

Eredo-distrofia tapeto-retinica e miopia degenerativa: variabilità fenotipica familiare in tre pazienti di razza caucasica

Hereditary tapeto-retinal dystrophy and degenerative myopia: phenotypic familial variability in three Caucasian patients

K. De Nadai¹, M. Chizzolini¹, M. Allkabet¹, A. Binotto¹, F. Parmeggiani²

Riassunto

Descriviamo gli aspetti clinici di tre membri della stessa famiglia affetti da ipovisione centrale di diversa gravità, associata a difetti campimetrici in entrambi gli occhi. Ciascun paziente è stato sottoposto a valutazione oftalmologica, esame del campo visivo computerizzato, fluorangiografia retinica ed elettroretinogramma dinamico. Le indagini diagnostico-strumentali hanno comprovato, bilateralmente, la presenza di: miopia degenerativa nella madre di 73 anni e distrofie tapeto-retiniche nei due figli maschi rispettivamente di 43 e 37 anni. L'albero genealogico familiare appare indicativo di un'ereditarietà di tipo X-linked. Queste osservazioni cliniche sottolineano l'esistenza, all'interno dei membri di una stessa famiglia, di una notevole eterogeneità fenotipica. Tali patologie familiari rendono auspicabile, nel prossimo futuro, la possibilità di effettive identificazioni del gene-malattia mediante ricerche molecolari con tecniche di macro-array ed eventuale analisi di linkage in pazienti con eredo-distrofie tapeto-retiniche.

Parole chiave: eredo-distrofia tapeto-retinica, miopia degenerativa, trasmissione X-linked, variabilità fenotipica

Summary

We describe the clinical aspects of three members of a family with central visual impairment of varying severity associated with visual field defects in both eyes. Each patient underwent ophthalmologic evaluation, computerized visual field analysis, fluorescein angiography and dynamic electroretinography. These diagnostic examinations bilaterally documented the presence of: degenerative myopia (mother of 73 years) and hereditary tapeto-retinal dystrophies in her two sons (43 and 37 years). The family pedigree is indicative of an X-linked inheritance. These clinical observations emphasize the existence, within the members of the same family, of a remarkable phenotypic heterogeneity. These familial diseases represent an effective opportunity to identify the causative gene by molecular techniques including macro-arrays and linkage analyses in patients with hereditary tapeto-retinal dystrophies.

Key words: hereditary tapeto-retinal dystrophy, degenerative myopia, X-linked inheritance, phenotypic variability

¹ Centro di Riferimento per la Retinite Pigmentosa della Regione Veneto, Unità Operativa Autonoma di Oculistica, Ospedale di Camposampiero, Azienda ULSS 15 Alta Padovana

² Clinica Oculistica, Università degli Studi di Ferrara, Ferrara

Indirizzo per la corrispondenza:

Francesco Parmeggiani
Sezione di Clinica Oculistica
Dipartimento di Discipline Medico-Chirurgiche della Comunicazione e del Comportamento
Università degli Studi di Ferrara
Corso Giovecca 203
44100 Ferrara
Tel. +39 532 206338
Fax +39 532 247365
E-mail: francesco.parmeggiani@unife.it

Casi Clinici

È giunto alla nostra osservazione un nucleo familiare di razza caucasica composto da una donna di 73 anni (caso 1) ed i suoi tre figli maschi, rispettivamente di 43 (caso 2), 41 e 37 anni (caso 3). Di seguito sono descritte le caratteristiche cliniche di questi quattro pazienti.

La donna veniva in seguito al consiglio di effettuare accertamenti oculistici più specifici, dopo la diagnosi di eredo-distrofia tapeto-retinica in due dei suoi tre figli maschi. La paziente riportava la presenza di ridotta acuità visiva centrale fin dall'infanzia correlata a un difetto miopico binoculare molto accentuato che, all'età di circa 35 anni, si è stabilizzato dopo aver raggiunto un livello elevato ed il tipico quadro clinico di miopia degenerativa, più accentuata nell'occhio destro. La paziente è stata sottoposta a valutazioni oftalmologiche, che hanno incluso visite oculistiche complete, esame del campo visivo computerizzato, fluorangiografia retinica ed elettroretinografia. I risultati delle suddette indagini cliniche sono riassunti nella Tabella I (vedi caso 1).

Il figlio maggiore (caso 2) perveniva già con una diagnosi di una forma tipica di maculopatia di Stargardt associata a fundus flavimaculatus effettuata, in entrambi gli occhi, quando il paziente aveva 25 anni. Il paziente riportava la presenza di fotofobia e ridotta acuità visiva centrale (soprattutto nell'occhio destro) fin dall'adolescenza. Inoltre, il soggetto presentava miopia elevata, iniziata all'età di 8 anni e progressivamente peggiorata fino ai 35 anni di vita e glaucoma cronico semplice, diagnosticato e trattato fin dall'età di 30 anni, che, durante la nostra valutazione, appariva relativamente ben compensato mediante la terapia medica topica (due colliri antiglaucoma a base rispettivamente di beta-bloccante e di analoghi delle prostaglandine).

Anche questo paziente è stato sottoposto ai medesimi controlli a cui era stata sottoposta la madre e i cui risultati sono schematizzati nella Tabella I (vedi caso 2).

Il figlio minore (caso 3) è giunto alla nostra osservazione dopo una non meglio specificata diagnosi di eredo-distrofia tapeto-retinica tipo malattia di Stargardt atipica associata a segni retinici medio-periferici di retinite pigmentosa effettuata, in entrambi gli occhi, quando il paziente aveva 35 anni. Il paziente riportava la presenza di crescente abbagliamento durante i passaggi buio/luce e sensazione soggettiva di riduzione della qualità della visione centrale, soltanto a partire dai 30 anni di vita. Inoltre, il soggetto era risultato bilateralmente affetto da miopia

di entità intermedia iniziata all'età di 20 anni e progredita fino ai 33 anni. Gli accertamenti oftalmologici eseguiti sul paziente sono riassunti nella Tabella I (vedi caso 3).

Le successive Figure descrivono i quadri patologici dei tre pazienti descritti in precedenza (retinografia e fluorangiografia retinica), rispettivamente riferite al caso 1 (Fig. 1), caso 2 (Fig. 2) e caso 3 (Fig. 3). Un terzo fratello di 41 anni non presentava alcun difetto visivo e le indagini oculistiche eseguite su di lui non hanno evidenziato sintomi e/o segni specifici né di malattia di Stargardt associata a fundus flavimaculatus, né di retinite pigmentosa, né di miopia degenerativa. L'albero genealogico della famiglia del presente studio è riportato in Figura 4.

Discussione

Le eredo-distrofie tapeto-retiniche sono un gruppo di disordini oculari clinicamente e geneticamente eterogenei caratterizzati da un progressivo danno neuro-degenerativo dei fotorecettori. Tali patologie sono schematicamente differenziate in distrofie tipo rod-cone (denominate retinitis pigmentosa, RP – con prevalente interessamento dei bastoncelli) e distrofie tipo cone-rod (denominate cone-rod dystrophies, CORD – con prevalente interessamento dei coni). La RP tipica (di tipo rod-cone) è caratterizzata da un progressivo danno primario a carico dei bastoncelli, i fotorecettori retinici dedicati alla visione notturna ed alla visione periferica. Nei pazienti colpiti da RP tipica in fase iniziale, i sintomi più frequentemente riferiti sono la riduzione delle capacità visive in situazioni di penombra (emeralopia), il restringimento del campo visivo e/o un marcato senso d'abbagliamento (fotofobia). Quest'ultima sintomatologia è presente anche nei pazienti affetti da CORD (di tipo cone-rod). Tali soggetti, come primo sintomo della malattia, spesso riferiscono anche una riduzione qualitativa e/o quantitativa della visione centrale, conseguente ad un primario coinvolgimento dei coni, i fotorecettori retinici dedicati a massimizzare l'acuità visiva per lontano e per vicino (lettura/scrittura, riconoscimento dei volti, visione dei colori, etc.). Il decorso naturale e la progressione di queste malattie genetiche sono variabili ed imprevedibili, essendo correlati principalmente a fattori intrinseci o ereditari (quali l'espressività e la penetranza genica) ma verosimilmente anche a fattori acquisiti (come, ad esempio, quelli dipendenti dal livello d'esposizione alle radiazioni luminose nocive per il tessuto retinico - fototossicità)¹⁻¹⁰. Entrambe le forme di eredo-distrofie tapeto-retiniche

Tab. I. Descrizione dei quadri clinici dei soggetti affetti – Clinical features of the three patients.

	Madre (caso 1; 73 anni)	Figlio maggiore (caso 2, 43 aa)	Figlio minore (caso 3, 37 anni)
Acuità visiva corretta	occhio destro 1.125/10	occhio destro 1/20	occhio destro 9/10
Correzione rifrattiva	- 27.00 sf	- 13.00 sf	-3.50 sf
Sensibilità al contrasto	marcatamente ridotta	marcatamente ridotta	moderatamente ridotta
Pachimetria (µm)	580	595	595
Pressione intra-oculare (mmHg)	18	20	17
Visione dei colori	nei limiti della norma	marcata discromatopsia	minima discromatopsia
Campo visivo computerizzato (programma 24-2 soglia piena)	scotoma relativo centro-paracentrale (più esteso in OD) associato ad alcuni punti di lieve riduzione della sensibilità retinica entro i 24° centrali	scotoma relativo ma piuttosto esteso presente in sede centro-paracentrale, più marcato in OS	scotoma relativo centro-paracentrale associato a diffusi punti di lieve riduzione della sensibilità retinica presenti attorno ai 24° centrali
Biomicroscopia	pupilla normo-reagente moderata cataratta nucleare ed opacizzazione corticale (OD > OS)	pupilla lievemente iporeagente strutture anatomiche nella norma	pupilla normo-reagente strutture anatomiche nella norma
Oftalmoscopia	vitreo diffusamente corpuscolato papilla ottica ovale e lievemente decolorata specie temporalmente distrofia peri-papillare miopica, più estesa in OD corioretinosi miopica associata a stafiloma del polo posteriore e a maculopatia degenerativa distrofica (OD > OS) alcune aree degenerative aspecifiche in sede medio-periferica	vitreo corpuscolato papilla ottica moderatamente decolorata specie temporalmente ristretto alone distrofico peri-papillare distrofia degenerativa in sede maculare e peri-maculare (OD > OS) flecks sotto-retinici giallastri medio-periferici, più rappresentati all'interno dell'arcate vascolari della retina	vitreo lievemente corpuscolato papilla ottica lievemente decolorata specie temporalmente ristretto alone distrofico peri-papillare moderata distrofia degenerativa in sede maculare e peri-maculare con parziale risparmio foveale aree di rimaneggiamento dell'epitelio pigmentato retinico associate a rare spicule di pigmento
Elettroretinogramma	full-field luce bianca: tracciati presenti sebbene lievemente ipovoltati scotopico: tracciati presenti sebbene lievemente ipovoltati fotopico: tracciati presenti ma caratterizzati da alterazioni morfologiche (OD > OS) vedi Figura 1	full-field luce bianca: tracciati ipovoltati con alterata latenza scotopico: tracciati moderatamente ipovoltati fotopico: tracciati marcatamente ipovoltati (OD > OS) vedi Figura 2	full-field luce bianca: tracciati minimamente ipovoltati scotopico: tracciati significativamente ipovoltati fotopico: tracciati lievemente ipovoltati (OD > OS) vedi Figura 3
Retinografia a luce anerita e fluorangiografia retinica	vedi Figura 1	vedi Figura 2	vedi Figura 3
Diagnosi finale	OO: miopia degenerativa con maculopatia associata in paziente con familiarità per degenerazione tapeto-retinica (due figli maschi)	OO: maculopatia di Stargardt associata a fundus flavimaculatus (assimilabile a cone-rod dystrophy); glaucoma cronico semplice	OO: eredo-distrofia tapeto-retinica con fundus flavimaculatus e spicule pigmentate atipiche (assimilabile a rod-cone dystrophy)

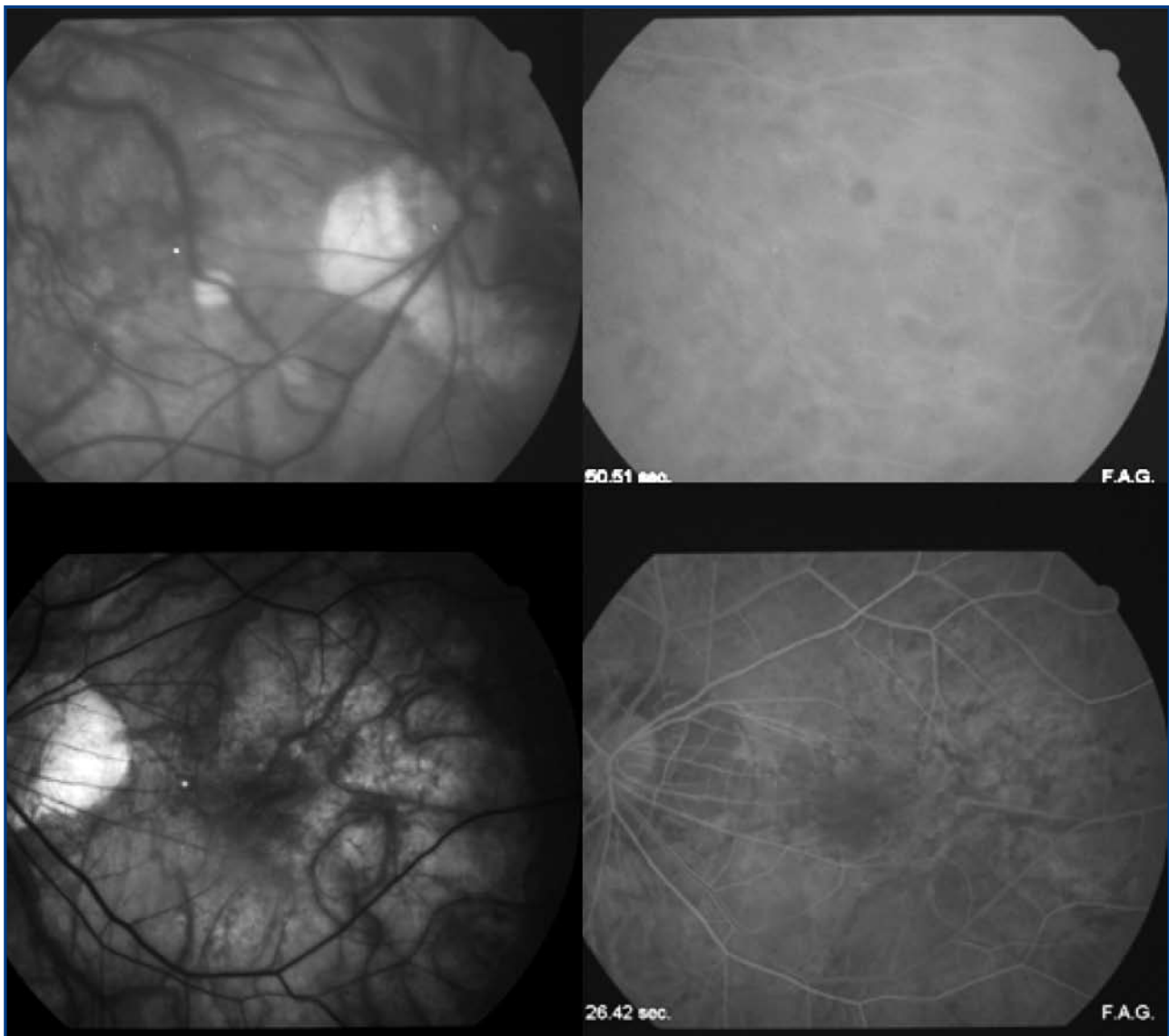


Fig. 1. Retinografia a luce aneritra e fluorangiografia retinica del caso 1 (madre di 73 anni; la qualità delle immagini di OD non sono ottimali per l'elevato difetto rifrattivo miopico). Parte sinistra (foto a luce aneritra – OD sopra e OS sotto): marcata corioretinosi miopica con visualizzazione dei vasi coroideali, segni di atrofia e distrofia corio-retinica peri-papillare e maculopatia degenerativa (OD > OS). Parte destra (fluorangiogramma delle fasi intermedie – OD sopra e OS sotto): al polo posteriore si conferma la presenza di un esteso alone distrofico peripapillare, evidenziando inoltre segni di rimaneggiamento dell'epitelio pigmentato retinico – *Red-free retinography and retinal fluorangiography of case 1 (mother, 73 years old); in the right eye, the imaging quality is not optimal due to the presence of a very large myopic refractive defect). Left panel (red-free retinography – RE top and LE bottom): remarkable myopic chorio-retinal degeneration with consequent visualization of the choroidal vasculature, signs of peri-papillary atrophy / dystrophy and degenerative maculopathy (RE > LE). Right panel (intermediate phase angiogram – RE top and LE bottom): at the level of the posterior pole the presence of a wide peri-papillary dystrophy is confirmed, also showing signs of re-arrangement in the retinal pigmented epithelium.*

possono essere presenti in diversi membri di una stessa famiglia oppure in diverse generazioni, con ereditarietà di tipo diretto e trasmissione genetica cosiddetta verticale (autosomica dominante) o di tipo indiretto, caratterizzato da una disposizione orizzontale nell'albero genealogico dei soggetti colpiti da forme autosomiche recessive. In altri casi è presente una trasmissione X-linked, ossia legata al cromosoma sessuale X. Risultano colpiti dalla malattia solo soggetti di sesso maschile, i quali però

ereditano il gene patologico dal cromosoma X dalla madre che è portatrice sana. La presenza di tutte le possibilità di trasmissione ereditaria, come si conviene alle cosiddette malattie mendeliane, rende complessa la gestione genetico-molecolare delle eredo-distrofie tapeto-retiniche. Tale complessità si accentua a causa dell'enorme molteplicità genotipica della malattia, della variabilità razziale delle mutazioni causative di eredo-distrofie tapeto-retiniche, dell'eterogeneità fenotipica del gene-malattia e del-

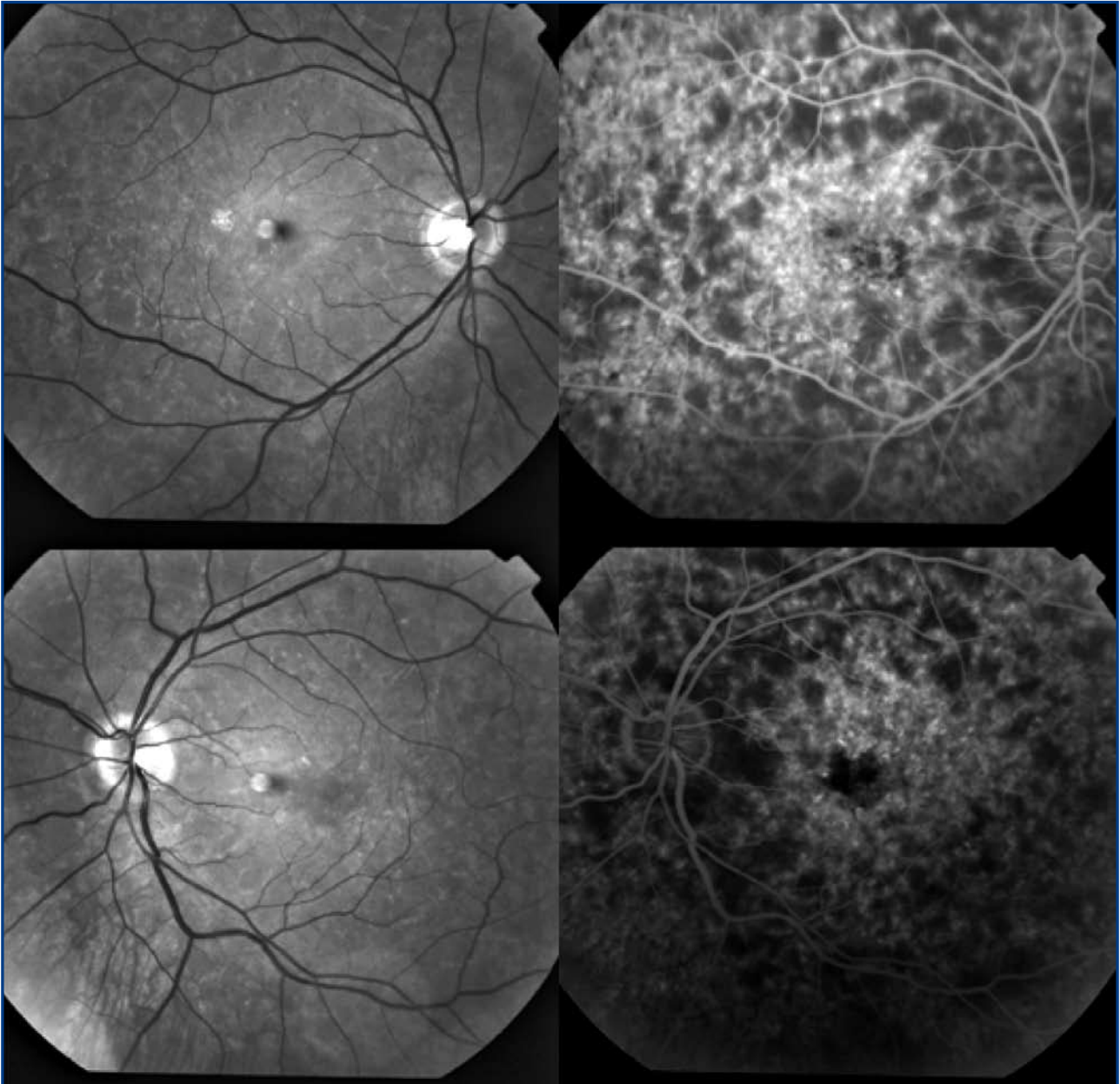


Fig. 2. Retinografia a luce annerita e fluorangiografia retinica del caso 2 (figlio maschio di 43 anni). Parte sinistra (foto a luce annerita – OD sopra e OS sotto): alterazioni distrofiche diffuse della retina e dell'epitelio pigmentato retinico, più accentuate in sede maculare; flecks sub-retinici iper-riflettenti attorno ed all'interno delle arcate vascolari retiniche temporali. Parte destra (fluorangiogramma delle fasi intermedie – OD sopra e OS sotto): papilla ottica moderatamente ipofluorescente, diffuse alterazioni iperfluorescenti (chiazze di dimensioni variabili con tendenza alla confluenza, maggiormente concentrate a livello maculare e soprattutto peri-maculare) alternate a zone di ipofluorescenza ("dark choroid") – *Red-free retinography and retinal fluorangiography of case 2 (eldest son, 43 years old). Left panel (red-free retinography – RE top and LE bottom): extensive dystrophic alterations of the retina and the retinal pigmented epithelium, more evident within the macular area; hyper-reflective sub-retinal flecks around and inside the temporal retinal vascular arcades. Right panel (intermediate phase angiogram – RE top and LE bottom): moderate hypo-fluorescence of the optic disk, extensive hyper-fluorescent alterations (patches of variable dimension with a confluence tendency, more represented at the macular and especially at peri-macular levels) alternate to hypo-fl uorescent areas ("dark choroid").*

la difficile fenotipizzazione clinica che caratterizza alcuni pazienti affetti⁷⁻¹¹. La maggioranza dei geni responsabili delle eredo-distrofie tapeto-retiniche codifica per proteine implicate nel ciclo della visione, ma l'elenco delle mutazioni causative di malattia, accertate o sospette, è in continua evoluzione. Nel

2007, Daiger e collaboratori hanno indicato la presenza di circa 120 geni-malattia per RP identificati e di altri 60 candidati⁷; tuttavia, stime più recenti indicano la verosimile esistenza di oltre 200 mutazioni responsabili, nell'ambito di un trend progressivo per il quale, dal 1996 in poi, man mano che molti geni-

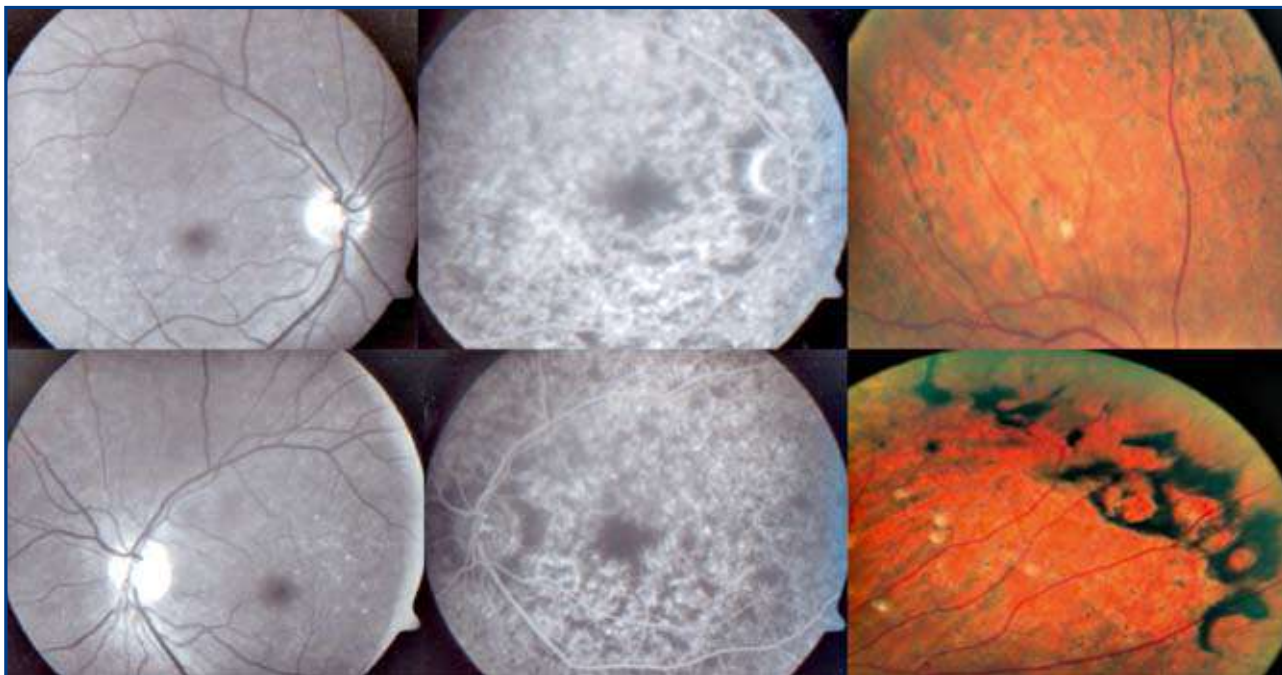


Fig. 3. Retinografia a luce anertra e fluorangiografia retinica del caso 3 (figlio maschio di 35 anni). Parte sinistra (foto a luce anertra – OD sopra e OS sotto): moderate alterazioni distrofiche diffuse della retina e dell'epitelio pigmentato retinico che assumono anche aspetto di flecks subretinici iper-riflettenti. Parte centrale (fluorangiogramma delle fasi intermedie – OD sopra e OS sotto): papilla ottica lievemente ipofluorescente, distrofia peri-papillare, diffuse alterazioni iperfluorescenti (chiazze di dimensioni variabili con tendenza alla confluenza, caratterizzate da parziale risparmio in sede maculare centrale) alternate a zone di ipofluorescenza ("dark choroid"). Parte destra (foto a colori – OD sopra e OS sotto): nei settori medio-periferici si osservano evidenti anomalie pigmentarie subretiniche (OS > OD) associate a rimaneggiamento dell'epitelio pigmentato retinico e a rare spicule di pigmento di aspetto atipico (flecks pigmentati) – *Red-free retinography and retinal fluorangiography of case 2 (eldest son, 43 years old). Left panel (red-free retinography – RE top and LE bottom): moderate but extensive dystrophic alterations of the retina and the retinal pigmented epithelium, which partially take on the aspect of sub-retinal hyper-reflective flecks. Middle panel (intermediate phase angiogram – RE top and LE bottom): slight hypofluorescence of the optic disk, peri-papillary dystrophy, extensive hyper-fluorescent alterations (patches of variable dimension with a confluence tendency, characterized by partial foveal savings) alternate to hypo-fluorescent areas ("dark choroid"). Right panel (color retinography – RE top and LE bottom): in the mid-peripheral sectors, evident sub-retinal pigmented abnormalities are present (LE > RE), associated with a re-arrangement of retinal pigmented epithelium and with rare atypical pigment spicule (pigmented flecks).*

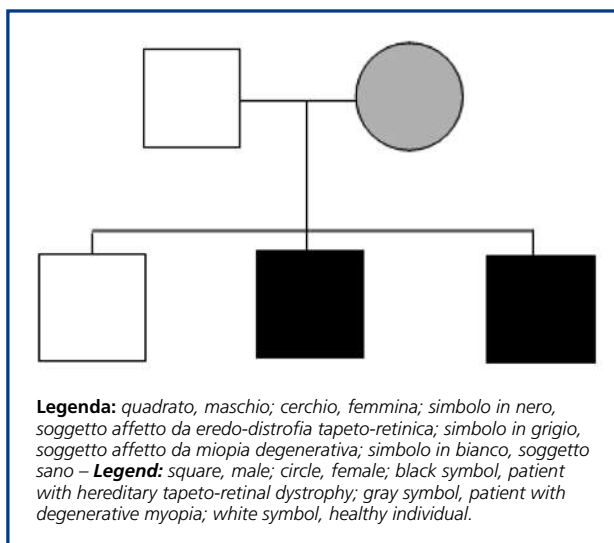


Fig. 4. Albero genealogico della famiglia descritta in questo studio, caratterizzato dalla presenza di patologie oculari ereditarie – *Family pedigree, characterized by the presence of familial inherited eye diseases.*

malattia venivano identificati altrettanti ne venivano sospettati. Tutte le problematiche finora esposte rendono le eredo-distrofie tapeto-retiniche malattie genetiche molto complesse; perciò concrete possibilità di diagnosi molecolare ad ampio raggio (ossia coinvolgenti un elevato numero di pazienti, di alberi genealogici e di geni-malattia) saranno effettivamente disponibili solo grazie alle innovative tecniche di macro-array.

Nei due fratelli descritti nel presente articolo, è interessante notare la presenza di differenti forme fenotipiche di eredo-distrofie tapeto-retiniche, associate a variabili limitazioni delle capacità visive centrali e periferiche. Inoltre, è necessario considerare la correlazione genealogica di questi quadri clinici con la miopia degenerativa di cui è affetta la madre e, per la quale, è ipotizzabile una trasmissione parziale del tratto patologico miopico, certamente espresso solamente nel figlio più grande.

Nell'ambito della più plausibile ipotesi di lavoro, il quadro clinico della madre (caso 1) depone per un'espressività fenotipica parziale del gene-malattia. Infatti, le alterazioni elettroretinografiche indicano una condizione sostanzialmente aspecifica, ossia correlabile all'età anziana della paziente e, soprattutto alla degenerazione miopica del segmento posteriore. Tuttavia, questi disordini oculari potrebbero anche avere, come base patogenetica, una componente eredo-degenerativa subclinica, ovvero un'espressione attenuata della mutazione per la presenza di un cromosoma X sano. Tale condizione patologica si manifesta invece in modo evidente nei due figli maschi malati e verosimilmente portatori della mutazione sul loro unico cromosoma X (vedi "Diagnosi finale" nella Tab. 1). Un'ulteriore peculiarità genealogica di quest'ultimi pazienti è correlata alla variabilità fenotipica intra-familiare dei quadri di eredo-distrofia tapeto-retinica, schematicamente inquadrabili in una diagnosi di rod-cone dystrophy (caso 2) e cone-rod dystrophy (caso 3).

Molte evidenze in letteratura indicano come i fattori genetici costituiscano un ruolo eziologico importante nell'insorgenza della miopia, che nella sua forma patologica, prende il nome di miopia degenerativa. Quest'ultima può essere ereditata come tratto auto-

somico dominante, autosomico recessivo, correlato al cromosoma X o come carattere multigenico¹²⁻¹⁴. La concomitanza di malattie retiniche certamente genetico-familiari (quali le eredo-distrofie tapeto-retiniche – casi 2 e 3) ed anomalie con verosimile predisposizione ereditaria (miopia degenerativa – caso 1) apre nuove opportunità di ricerca molecolare mediante analisi di linkage, anche eventualmente basandosi sui precedenti dati simili disponibili nel database di PubMed¹⁵⁻¹⁷.

Queste valutazioni genetiche sul DNA appaiono opportune solo dopo che sia stata esclusa la presenza di tutte le mutazioni conosciute causative di eredo-distrofie tapeto-retiniche non sindromiche. La tecnica ideale per questa ricerca appare indubbiamente il macro-array, considerando sia l'elevata numerosità di tali geni-malattia sia la mancanza di certezza sul modello di trasmissione ereditaria della mutazione ipotizzata nel presente lavoro clinico (probabilmente X-linked ma senza escludere le tipologie dominante e recessiva). Le suddette modalità investigative di diagnosi clinico-genetica sono necessarie per raggiungere, nel prossimo futuro, ad un'applicazione efficace e personalizzata delle più promettenti strategie di trattamento bio-molecolare per le numerose forme di eredo-distrofia tapeto-retinica.

Clinical Cases

Herein we describe the clinical features of four Caucasian patients, all members of the same family, consisting of a woman of 73 years (case 1) and her three sons of 43 (case 2), 41 (normal clinical features) and 37 years old (case 3).

The woman was referred to our centre after diagnosis of hereditary tapeto-retinal dystrophy in two of her three sons. She reported the presence of reduced central visual acuity since childhood, related to a bilateral high myopic defect that was stabilized at the age of 35 years old, when the myopia reached the typical aspect of pathologic myopia, more evident in her right eye. The patient underwent ophthalmologic evaluation, which included complete eye examinations, computerized visual field exam, retinal fluorangiography and complete electroretinographic evaluation. The results of these clinical investigations are summarized in Table 1 (case 1).

The eldest son (case 2) came to our observation with a previous diagnosis of bilateral maculopathy associated with Stargardt fundus flavimaculatus, performed when the patient was 25 years old. The patient experienced photophobia and reduced central visual acuity (especially in the right eye) since adolescence. Furthermore, he was suffering from severe myopia, which began at the age of 8 years and progressively worsened until 35 years of age,

and from chronic glaucoma diagnosed and treated at the age of 30 years. Intraocular pressure, during our evaluation, was controlled by two anti-glaucoma eye drops (composed, respectively, of beta-blockers and prostaglandin analogues). This patient also underwent the same clinical evaluations (Table 1; case 2).

The youngest son (case 3) came to our observation after an unspecified diagnosis of hereditary tapeto-retinal dystrophy, type Stargardt disease, associated with atypical mid-peripheral retinal signs of retinitis pigmentosa, diagnosed in both eyes when the patient was 35 years of age. The patient reported an increasing glare during the dark/light steps and a subjective sense of reduced quality of central vision, which appeared at the age of 30 years. Furthermore, he suffered from a bilaterally moderate myopia from the age of 20 that progressed until the age of 33 years. The ophthalmological investigations performed on this patient are summarized in Table 1 (case 3).

Figures 1-3 document the disease patterns, i.e. retinography and fluorangiography, of these three patients [case 1 (Fig. 1), case 2 (Fig. 2), and case 3 (Fig. 3)]. A third brother aged 41 years old had no visual defects; eye examinations revealed no symptoms and/or specific signs, nor Stargardt disease associated with fundus flavimaculatus, retinitis pigmentosa or pathologic myopia. The genealogical pedigree of this family is shown in Figure 4.

Discussion

The hereditary tapeto-retinal dystrophies are a group of clinically and genetically heterogeneous eye disorders characterized by progressive neuro-degenerative damage of photoreceptors. These diseases are schematically differentiated into rod-cone dystrophies (called retinitis pigmentosa, RP - with major involvement of the rods) and cone-rod dystrophies (CORD - with major involvement of the cones). The typical RP (rod-cone type) is characterized by progressive damage to the rods, the retinal photoreceptors dedicated to night vision and peripheral vision. In patients with early typical RP, most common symptoms are the reduction of visual capacity in situations of darkness (night blindness), narrowing of the visual field and/or a marked sense of glare (photophobia). The latter symptom is also present in patients with CORD (type cone-rod). These patients, as the first symptom of the disease, often report deterioration in the quality and/or quantity of central vision, causing by a primary involvement of the cones, the retinal photoreceptors dedicated to maximizing the visual acuity for far and near vision (reading/writing, face recognition, color vision, etc.). The natural history and progression of these genetic diseases are variable and unpredictable, and are related mainly to intrinsic or inherited factors (such as genetic expression and penetrance), but also acquired factors (e.g. the retinal tissue exposition to harmful light radiation – photo-toxicity)¹⁻¹⁰. Both forms of hereditary tapeto-retinal dystrophies may be present in several members of the same family, with a direct inheritance and vertical genetic transmission (autosomal dominant), or with indirect inheritance characterized by a horizontal arrangement in the pedigree of affected patients in an autosomal recessive model. In other cases, there is X-linked transmission: the pathology affects only males who inherit the disease-gene from the X chromosome of the carrier mother. The presence of all these possible modes of inheritance for these diseases makes the genetic management complex, rendering a detailed diagnosis difficult. This complexity is exacerbated by the very large genotypic variety of disease, racial variation of the causative mutations for hereditary tapeto-retinal dystrophies, phenotypic heterogeneity of each gene and the difficulty of clinical phenotyping that characterizes some patients⁷⁻¹¹. The majority of the genes responsible for hereditary tapeto-retinal dystrophies code for proteins involved in the cycle of vision, but the list of genes involved, known or suspected, is constantly evolving. In 2007, Daiger and co-workers indicated the presence of about 120 genes identified to RP and other 60 candidates⁷, but more recent data indicate the probable existence of more than 200 genes, with a progressive trend, from 1996 onwards, such that many genes were identified but many others were suspected. All the above-mentioned items make the hereditary tapeto-retinal dystrophy a very complex genetic disease, for which concrete possibilities of

molecular diagnosis (i.e. involving a large number of patients, family pedigrees and causative genes) will be available only utilizing innovative macro-array techniques.

In the two brothers described in this report, it is interesting to note the presence of different phenotypic aspects of hereditary tapeto-retinal dystrophies associated with different deficits of central and peripheral visual capacities. It is also important to consider the genealogical relationship of these clinical features with pathologic myopia affecting their mother and for which a partial transmission myopic trait is conceivable, certainly expressed only in the eldest son.

In view of the most plausible working hypothesis, the clinical appearance of the mother (case 1) indicate a partial phenotypic expressivity of the mutated gene. In fact, her electroretinographic alterations show non-specific alteration of retinal function, reliably related to the patient's age and, especially, to myopic degeneration of the posterior segment. However, these ocular disorders may also have, as a pathogenetic basis, an inherited degenerative subclinical component, i.e. an attenuated expression of the mutation for the presence of a healthy X-chromosome. On the other hand, this pathologic condition is clearly manifested in the two male sons who are carriers of the mutation on a single X chromosome (see "Final Diagnosis" in Table 1). Further genealogical peculiarities of these latter patients is related to intra-familial phenotypic variability of the patterns of hereditary tapeto-retinal dystrophy, schematically classifiable as rod-cone dystrophy (case 2) and cone-rod dystrophy (case 3).

The scientific literature indicates that genetic factors play an important causative role in the onset of myopia, which in its pathological form, is called degenerative myopia. This latter can be inherited as an autosomal dominant, autosomal recessive, X-linked or multigenic trait¹²⁻¹⁴. The concomitance of inherited genetic disease (such as tapeto-retinal dystrophy - cases 2 and 3) and abnormalities with probable hereditary predisposition (degenerative myopia - case 1) opens new chances for molecular research using linkage analysis, possibly based on previous, similar data¹⁵⁻¹⁷.

These genetic DNA assessments might be appropriate only after ruling out all known causative mutations of non-syndromic hereditary tapeto-retinal dystrophies. For such a wide-ranging investigative approach, the ideal technique is macro-array, considering both the large number of disease-genes and the lack of certainty about the inheritance pattern of the hypothesized mutation (probably X-linked, even if the dominant and recessive types cannot be excluded). The above-mentioned investigative modalities of clinic and genetic diagnoses are necessary to achieve an effective and personalized application of the most promising strategies of bio-molecular treatment for the numerous forms of hereditary tapeto-retinal dystrophy.

Bibliografia

- ¹ Pagon RA. *Retinitis pigmentosa*. *Surv Ophthalmol* 1988; 33: 137-77.
- ² Jimenez-Sierra JM, Ogden TE, Van Boemel GB. *Inherited retinal diseases. A diagnostic guide*. St. Louis, MO: C.V. Mosby Co The C.V. Mosby Company edn; 1989.
- ³ De Crecchio G, Ambrosio G, Loffredo L, et al. *Distrofie pigmentarie retiniche: forme atipiche*. Monografie della Società Oftalmologica Italiana. Roma: I.N.C. Editore, Roma 1993.
- ⁴ Incorvaia C, Parmeggiani F, Longhini L, et al. *Attualità sulla retinite pigmentosa*. *L'Arcispedale S. Anna di Ferrara* 1993; 4: 265-72.
- ⁵ Gass JDM, *Heredodystrophic disorders affecting the pigment epithelium and retina. Stereoscopic atlas of macular diseases: diagnosis and treatment*. 4th ed, vol. 1. St Louis, Mo: Mosby Year Book Inc Mosby-Year Book Inc 1997, pp. 303-435.
- ⁶ Parmeggiani F. *Retinopatia pigmentosa: inquadramento clinico e terapeutico*. In: Parmeggiani F, Milan E, Steindler P, editors. *La gestione clinica e riabilitativa del paziente ipovedente*. Canelli (AT): Fabiano Editore, Canelli 2002, pp.: 81-8.
- ⁷ Daiger SP, Bowne SJ, Sullivan LS. *Perspectives on genes and mutations causing retinitis pigmentosa*. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 151-8.
- ⁸ Yuong RW. *The family of the sunlight-related eye diseases*. *Optom Vis Sci* 1994;71:125-44.
- ⁹ Miller D. *Light damage to the eye*. In: Podos SM, Yanoff M, editors. *Textbook of Ophthalmology. Optics and Refraction. A User-Friendly Guide*. Vol. 1. New York: Gower Medical Publishing 1991; pp. 4.1-4.15.
- ¹⁰ Wenzel A, Grimm C, Samardzija M, et al. *Molecular mechanisms of light-induced photoreceptor apoptosis and neuroprotection for retinal degeneration*. *Prog Retin Eye Res* 2005;24:275-306.
- ¹¹ Parmeggiani F, Milan E, Costagliola C, et al. *Macular coloboma in siblings affected by different phenotypes of retinitis pigmentosa*. *Eye (Lond)* 2004;18:421-8.
- ¹² Gregg FM, Feinberg EB. *X-linked pathologic myopia*. *Ann Ophthalmol* 1992;24:310-2.
- ¹³ Zejmo M, Formińska-Kapuścik M, Pieczara E, et al. *Etiopathogenesis and management of high myopia*. Part I – II. *Med Sci Monit* 2009;15: RA 252-5.
- ¹⁴ Paget S, Vitezica ZG, Malecaze F, et al. *Heritability of refractive value and ocular biometrics*. *Exp Eye Res* 2008;86:290-5.
- ¹⁵ Michaelides M, Johnson S, Bradshaw K, et al. *X-linked cone dysfunction syndrome with myopia and protanopia*. *Ophthalmology* 2005;112:1448-54.
- ¹⁶ Young TL, Deeb SS, Ronan SM, et al. *X-linked high myopia associated with cone dysfunction*. *Arch Ophthalmol* 2004;122:897-908.
- ¹⁷ Metlapally R, Michaelides M, Bulusu A, et al. *Evaluation of the X-linked high-grade myopia locus (MYP1) with cone dysfunction and color vision deficiencies*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:1552-8.
- ¹⁸ Gammill LS, Lee VM. *Gene discovery: macroarrays and microarrays*. *Methods Cell Biol* 2008;87:297-312.