
16	16	CTG repeat expansion	<i>DMPK</i>	3' non-coding (P)	0.00002	Autosomal dominant	Steinert myotonic dystrophy
12	12	NC_012920.1:m.3460G>A	<i>MT-ND1</i>	Mitochondrial (P)		Mitochondrial	Leber hereditary optic neuropathy
12	7	c.1169T>G	<i>BBS1</i>	p.Met390Arg (P/LP)	0.002	Autosomal recessive	Bardet-Biedl syndrome
11	11	NC_012920.1:m.11778G>A	<i>MT-ND4</i>	Mitochondrial (P)		Mitochondrial	Leber hereditary optic neuropathy
7	7	c.2041C>T	<i>ABCA4</i>	p.Arg681Ter (P)	0.0002	Autosomal recessive	Cone-rod dystrophy / Stargardt disease
6	6	c.4457C>T	<i>ABCA4</i>	p.Pro1486Leu (P/LP)	0.0001	Autosomal recessive	Cone-rod dystrophy / Stargardt disease
6	6	c.769G>A	<i>NMNAT1</i>	p.Glu257Lys (P)	0.001	Autosomal recessive	Retinitis pigmentosa / Leber congenital amaurosis
6	5	c.769C>T	<i>CERKL</i>	p.Arg257Ter (P)	0.0003	Autosomal recessive	Retinitis pigmentosa / cone-rod dystrophy
5	5	c.5882G>A	<i>ABCA4</i>	p.Gly1961Glu (P/LP)	0.003	Autosomal recessive	Stargardt disease
5	5	c.634C>T	<i>ABCA4</i>	p.Arg212Cys (P/LP)	0.0001	Autosomal recessive	Stargardt disease

P Pathogenic, LP Likely pathogenic, P/LP Pathogenic/Likely pathogenic. The Genome Aggregation Database Allele database (gnomAD) v4.1.0 has been used to describe allele frequency

Table 7. Nuevas variantes no previamente publicadas en bases de datos de variantes genéticas asociadas con fenotipos específicos.

Alleles	Patients	Mutation	Gene	Predicted protein	GnomAD frequency	Inheritance pattern	Associated disease/s
4	2	c.666dup	<i>MFRP</i>	p.Pro223Hisfs15 (LP)		Autosomal recessive	Microphthalmia-retinitis pigmentosa-foveoschisis-optic disc drusen syndrome
2	2	c.2481_2483delinsCT	<i>ABCA4</i>	p.Ser827Serfs* (LP)		Autosomal recessive	Stargardt disease
2	2	c.664C>T	<i>CERKL</i>	p.Gln222Ter (LP)	6.875e-7 (rs765891262)	Autosomal recessive	Retinitis pigmentosa
2	2	c.2355del	<i>CNGB3</i>	p.Ile785IlefsTer? (LP)		Autosomal recessive	Achromatopsia
2	2	c.946G>T	<i>COL1A2</i>	p.Gly316Cys (LP)		Autosomal dominant	Imperfect osteogenesis
2	2	c.1106G>A	<i>COL2A1</i>	p.Gly316Val (LP)		Autosomal dominant	Stickler syndrome
2	2	c.1313del	<i>COL2A1</i>	p.Gly438Alafs182* (LP)		Autosomal dominant	Stickler syndrome
2	2	c.328T>G	<i>RS1</i>	p.Cys110Gly (LP)	2.006e-5 (rs770267626)	X-linked	X-linked retinoschisis
2	1	c.2241-¿3634+?dup	<i>ADGRV1</i>	p.? (LP)		Autosomal recessive	Usher syndrome
2	1	c.1040C>A	<i>ARSG</i>	p.Ala347Asp (LP)	6.572e-6 (rs753990398)	Autosomal recessive	Retinitis pigmentosa
2	1	c.2897del	<i>ATP7B</i>	p.Val966Glyfs55 (LP)		Autosomal recessive	Wilson disease
2	1	c.1150C>T	<i>CNGB1</i>	p.Glu384* (LP)		Autosomal recessive	Retinitis pigmentosa
2	1	c.278G>A	<i>CYP4V2</i>	p.Trp93Ter (LP)	1.368e-6 (rs772955821)	Autosomal recessive	Bietti crystalline dystrophy
2	1	c.1971del	<i>EYS</i>	p.Thr657Thrfs5* (LP)		Autosomal recessive	Retinitis pigmentosa
2	1	c.92del	<i>MERTK</i>	p.Pro31Leufs32 (LP)		Autosomal recessive	Retinitis pigmentosa
2	1	c.4698_4699del	<i>RPI1</i>	p.Thr1566Thrfs12* (LP)		Autosomal recessive	Retinitis pigmentosa
1	1	c.378G>A	<i>ABCA4</i>	p.Trp126* (P)		Autosomal recessive	Stargardt disease
1	1	c.5044_5088del	<i>ABCA4</i>	p.Val1682-Ser1696del (LP)		Autosomal recessive	Stargardt disease
1	1	c.5896G>A	<i>ABCA4</i>	p.Glu1966Lys (LP)		Autosomal recessive	Stargardt disease
1	1	c.5898G>A	<i>ABCA4</i>	p.Glu1966= (LP)	6.573e-6 (rs1442904666)	Autosomal recessive	Stargardt disease
1	1	c.5938_5943delinsGTGG	<i>ABCA4</i>	p.Thr1980Valfs25* (LP)		Autosomal recessive	Stargardt disease
1	1	c.613T>G	<i>ABCA4</i>	p.Cys205Gly (LP)		Autosomal recessive	Cone-rod dystrophy
1	1	c.768+2T>G	<i>ABCA4</i>	p.? (LP)		Autosomal recessive	Stargardt disease
1	1	c.795-2* >G	<i>ABCC6</i>	p.? (LP)		Autosomal recessive	Pseudoxanthoma elasticum
1	1	c.992T>C	<i>BBS10</i>	p.Ala331Val (LP)		Autosomal recessive	Bardet-Biedl syndrome
1	1	c.1894_1895del	<i>BBS12</i>	p.Pro632Phefs*7 (LP)		Autosomal recessive	Bardet-Biedl syndrome
1	1	c.1414T>G	<i>BBS2</i>	p.Phe472Val (LP)		Autosomal recessive	Retinitis pigmentosa
1	1	c.2916_2917insGCACG	<i>CDH23</i>	p.Pro973Alafs18* (LP)		Autosomal recessive	Usher syndrome
1	1	c.8462dup	<i>CDH23</i>	p.Leu2821Leufs6* (LP)		Autosomal recessive	Usher syndrome
1	1	c.1868dup	<i>CDHR1</i>	p.Asn623Lysfs42* (LP)		Autosomal recessive	Retinitis pigmentosa
1	1	c.1465_1468del	<i>CERKL</i>	p.Thr489Leufs10* (LP)		Autosomal recessive	Retinitis pigmentosa
1	1	c.1053del	<i>CHM</i>	p.Ile352Ter (LP)		X-linked	Retinitis pigmentosa
1	1	c.659del	<i>COL2A1</i>	p.Pro220Leufs88* (LP)		Autosomal dominant	Stickler syndrome
p.1	1	c.732del	<i>CYP4V2</i>	p.Trp244Cysfs26 (LP)		Autosomal recessive	Bietti crystalline dystrophy
1	1	c.7361del	<i>EYS</i>	p.His2454Profs8* (LP)		Autosomal recessive	Retinitis pigmentosa
1	1	c.1334T>C	<i>FLVCR1</i>	p.Leu445Phe (LP)		Autosomal recessive	Posterior column ataxia and retinitis pigmentosa

Discusión

La baja prevalencia de las ER plantea un desafío importante para los esfuerzos de investigación. Los registros de pacientes dedicados a las enfermedades raras sirven como recursos muy valiosos para avanzar en la comprensión de estas condiciones [15-17]. Las tendencias observadas en el registro y la participación de los pacientes antes y después de la colaboración de ONERO subrayan el impacto positivo en la colaboración entre las asociaciones de pacientes y los registros para facilitar la participación de los pacientes en la investigación.

En nuestro estudio, las DHR constituyeron el subgrupo de enfermedad más significativo, representando aproximadamente el 80% de nuestra cohorte total de pacientes. Cabe destacar que las enfermedades no sindrómicas retinianas, particularmente la retinosis pigmentaria (RP), fue predominante en la categoría de DHR. Esta prevalencia aumenta cuando se incluyen casos sindrómicos con RP.

Estos resultados son consistentes con los informes de Dinamarca, donde la RP representa el 53% [27] de las distrofias de retina, y Francia, con el 56% [28], lo que indica que la RP es la principal causa de ERO también en la población española.

Observamos retrasos diagnósticos sustanciales en todos los casos, en nuestra cohorte se experimenta un retraso promedio de siete años, que se eleva a ocho años dentro del subgrupo de DHR desde la aparición de los síntomas. En contraste, las enfermedades inflamatorias y los tumores recibieron diagnósticos en un promedio de un año. En línea con esto, Benito-Lozano et al. [29] informan un tiempo medio de diagnóstico para las ER en España de 6,2 años, con una mediana de 7,6 años para las enfermedades oftalmológicas, observando una reciente disminución en estos tiempos. Por lo tanto, aunque los diagnósticos de ER en España generalmente implican algún retraso, lo que puede afectar la progresión de la enfermedad, el bienestar del paciente y la familia, y los costos del sistema de salud, se ha demostrado una tendencia hacia tiempos de diagnóstico más cortos, y el retraso no es tan prolongado como con otras ER. Es importante destacar que este retraso no difiere significativamente de los hallazgos en los EE.UU. (7,6 años) y el Reino Unido (5,6 años), según se menciona en el Informe de Impacto de Enfermedades Raras [30].

Por otro lado, el 63.1% de los pacientes reportaron patologías oculares concurrentes, siendo las cataratas las más comunes (45.8%). Aunque el desarrollo de cataratas se asocia frecuentemente con el envejecimiento [31], la edad promedio en nuestra muestra fue de 47.1 años, lo que sugiere factores adicionales que contribuyen en pacientes con ERO. De hecho, es bien conocido que ciertas DHR están asociadas con un mayor riesgo de cataratas, como la RP [32, 33] y la aniridia [34]. En consecuencia, la cirugía de cataratas fue el procedimiento más frecuentemente realizado en nuestra cohorte, con uno de cada cuatro pacientes habiendo sido sometido a dicha cirugía. Además, condiciones como el nistagmo y el estrabismo fueron prevalentes, particularmente en pacientes con distrofias de conos y bastones, acromatopsia congénita o ceguera nocturna congénita estacionaria, donde se anticipan estas complicaciones debido a la pérdida de visión y la subsiguiente ausencia de fijación.

En nuestra cohorte, se observó una prevalencia significativa de patologías sistémicas junto con las condiciones oculares. Esta prevalencia se atribuye en parte a los pacientes con ERO como componente de trastornos sindrómicos [35]. Consistente con informes previos, el síndrome de Usher surgió como la forma sindrómica más común de RP [36] y es la principal causa genética de la pérdida consecuyente de audición y visión. Algunos individuos afectados también presentan trastornos del equilibrio y arreflexia vestibular bilateral [37]. Notablemente, la pérdida auditiva fue la condición sistémica predominante,

alineándose con las expectativas dado que el síndrome de Bardet-Biedl, la segunda forma sindrómica más frecuente de RP, también implica déficits auditivos [38]. Estos hallazgos subrayan que los individuos con ERO a menudo padecen comorbilidades más allá de la discapacidad visual, lo que requiere una atención clínica más amplia.

El grado de afectación del sistema visual en las ERO se evaluó mediante datos de agudeza visual (AV) y campo visual (CV) de informes clínicos. Estas métricas facilitaron la categorización de los pacientes según el grado de discapacidad visual. Como se anticipaba, la AV y/o CV estaban significativamente comprometidas en todas las categorías de enfermedades. Según los criterios de la Clasificación Internacional de Enfermedades 11 (ICD 11) para discapacidad visual y ceguera relacionados con la AV [24], una cuarta parte de nuestros pacientes presentaba discapacidad visual moderada a severa, y otra cuarta parte fue clasificada como ciega. Además, las evaluaciones del CV revelaron que una cuarta parte tenía una discapacidad visual con $\leq 5^\circ$ preservados. Estas tasas de discapacidad visual son ligeramente más altas que las reportadas para las DHR en poblaciones de Europa Central, donde aproximadamente el 32% de los ojos tenían una AV entre 0.5 y 0.1, y el 17% tenía una AV por debajo de 0.1 [39]. Es importante señalar que el estudio de referencia incluyó ambos ojos por paciente, mientras que nuestro estudio se centró en el ojo con mejor AV. A pesar de esta variación metodológica, los datos indican que las enfermedades raras hereditarias normalmente conducen a una pérdida de visión significativa e irreversible, Reflejando la discapacidad visual mencionada anteriormente, la mayoría de los pacientes en nuestro estudio poseían un certificado de discapacidad, con un grado promedio de discapacidad que superaba el 60% en todos los grupos de enfermedades excepto en el de tumores. Además, dos quintas partes de nuestra cohorte habían sido incapacitados para trabajar, y la gran mayoría se calificaba como una incapacidad permanente absoluta o gran invalidez. Esto contrasta notablemente con la situación entre los pacientes con RP en Francia, donde solo el 19.6% había recibido una asignación de discapacidad, pero el 55.4% se clasificaba como trabajadores incapacitados [8]. La variación entre estos hallazgos puede atribuirse a las diferencias en los marcos legales de los países. Además, aproximadamente el 20% de los pacientes fueron reconocidos como dependientes, destacando la naturaleza debilitante de la discapacidad visual en el desempeño de actividades esenciales de la vida diaria afectando profundamente la calidad de vida del paciente [40].

