

Retinitis pigmentosa

Revisión bibliográfica

› Patricia Flores-Rodríguez¹

O.C. 21.060

¹ Pontificia Universidad Católica de Valparaíso.

› Elena Loma Serrano

O.C. 19.415

› Pablo Gili

Oftalmólogo

› Gonzalo Carracedo

O.C. 11.344

La retinitis pigmentosa es la degeneración hereditaria más frecuente en retina, caracterizada por una progresiva alteración de los fotorreceptores. La prevalencia de RP es de entre 1/3.000 a 1/5.000 aprox. Los primeros síntomas visuales que experimentan los pacientes con RP son la ceguera nocturna y la pérdida de campo visual periférico. La visión central suele mantenerse preservada hasta fases avanzadas de la enfermedad. Los signos oftalmoscópicos más comunes son la presencia de espículas óseas, atenuación de los vasos y palidez cérea del disco óptico. Los principales exámenes clínicos utilizados para el diagnóstico de la enfermedad incluyen la medida de campo visual, ERG, adaptación a la oscuridad, AFG y OCT. Aunque existen grandes avances en el conocimiento de la enfermedad, aún no se ha conseguido ningún tratamiento eficaz que permita restablecer la visión o interrumpir el curso natural de su evolución, siendo necesario el conocimiento del profesional sobre esta enfermedad, sus signos y síntomas clínicos, para poder realizar una detección precoz.

PALABRAS CLAVE

Retinitis pigmentosa, retinosis pigmentaria, pérdida visual, baja visión.

INTRODUCCIÓN



La retinitis pigmentosa (RP) engloba un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias caracterizadas por una progresiva alteración de los fotorreceptores (conos y bastones) con atrofia del epitelio pigmentario, afectando

de forma global al fondo de ojo. La etapa de aparición es, frecuentemente, la adolescencia. Los primeros síntomas visuales que experimentan los pacientes son la ceguera nocturna y la pérdida de campo visual periférico. La visión central se mantiene preservada hasta fases avanzadas de la enfermedad.

Sin embargo, el grado de progresión y la herencia varían de unas formas a otras. Se puede heredar de forma dominante, recesiva o ligada al cromosoma X o de forma esporádica. La misma mutación genética puede causar diferentes síntomas en distintas personas y el mismo síndrome puede ser causado por diferentes mutaciones.

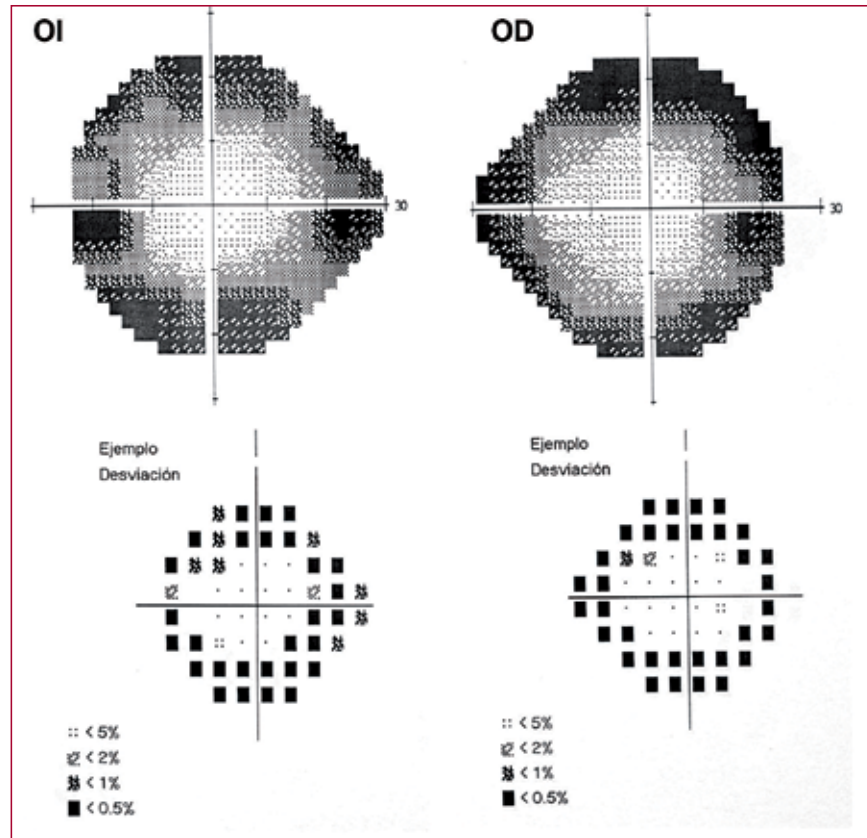


Figura 1.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de las manifestaciones clínicas y oftalmoscópicas asociadas a esta enfermedad.

CLASIFICACIÓN DE LA RP

Existen varios patrones de herencias, así como distintas anomalías genéticas subyacentes de los trastornos clasificados como RP, que dan lugar a diferentes clasificaciones en la actualidad:

- **RP típica**, en la que los primeros afectados son los bastones. Se trata de las primeras manifestaciones clínicas que limitan al ojo y comprende el 65% de todos los casos en EE.UU.
- **RP atípica**, en cuyo caso los primeros fotorreceptores afectados son los conos.
- **RP primaria y RP sindrómica**. La primera se limita solo a degeneraciones a nivel ocular, mientras que la segunda incluye degeneraciones de uno o más órganos del sistema (síndrome de Usher, enfermedad Refsum, síndrome Bassen-Kornzweig, síndrome Bardet-Biedl y enfermedad de Batten).¹

La clasificación de la RP según su modo de herencia es la siguiente: **RP autosómico recesivo** (20-30% de los casos), **autosómico dominante** (15-20%) y **RP ligada al cromosoma X** (6-10%).²⁻⁴

Los genes más comunes implicados en la RP, que representaban el 30% de todos los casos en el año 2007,¹ son:

- **RHO**: 25% RP autosómica dominante.
- **USH2A**, también conocido como Usherin (20% de la RP autosómica recesiva), puede mutar para causar tanto RP no sindrómica como RP sindrómica como parte del Síndrome de Usher.
- **RPGR** regulador de la retinitis pigmentosa GTP ase (70 a 80% de los X ligado a RP).
- Otro gen como **EYS**, un homólogo de *Drosophila* ojos cerrados, fue identificado en 2008 como gen responsable de la RP autosómica recesiva en el locus RP 25.⁵
- En 2006, el National Eye Institute desarrolló un programa eyeGeNETM para

aportar pruebas genéticas de varias enfermedades oculares hereditarias, incluidas las pruebas de varios genes para la RP y la degeneración retiniana.⁶

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de RP es de entre 1/3.000 y 1/5.000, aproximadamente. Se calcula que existen alrededor de 1,5 millones de personas afectadas por esta enfermedad en el mundo, siendo más frecuente en hombres que en mujeres, en su mayoría de forma bilateral y simétrica en ambos ojos. La siguiente tabla muestra la incidencia de RP en algunos países:⁴

País	Proporción de población afectada
España	1/4.000
China	1/4.016
EE.UU.	1/3.700
Israel	1/4.500
Noruega	1/4.400
Suiza	1/7.000

En España, una de cada 80 personas es portadora del gen afectado, y, en total, existen 15.000 afectados por esta enfermedad⁷. Este tipo de degeneración retiniana es la cuarta causa más frecuente de ceguera en el mundo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas iniciales, así como sus hallazgos en el fondo de ojo, suelen variar dependiendo del tipo de RP:

a) **Nictalopia.** También denominada ceguera nocturna, se trata de uno de los primeros síntomas que suelen experimentar los pacientes con RP, debido a que los bastones de retina periférica son los primeros en deteriorarse. Los pacientes tienden a notar desorientación con poca luz, o que su adaptación en la oscuridad resulta tenue o lenta. Esta dificultad progresa de forma más rápida en pacientes con RP autosómica recesiva que en RP autosómica dominante.⁵ Sin embargo, la ceguera nocturna puede pasar desapercibida en fases avanzadas de la enfermedad. Algunos pacientes no llegan a reconocer la nictalopía como un síntoma.⁸

b) **Pérdida de campo visual (Figura 1).** Los pacientes pueden ser considerados

como “torpes” antes de un diagnóstico.⁹ En etapas incipientes, comienza una reducción del campo visual periférico, con formación de pequeños escotomas anulares en la periferia media, que pueden pasar desapercibidos por el paciente. En etapas avanzadas de la enfermedad, la unión de múltiples escotomas anulares confluye en la formación de un gran escotoma en forma de anillo a 20-50° desde el punto de fijación (denominado “túnel de visión”).⁶ Debido a que el proceso de pérdida de campo visual es más rápido hacia la periferia que hacia el centro, los afectados no suelen quejarse de pérdidas significativas del campo hasta estadios avanzados, en que se ve afectada la parte central de la retina. Se estima que el deterioro promedio de campo visual en casos de RP es de 5% por año.¹²

c) **Agudeza visual (AV).** La visión en sus estadios iniciales se mantiene preservada, para luego, en estadios avanzados, decaer rápidamente. Se ha descrito que la visión en pacientes con RP de tipo autosómica dominante se mantiene preservada hasta pasados los 60 años, mientras que a aquellos con RP ligada al cromosoma X con frecuencia se les declara ciegos (AV < 20/200) alrededor de los 40 años.¹³

Las alteraciones que podrían provocar esta pérdida de visión son afecciones de los fotorreceptores en mácula y del epitelio pigmentario de retina, aparición de agujeros maculares parciales, edemas maculares cistoideos y la presencia de cataratas.

d) **Refracción.** La RP se asocia con astigmatismo y miopía.^{9,14} Estudios realizados muestran que el 75% de 268 ojos de pacientes con RP ligada al cromosoma X tienen prevalencia de error refractivo de tipo miópico.¹⁴

e) **Sensibilidad al contraste.** Se ha mencionado en estudios previos que la capacidad de distinguir objetos a bajo contraste se ve disminuida.¹⁵

f) **Discriminación del color.** La visión cromática en pacientes con RP típica suele permanecer sin alteraciones hasta fases avanzadas de la enfermedad, constituyendo el defecto azul amarillo la discromatopsia más común. Se estima que, en fases avanzadas de la enfermedad, el 20% presenta discromatopsia y el 47%, tritanopia.⁴

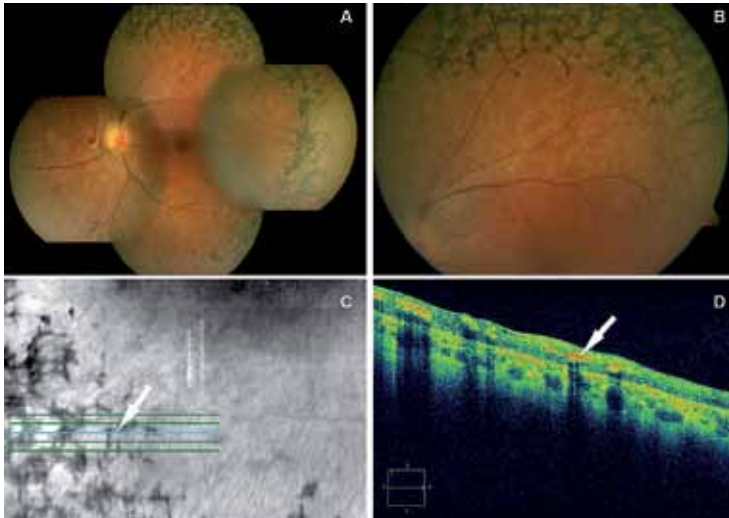


Figura 2.

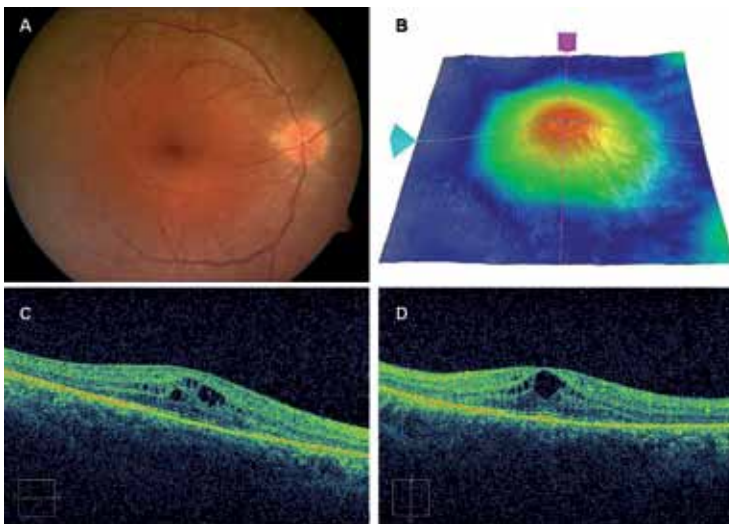


Figura 3.

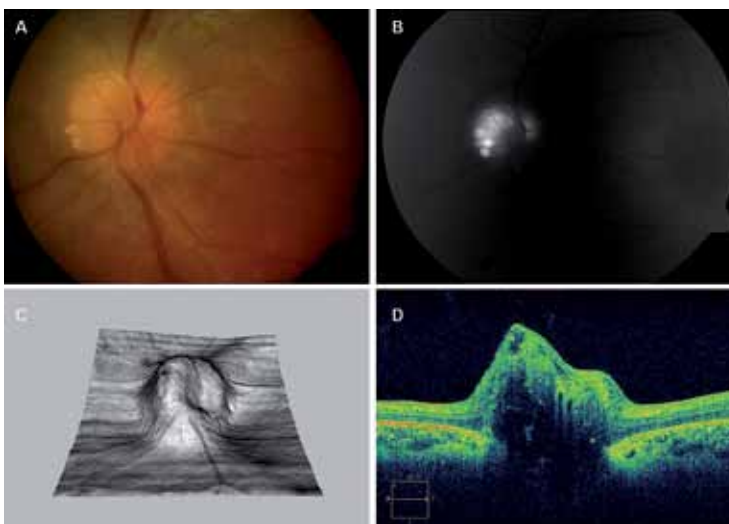


Figura 4.

g) **Fotofobia.** En estadios avanzados, se experimenta una hipersensibilidad al deslumbramiento y a la presencia de luz difusa (días nublados), por estar expuestos a un nivel mayor de luminosidad que el umbral límite retiniano. Los pacientes con RP tienen dificultades de adaptación incluso a pequeños cambios de iluminación.

h) **Alteraciones de fondo de ojo (Figura 2).** Los signos oftalmoscópicos suelen ser simétricos en ambos ojos y varían según el estadio en que se encuentre la enfermedad. La triada común que nos vamos a encontrar en fondo de ojo son espículas óseas, atenuación de los vasos y palidez cérica del disco óptico.¹⁶

En el estadio incipiente, la apariencia de fondo de ojo suele ser normal, con presencia o ausencia de pequeños depósitos pigmentados y vascularización de un disco óptico normal. En algunos casos, pueden visualizarse vasos coroideos a través de una adelgazada capa de epitelio pigmentario. En el estadio medio, se observa presencia de depósitos de pigmento con aspecto de espícula ósea en la periferia media del fondo de ojo, leve atenuación y constricción de los vasos sanguíneos (en el 80-90% de los casos en estado avanzado), moderada palidez de disco óptico y atrofia peripapilar. Sin embargo, el área macular se mantiene preservada. En el estadio avanzado, se encuentra abundancia de depósitos de pigmento desde periferia hasta el área macular, evidente adelgazamiento y atenuación de vasos retinianos (ocasionados por una menor demanda de oxígeno en retina), acusada palidez de disco óptico (degeneración de las células ganglionares), atrofia coriorretiniana y foveomacular. Esta última puede detectarse mediante angiografía fluorescénica y/o tomografía de coherencia óptica (OCT).¹⁷

Otras alteraciones asociadas a RP son:

› **Maculopatías:** edema macular cistoide (hasta en un 23% de los casos) (Figura 3), membranas epirretinianas y lesiones maculares atróficas (en un 58% de los casos).¹⁸

Los pacientes también pueden desarrollar quistes foveales, con o sin edemas asociados,^{16,17} y el crecimiento de membranas epirretinianas maculares (MEM) en forma de maculopatías en celofán o “surface wrinkling retinopathy”, denominada así cuando la retina parece estar cubierta por

una capa de tejido brillante como el papel de celofán,^{19,20} originada como consecuencia de la proliferación fibrocelular sobre la superficie interna de la mácula, pudiendo ser observada mediante oftalmoscopia o biomicroscopía.

› **Drusas de nervio óptico (Figura 4)**, que son calcificaciones acelulares en disco óptico, en su estado visible y oculto. Se estima que la incidencia de drusas de papila en casos con RP alcanza el 9%.¹⁸

› **Alteraciones vítreas**, con presencia de desprendimiento vítreo posterior, opacidades pigmentadas y otras alteraciones vítreas.

i) **Anormalidades en segmento externo:**

› Las **cataratas subcapsulares posteriores (Figura 5)** son muy frecuentes en pacientes con RP, con una prevalencia de entre el 40 y el 70%, dependiendo del tipo de herencia de la enfermedad. Es típica entre los 20 y los 39 años, pero su severidad e incidencia aumenta con la edad.²¹

› **Queratocono.** Las personas con RP tienen un mayor riesgo de padecer queratocono que la población general, aunque es raro.²¹

› **Alteraciones en iris.** Es posible observar depósitos pigmentados punteados en iris.

› **Glaucoma de ángulo abierto.** Se observa en el 3% de los pacientes con RP.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

El diagnóstico de RP puede realizarse basándose en la presentación clínica de síntomas, las alteraciones de fondo de ojo y el campo visual.²¹ Los principales exámenes utilizados en el diagnóstico de RP son:

› **Campo visual.** Es el principal test utilizado para evaluar y monitorizar la progresión de la enfermedad. Los defectos más comunes incluyen aumento de la mancha ciega, defectos ecuatoriales y restricción concéntrica. En pacientes que conservan buena visión central, el campo visual resulta determinante para poder clasificar a un paciente con restricción concéntrica como “ceguera legal”.

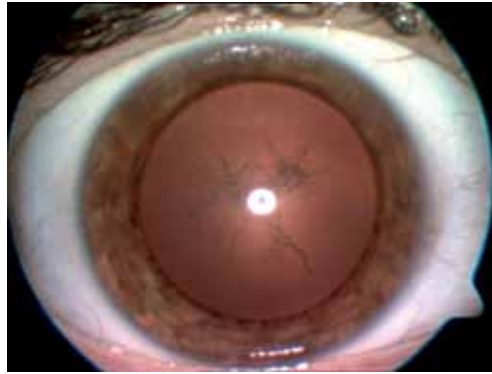


Figura 5.

› **Electrorretinograma (ERG).** El ERG, uno de los pilares en el diagnóstico de la RP desde principios de 1950, mide la respuesta eléctrica de la retina a los estímulos de luz.²² La RP causa una reducción en la amplitud y un retraso en el momento de la señal eléctrica producida por la estimulación de la retina.²³ La amplitud del ERG se encuentra muy disminuida aún en fases precoces, resultando más afectado el ERG escotópico (bastones). En fases avanzadas puede estar totalmente abolido (Figura 6).

› **Adaptación a la oscuridad (adaptometría oscuro).** En pacientes con RP, se ha observado una pérdida de sensibilidad tanto de conos como de bastones.^{9,24-26}

› **Angiografía fluoresceínica (AFG).** La AFG no es un test diagnóstico, pero puede resultar de utilidad en la valoración de las alteraciones maculares. En la RP, la AFG revela manchas hiperfluorescentes de forma difusa por la alteración del EPR. Cuando existe edema macular cistoideo se aprecia una hiperfluorescencia “petaloide” por relleno de colorante.

› **Autofluorescencia.** La utilización de los filtros de angiografía sin inyección de colorante (“fenómeno de autofluorescencia”) resulta de utilidad en la valoración de drusas de nervio óptico (Figura 4). El estudio de autofluorescencia con filtros para la valoración de EPR ha mostrado ser de utilidad en RP y en otras distrofias retinianas, mostrando frecuentemente un patrón anular.

› **Tomografía de coherencia óptica (OCT).** Resulta de utilidad especialmente en la valoración y seguimiento de maculopatías asociadas a RP: edema macular cistoideo (Figura 3), membranas epi-

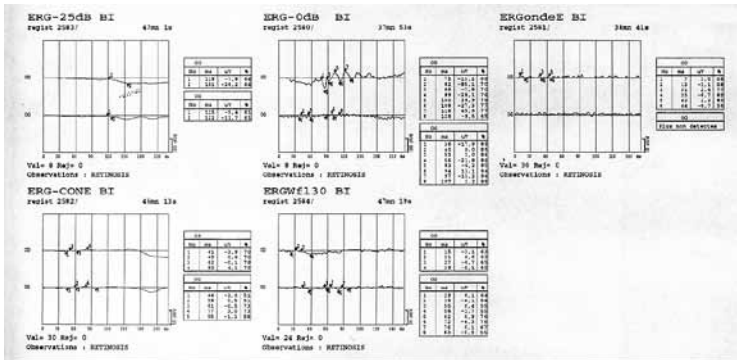


Figura 6.

retinianas y atrofia macular (pérdida de fotorreceptores).²⁷ Además, se usa para diferenciar las drusas de nervio óptico de un papiledema verdadero, mostrando un patrón de elevación papilar con un espacio hiporreflexivo de terminación abrupta (Figura 4).²⁸

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Varias patologías adquiridas pueden provocar una coriorretinopatía extensa, llegando a ser confundidas con la RP. Estas incluyen la retinopatía traumática, enfermedades inflamatorias retinianas, retinopatía paraneoplásica, la toxicidad del fármaco (fenotiazinas y cloroquina) y condiciones raras como neurorretinitis subaguda unilateral difusa.

- Retinopatía traumática. Es una patología que enmascara la retinitis pigmentosa. Varios meses después de traumatismo cerrado o penetrante en el ojo, la retina puede asumir una apariencia similar a la de RP.^{29,30}
- La sífilis congénita o adquirida puede simular RP avanzada.³¹ Sin embargo, a diferencia de la RP, la sífilis produce cambios en la pigmentación irregular y cicatrices coriorretinianas en la retina.
- La retinopatía por cloroquina se puede desarrollar cuando la dosis total supera los 300 g.³² En retina periférica pueden desarrollarse espículas óseas, pero, a diferencia de la retinitis pigmentosa, la prueba de adaptometría a la oscuridad suele ser normal.
- La neurorretinitis subaguda unilateral difusa es una rara degeneración panretiniana secundaria a la infección con el procyonis gusanos Baylisascaris y Toxocara canis. En sus últimas fases, el aspecto del

fondo de ojo se asemeja al de una retinitis pigmentosa avanzada, pero las anomalías se suele limitar a un solo ojo.

TRATAMIENTO³³

En la actualidad no está disponible un protocolo de tratamiento estándar para pacientes con retinitis pigmentosa.

- No existe una cura para la pérdida de los fotorreceptores o para curar el epitelio retiniano dañado por el RP. En ciertas formas raras de RP debidas a deficiencias nutricionales específicas, pueden responder a la modificación de la dieta o suplementos vitamínicos.¹³
 - Dosis altas de suplementos con vitamina A pueden retrasar el ritmo de respuesta de los conos en el ERG, pero no se ha demostrado que retrasen la pérdida de visión. Sin embargo, no todos los pacientes son aptos para la toma de dichos suplementos.³⁴
 - La eficacia a largo plazo del ácido docosahexaenoico (DHA) (un tipo de ácido omega 3) en la progresión de la RP es incierta, pero se están observando algunos beneficios.³⁵⁻³⁷
 - Algunos estudios hacen referencia al tratamiento de trasplante de células madre de la retina o prótesis electrónicas de retina.³⁸⁻⁴⁰
- Entre las posibles recomendaciones planteadas para pacientes con RP y con edema macular, se encuentra el uso como tratamiento de inhibidores de anhidrasa carbónica vía oral o tópica. Asimismo, si existen cataratas que disminuyan su AV, se puede plantear la cirugía para mejora de visión.^{41,42} Además, existen ciertas ayudas de rehabilitación visual prescritas por ópticos-optometristas que podrían ayudar a mejorar la calidad de vida de estos pacientes, a través del entrenamiento con dispositivos ópticos tales como lámparas de alta intensidad, lupas, magnificadores y filtros ópticos en lentes de contacto que mejoren la fotofobia, así como la sensibilidad al deslumbramiento. Todo ello para intentar mejorar su calidad visual y de vida.⁷
- El conocimiento sobre esta enfermedad, sus signos y síntomas clínicos, permitirá al profesional realizar una detección precoz para, luego, derivarlo al especialista. ↷

Referencias

1. Daiger SP, Bowne SJ, Sullivan LS. Perspective on genes and mutations causing retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 2007; 125:151.
2. Kalloniatis M, Fletcher EL. Retinitis pigmentosa: understanding the clinical presentation, mechanisms and treatment options. *Clin Exp Optom*. 2004; 87:65-80. Review.
3. Bhatti MT. Retinitis pigmentosa, pigmentary retinopathies, and neurologic diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2006; 6: 403-413. Review.
4. Asociación de Afectados de Retinosis Pigmentaria de Euskadi (A.A.R.P.E.). Disponible en: URL: <http://www.retinosis-pigmentaria.org/>
5. Abd El-Aziz MM, Barragan I, O'Driscoll CA, et al. EYS, encoding an ortholog of *Drosophila* spacemaker, is mutated in autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Nat Genet* 2008; 40:1285
6. National Eye Institute. National Ophthalmic Disease Genotyping Network (eyeGENETM). www.nei.nih.gov/libproxy.lib.unc.edu/resources/eyegene.asp. Accessed August 1, 2011
7. Carracedo G, Carballo J, Loma E, Felipe G, Cacho I. Contrast sensitivity evaluation with filter contact lenses in patients with retinitis pigmentosa: a pilot study. *J Optom*. 2011; 4:134-139
8. Heckenlively JR, Yoser SL, Friedman LH, Oversier JJ. Clinical findings and common symptoms in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 1988; 105:504
9. Pagon RA. Retinitis pigmentosa. *Surv Ophthalmol* 1988; 33:137.
10. Hamel C. Retinitis pigmentosa. *Orphanet J Rare Dis*. 2006; 1:40. Review.
11. Safran AB, Mermoud A. Automated perimetry in retinitis pigmentosa using the Octopus program NI. *Neuro-ophthalmology* 1993;13:199-206.
12. Berson EL, Sandberg MA, Rosner B, et al. Natural course of RP over a 3-yr interval. *Am J Ophthalmol* 1985; 99: 240-251.
13. Berson EL. Retinitis pigmentosa: The Friedenwald Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34: 1659-1676.
14. Sieving PA, Fishman GA. Refractive errors of retinitis pigmentosa patients. *Br J Ophthalmol* 1978; 62:163.
15. Lindberg CR, Fishman GA, Anderson RJ, Vasquez V. Contrast sensitivity in retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 1981; 65:855.
16. Pruett RC. Retinitis pigmentosa: clinical observations and correlations. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1983; 81:693
17. Fishman GA, Fishman M, Maggiano J. Macular lesions associated with retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 798-803.
18. Grover S, Fishman GA, Brown J Jr. Frequency of optic disc or parapapillary nerve fiber layer drusen in retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 1997; 104: 295-298.
19. Jaffe NS: Macular retinopathy after separation of vitreoretinal adherence. *Arch. Ophthalmol*. 78. 585. 1967.
20. Maumenee AE: Fluorescein angiography in the diagnosis and treatment of lesions of the ocular fundus. *Trans Ophthalmol Soc UK* 88: 529. 1968.
21. Marmor MF, Aguirre G, Arden G, et al. Retinitis pigmentosa: a symposium on terminology and methods of examination. *Ophthalmology*. 1983;90:126-131.
22. Bjork, A, Karpe, G. The electroretinogram in retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalmol Scand* 1951; 29:361.
23. Berson EL. Retinitis pigmentosa and allied retinal diseases: electrophysiologic findings. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1976; 81:OP659.
24. Weleber, RG, Gregory-Evans, K. Retinitis Pigmentosa and Allied Disorders. In: Retina, Ryan, SJ (Ed), Elsevier Mosby 2006. p.395.
25. Merin S, Auerbach E. Retinitis pigmentosa. *Surv Ophthalmol* 1976; 20:303.
26. GOODMAN G, GUNKEL RD. Familial electroretinographic and adaptometric studies in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 1958; 46:142.
27. Hirakawa H, Iijima H, Gohdo T, et al. Optical coherence tomography of cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 1999;128:185-191.
28. Flores-Rodríguez P, Gili P, Martín-Rios MD. Sensitivity and specificity of time-domain and spectral-domain optical coherence tomography in differentiating optic nerve head drusen and optic disc oedema. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2012; 32: 213-221.
29. Bastek JV, Foos RY, Heckenlively J. Traumatic pigmentary retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1981; 92:621.
30. Cogan DG. Pseudoretinitis pigmentosa. Report of two traumatic cases of recent origin. *Arch Ophthalmol* 1969; 81:45.
31. Heckenlively, JR. Secondary retinitis pigmentosa (syphilis). *Doc Ophthalmol Proc Serv* 1977; 13:245.
32. Marks JS. Chloroquine retinopathy: is there a safe daily dose? *Ann Rheum Dis* 1982; 41:52.
33. Shintani K, Shechtman DL, Gurwood AS. Review and update: current treatment trends for patients with retinitis pigmentosa. *Optometry*. 2009; 80: 384-401. Review.
34. Bieri JG, Hoeg JM, Schaefer EJ, et al. Vitamin A and vitamin E replacement in abetalipoproteinemia. *Ann Intern Med* 1984; 100:238.
35. Hoffman DR, Locke KG, Wheaton DH, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial of docosahexaenoic acid supplementation for X-linked retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 2004; 137:704.
36. Hodge WG, Barnes D, Schachter HM, et al. The evidence for efficacy of omega-3 fatty acids in preventing or slowing the progression of retinitis pigmentosa: a systematic review. *Can J Ophthalmol* 2006; 41:481.
37. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al. Clinical trial of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment. *Arch Ophthalmol* 2004; 122:1297.
38. Chow AY, Chow VY, Packo KH, et al. The artificial silicon retina microchip for the treatment of vision loss from retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 2004; 122:460.
39. Yanai D, Weiland JD, Mahadevappa M, et al. Visual performance using a retinal prosthesis in three subjects with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 2007; 143:820.
40. Ahuja AK, Dorn JD, Caspi A, et al. Blind subjects implanted with the Argus II retinal prosthesis are able to improve performance in a spatial-motor task. *Br J Ophthalmol* 2011; 95:539.
41. Fishman GA, Anderson RJ, Lourenco P. Prevalence of posterior subcapsular lens opacities in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 1985; 69:263.
42. Naash ML, Peachey NS, Li ZY, et al. Light-induced acceleration of photoreceptor degeneration in transgenic mice expressing mutant rhodopsin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37:775.