PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO DE GENETICA HUMANA

Y

FUNDACION OFTALMOLOGICA NACIONAL

ALTERACIONES VISUALES Y AUDITIVAS DE ORIGEN GENETICO
Aspectos oftalmológicos, audiológicos y genéticos

EDITORES:

Dra. Marta Lucía Tamayo Fernández., MD.,MSc.
Dr. Jaime Bernal Villegas., MD.,PhD.
Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicína, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

CON LA COLABORACION DE ?? CO-AUTORES

ESTA PUBLICACION HA SIDO REALIZADA

CON LA COLABRACIÓN FINANCIERA DE

***COLCIENCIAS*,**

ENTIDAD CUYO OBJETIVO ES IMPULSAR EL DESARROLLO

CIENTÍFICO Y TECNOLÓGICO DE COLOMBIA.

PROGRAMA DE ESTUDIOS GENETICOS EN LAS ENFERMEDADES VISUALES Y AUDITIVAS

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO DE GENETICA HUMANA
Carrera 7 # 40-62
Tel: [571]288 7712 - Fax: [571] 288 2335

Y

FUNDACIÓN OFTALMOLÓGICA NACIONAL
CALLE 50 # 13-50
Tel: 211 1280 - 249 8723

Bogotá, Colombia - 1997

I. PRESENTACION

Detrás de este libro hay una historia larga que vale la pena contar. Marta Lucia Tamayo llegó por primera vez a mi oficina cuando ella hacia apenas sus primeros pasos como médica y yo los hacia como genetista. Muy pronto se estableció una cariñosa simbiosis: Yo estaba, al fin de cuentas, esperando discípulos y ella buscaba un maestro. Los años han pasado desde entonces y, la verdad, muchas veces he sido yo el discípulo y no se que tantas habré sido el maestro.

En algún momento, hace ya más años de los que mi frágil memoria me permite identificar con precisión, surgió nuestro común interés por los aspectos genéticos del niño sordo, frecuente caso de consulta en nuestro grupo médico, y rápidamente nos ocupamos también del niño ciego. A partir de entonces todo fué vertiginoso, ya no esperábamos los pacientes; había que ir a buscarlos, y así anduvimos por algún tiempo.

Pero Martalucia ha ido más alla. Se ha dedicado a reunir los pacientes, a aglutinar a su alrededor un importante grupo científico, a presentar sus investigaciones en foros receptivos, a describir y publicar sus observaciones, y en fin, a liderar todo un proceso que hace que, hoy en dia, estemos en capacidad, ya no ella sola, sino todos en el Instituto de Genética Humana de la Universidad Javeriana, de aportar al conocimiento de los aspectos genéticos de las enfermedades visuales y auditivas; y lo que es más importante para el paciente con este tipo de enfermedades, de poder prestarle una asesoría adecuada que le permita de alguna forma a él y su familia, sobrellevar la pesada carga de estas limitaciones.

Se que no tiene ninguna otra motivación este texto. Su único sentido esta en estos niños y adultos que aislados de las luces y los sonidos, tienen que tener nuestro apoyo para **sobrevivir en un mundo que no oye a quienes son sordos y no ve a quienes son ciegos. Porque los verdaderos ciegos y sordos, vemos y oímos.**

Jaime Bernal Villegas., MD.,PhD.
Director Instituto de Genética Humana
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Javeriana

I. COLABORADORES

(En orden alfabético):

GUSTAVO M. ALVIRA ESCOVAR, MD
Médico Oftalmólogo
Jefe, Clínica de Retina Médica, Fundación Oftalmológica Nacional
Bogotá, Colombia.

OLGA CLEMENCIA ARANGO
Fonoaudióloga - Universidad del Rosario
Ex-coordinadora, Expedición Humana, Instituto de Genética Humana,
Universidad Javeriana
Bogotá, Colombia

JAIME BERNAL VILLEGAS., MD.,PhD.
Médico Genetista
Director Instituto de Genética Humana
Pontificia Universidad Javeriana
Bogotá, Colombia

MARIA VICTORIA DE MENZOZA. Fondlga
Ex-Directora Instituto Nacional para Sordos-INSOR
Terapista de lenguaje
Bogotá, Colombia

FELIPE ESCALLON., MD
Médico Oftalmólogo
Jefe, Clínica de Oftalmología Pediatrica
Fundación Oftalmológica Nacional
Bogotá, Colombia

LUIS EDUARDO FANDIÑO FRANKY., MD
Médico Otorrinolaringólogo
Clínica de patología Cráneo-Facial
Departamento de O.R.L., Hospital de San Ignacio
Pontificia Universidad Javeriana
Bogotá, Colombia

JAIME L. FRIAS., MD
Médico Pediatra y Genetista
Ex-Chairman, Department of Pediatrics

University of Nebraska-Medical Center;
Actualmente: Professor and Chairman, Department of Pediatrics
University of South Florida
Tampa, Florida, USA.

ALBERTO GOMEZ GUTIERREZ., PhD
Biólogo Inmunogenetista
Jefe, Unidad de Inmunogenética
Instituto de Genética Humana
Pontificia Universidad Javeriana
Bogotá, Colombia

RICARDO INFANTE DE GERMANRIBON., MD
Médico Oftalmólogo
Clínica de Retina y Electrofisiología
Fundación Oftalmológica Nacional
Bogotá, Colombia

CAMILO JARAMILLO., MD
Médico Oftalmólogo
Clínica de Retina, Fundación Oftalmológica Nacional
Bogotá, Colombia

GENOVEVA KEYEUX BURIAN V. D., PhD
Bióloga Molecular
Jefe Unidad de Genética Molecular
Instituto de Genética Humana
Pontificia Universidad Javeriana
Bogotá, Colombia

JUAN CARLOS PRIETO RIVERA., MD.,MSc
Médico Genetista
Jefe, Unidad de Genética Bioquímica
Instituto de Genética Humana
Pontificia Universidad Javeriana
Bogotá, Colombia

FRANCISCO RODRIGUEZ ALVIRA, MD.
Médico Oftalmólogo
Fundación Oftalmológica Nacional
Bogotá, Colombia

ALVARO RODRIGUEZ GONZALEZ., MD., FACS*.*
Médico Oftalmólogo
Fundador y Director Científico

Fundación Oftalmológica Nacional
Bogotá, Colombia

VICENTE RODRIGUEZ MONTOYA., MD
Médico Otorrinolaringólogo
Departamento de O.R.L., Hospital de San Ignacio
Pontificia Universidad Javeriana
Bogotá, Colombia

GUSTAVO E. TAMAYO FERNANDEZ., MD
Médico Oftalmólogo
Jefe, Clínica de Cristalino y Ecografía Ocular
Fundación Oftalmológica Nacional
Bogotá, Colombia

MARTALUCIA TAMAYO FERNANDEZ., MD., MSc.
Médica Genetista
Jefe, Unidad de Genética Clínica
Directora Programa visual-auditivo
Instituto de Genética Humana
Pontificia Universidad Javeriana
Bogotá, Colombia

& & & &

III. AGRADECIMIENTOS

Tendría mucho que decir para agradecer a las personas que influyeron de una u otra manera y que ayudaron a la realización de este libro. En primer lugar, a mis pacientes y sus familiares quiero expresarles un especial sentimiento de gratitud. Ellos y otras personas afectadas que he conocido en Colombia y en el exterior, me han enseñado una visión diferente de esta problemática.

Nuestros amigos y pacientes sordos, ciegos y sordo-ciegos, me han enseñado el arte de vivir felices, aun en un mar de silencio o de oscuridad. Todos ellos han pasado por momentos difíciles, todos saben lo que es una depresión; pero también, todos saben lo que significa salir de ella, aceptar las limitaciones y levantarse cada día con más fuerzas para continuar.

Por supuesto, debo un especial agradecimiento a los diferentes profesionales que han colaborado, quienes muy amablemente y con mucha resignación han creído en las acciones que desarrollamos y lo que es más sorprendente aún, continúan firmes trabajando en nuestro Programa visual y auditivo del Instituto de Genética de la Universidad Javeriana, y de la Fundación Oftalmológica Nacional en Bogotá. En la edición de este libro también colaboraron la Srta. Sandra Sandoval, la Dra. Silvia Plaza, el Dr. Juan Carlos Prieto y el Dr. Ricardo Borda, a quienes también les agradezco.

Igualmente, mis agradecimientos al INSTITUTO NACIONAL PARA SORDOS y al INSTITUTO NACIONAL PARA CIEGOS, así como a todas las escuelas de y para sordos o ciegos del país. A la SECRETARIA DISTRITAL DE SALUD, quien en Bogotá nos ha permitido prestar servicios especiales para personas ciegas y sordas a través de la "Red Distrital de Genética". No podía faltar, por supuesto, el agradecimiento a la ASOCIACION COLOMBIANA DE RETINITIS PIGMENTOSA Y SINDROME DE USHER (ACORUS), y un importante reconocimiento para la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana.

En el exterior, quiero agradecer al Dr. William J. Kimberling del "Boys Town National Research Hospital" en Omaha, Nebraska y su grupo de investigación; a quienes me une un especial sentimiento de hermandad en la lucha por causas comunes en favor de los pacientes sordos, ciegos y sordo-ciegos. Al Dr. Jaime L. Frías (hoy en la Universidad de Tampa), ex-Jefe de Pediatría de la "University of Nebraska-Medical Center", en Omaha; donde fué mi maestro y guía en la genética clínica. También, al Dr. Bradley Schaefer, jefe de la clínica de Genética de la "University of Nebraska - Medical Center" y el grupo de Genética de Omaha; con quienes compartí interesantes experiencias durante mi entrenamiento allí. De igual manera, al Dr. Samuel Jacobson, Ex-director del "Retinitis Pigmentosa Center - Bascom Palmer Eye Institute", en Miami;

a quien siempre recordaré por la honestidad y cariño con que ha dedicado su vida científica al estudio de la Retinitis Pigmentosa.

Por supuesto el más grande reconocimiento a COLCIENCIAS, entidad que financia la publicación de este libro, y que nos ha apoyado en más de una de nuestras investigaciones del "programa de estudios genéticos en las enfermedades visuales y auditivas", el cual ya está extendido a todo el país.

Finalmente, los agradecimentos más grandes para quienes permanentemente me han acompañado. En primer lugar a mi familia, de quienes he recibido el mayor apoyo. Segundo, al grupo del Instituto de Genética Humana de la Facultad de medicína de la Universidad Javeriana, a la Fundación Oftalmológica Nacional, y a la Red Colombiana de Medicina Genética, "Pregen". Solo alguien que puede contar con esta colaboración, tiene la inmensa dicha de saberse acompañado y rodeado de verdaderos amigos. A ellos, debo la felicidad que dia a dia me acompaña; la misma que le deseo a todos ustedes.

Martalucia Tamayo Fernández

IV. INTRODUCCION

A sus manos ha llegado un libro que aunque no lo parezca, si es un libro; simplemente es diferente a todos cuantos haya podido leer. Este es un libro que nació del amor y la dedicación de un grupo de personas, que desde hace varios años viene trabajando en la genética de las enfermedades que producen limitaciones visuales y auditivas.

En la segunda parte, trataremos en más detalle algunas enfermedades específicas del ojo y del oído, describiendo más detenidamente algunos aspectos científicos de patologías importantes causantes de limitaciones visuales o auditivas. Finalmente, cerramos el texto en la tercera parte hablando sobre la rehabilitación y las perspectivas actuales y futuras de las enfermedades visuales y auditivas de origen genético, mencionando algo sobre los estudios de genética molecular e Inmunogenética y algunas consideraciones éticas sobre la enfermedad genética.

Usted amigo lector, médico general, especialista, estudiante de medicina, paciente, familiar, profesor, estudiante de otras disciplinas o profesional en otros campos, a lo largo de los diversos temas podrá ir encontrando la razón de ser del primer capítulo y de los subsiguientes, ya que se trata de un libro diferente, hecho por gente diferente, para gente "igualmente diferente".

Martalucia Tamayo F., MD,MSc

CONTENIDO

ALTERACIONES VISUALES Y AUDITIVAS DE ORIGEN GENETICO
Aspectos oftalmológicos, Audiológicos y Genéticos

-. PRESENTACION
-. COLABORADORES
-. AGRADECIMIENTOS
-. INTRODUCCION

I PARTE
GENERALIDADES

1- CONCEPTOS BASICOS DE GENETICA
(Martalucia Tamayo F., Jaime Bernal Villegas)

2- ANATOMIA Y FISIOLOGIA DEL OIDO
(Olga Clemencia Arango, Vicente Rodríguez).

3- ANATOMIA, FISIOLOGIA Y BIOQUIMICA OCULAR
(Gustavo Tamayo, Camilo Jaramillo, Martalucia Tamayo).

4- GENÉTICA DE LAS SORDERAS
(Martalucia Tamayo F)

5- GENÉTICA DE LAS CEGUERAS
(Martalucia Tamayo F)

6-VALORACION OFTALMOLOGICA Y AUDIOLOGICA DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD GENETICA. (Felipe Escallon, Vicente Rodríguez).

II PARTE
PATOLOGIAS ESPECIFICAS

8-ENFERMEDADES METABOLICAS DE ORIGEN GENETICO: LIMITACIONES OCULARES Y AUDITIVAS. (Martalucia Tamayo- Jaime Bernal Villegas).

9-ANOMALIAS OCULARES Y AUDITIVAS EN LAS CROMOSOPATIAS. (Jaime L. Frías).

10-ASPECTOS GENETICOS DE LOS DEFECTOS DE REFRACCION Y OTRAS ALTERACIONES OCULARES VARIAS
(Gustavo Tamayo F, Martalucía Tamayo F.)

11-DEFECTOS GENETICOS DEL SEGMENTO ANTERIOR DEL OJO Y DEL CRISTALINO. (Gustavo E. Tamayo F.)

12-DEFECTOS OCULARES Y AUDITIVOS DE ORIGEN NEURO-GENETICO.
(Martalucia Tamayo)

13-ENFERMEDADES HEREDODEGENERATIVAS DEL CUERPO VITREO Y LA RETINA
(Gustavo Alvira Escovar - Alvaro Rodríguez González y Francisco Rodriguez Alvira)

14-RETINITIS PIGMENTOSA Y OTRAS RETINOPATIAS
ASPECTOS CLINICOS Y METODOS DIAGNOSTICOS
(Ricardo Infante, Gustavo Alvira)

15-ASPECTOS GENETICOS DE LA RETINITIS PIGMENTOSA
(MartaLucia Tamayo F, Gustavo Alvira)

16-SINDROMES CRANEOFACIALES QUE CURSAN CON HIPOACUSIA
(Luis Eduardo Fandiño Franky).

17-GENODERMATOSIS ASOCIADAS CON SORDERAS O CEGUERAS
(Juan Carlos Prieto R.)

18-ENFERMEDADES GENETICAS MUSCULOESQUELETICAS QUE ASOCIAN LIMITACION AUDITIVA Y VISUAL (Martalucia Tamayo F).

19-SINDROME DE USHER
(Martalucia Tamayo F).

20-OTRAS RETINOPATIAS QUE ASOCIAN SORDERA
(Martalucia Tamayo F).

III PARTE

PERSPECTIVAS Y TENDENCIAS EN LAS ENFERMEDADES VISUALES Y AUDITIVAS

21-ASPECTOS INMUNOGENETICOS DE LAS ALTERACIONES VISUALES Y AUDITIVAS. (Alberto Gomez G.)

22-APLICACIONES DE LA GENETICA MOLECULAR EN EL ESTUDIO DE LAS LIMITACIONES VISUALES Y AUDITIVAS (Genoveva Keyeux B).

23- REHABILITACIÓN DEL LA PERSONA SORDO-CIEGA
(Maria Victoria de Mendoza, y Colombia.....)

24-ETICA EN GENETICA MEDICA
(Jaime Bernal Villegas)

& & & & & & & &

CAPITULO 01

CONCEPTOS BASICOS DE GENETICA

Martalucia Tamayo F.,MD.,MSc
Jaime Bernal V., MD.,PhD.

I. INTRODUCCION.

La complejidad de la naturaleza humana, es algo que le da al ser humano la característica de "único" dentro de los organismos vivientes. Complejidad que ha sido progresivamente elucidada a través de los años, en la medida en que se ha profundizado en el conocimiento científico de las bases genéticas y su interacción con el medio ambiente.

En el ser humano la información genética esta contenida en el Acido desoxi-ribonucleico o DNA, con lo que el DNA se convierte entonces en la estructura básica de la herencia. De una manera simplista, el "gen" podría ser definido como una porción de DNA de diversa longitud, que codifica para la síntesis de una determinada cadena polipeptídica (6,7,8,11).

Los genes están localizados linealmente en los cromosomas y se denomina *"locus"* (o "loci" en plural), al sitio específico que este ocupa en dicho cromosoma. Como todo ser humano tiene dos copias de cada cromosoma, pues posee 23 pares, entonces en realidad tiene dos loci para los alelos que codifican para cada característica. Estos alelos están localizados en cada cromosoma del mismo par, es decir, en los cromosomas homólogos: el paterno y el materno. Ahora bien, las formas alternativas de un gen que pueden ocupar el mismo locus en dichos cromosomas homólogos, son los llamados *"alelos"*. Aunque cada cromosoma solo posee un alelo en cada locus, dentro de la población general pueden encontrarse múltiples alelos para un locus determinado. Esto es lo que se conoce como *"polimorfismo"* y puede decirse entonces, que dicho locus es polimórfico dentro de esa población.

La penetrancia y la expresividad de un gen, son dos aspectos importantes a tener en cuenta a fin de entender el comportamiento de ciertas enfermedades genéticas. La *"expresividad"* se refiere a la capacidad que tiene el gen de manifestar su efecto. En otras palabras, significa la mayor o menor manifestación clínica presente en un individuo. El término expresividad variable, hace referencia entonces a la variación

en el grado de manifestación, el cual puede ir de leve a severo. La *"penetrancia"* por su parte, mide la frecuencia de expresión del gen dependiendo del influjo de factores no genéticos. Así pues, se dice que un gen tiene una penetrancia reducida cuando esta es menor del 100%. Esto explica por que algunos genes no se manifiestan, aún estando presentes en el individuo. Muchos de ellos requieren ciertas condiciones ambientales pues su manifestación depende del medio ambiente, es decir, de condiciones no genéticas.

El término *"pleiotropismo"* se refiere a la capacidad que tiene un gen de producir varias características distintas; es decir, es la manifestación de múltiples efectos producidos por un mismo gen. Los efectos pleiotrópicos de un gen, explican que en ciertos síndromes dismórficos un mismo individuo presente alteraciones multisistémicas, con compromiso simultáneo facial, ocular, auditivo o cardiaco, por ejemplo.

Por el contrario, cuando una misma característica o patología es producida por el efecto de varios genes, se habla entonces de *"epístasis"*. Es esa interacción de productos de genes localizados en diferentes loci, lo que ocasiona que la acción de un gen modifique la expresión fenotípica de otro (9, 10). Por otra parte, se ha definido *"genotipo"* a la constitución genética de un individuo, mientras que la manifestación de ese genotipo es denominada *"fenotipo"*. Dicho fenotipo puede ser una característica bioquímica, fisiológica, o bien ser un rasgo físico específico. Así pues, todo fenotipo siempre es el resultado de una expresión genotípica.

Finalmente, existen tres conceptos básicos en genética que deben entenderse perfectamente para comprender mejor los mecanismos de herencia. Estos son:

a) Homocigosidad Vs Heterocigosidad.
Se dice que un individuo es *"homocigoto"*, cuando tiene el mismo alelo en ambos loci; es decir, presenta las dos copias del mismo gen tanto en el cromosoma paterno como en el materno. Por el contrario, sí tiene dos alelos distintos, entonces es un "*heterocigoto*".

b) Dominancia Vs Recesividad.
Si una característica es manifestada solamente cuando los genes están en estado homocigoto (es decir, se tienen las dos copias del mismo gen), se habla entonces de *"recesividad"*. Pero sí la característica o enfermedad es manifestada estando el gen en estado heterocigoto (es decir, teniendo una sola copia del gen), se habla entonces de "*dominancia"*.

c) Autosómico Vs ligado al sexo.
Cuando el gen heredado se encuentra localizado en un cromosoma autosómico, esa clase de herencia se denomina "*autosómica"*; mientras que si está localizado en el cromosoma X o en el Y, se conoce como herencia *"ligada al sexo"*, la cual puede ser

ligada a X o ligada a Y. En genética humana se habla más de la herencia ligada a X, simplemente porque la herencia ligada a Y no es muy comúnmente observable.

Ahora bien, es importante tener presente que las enfermedades genéticas pueden ser clasificadas básicamente en tres categorías:

A)DEFECTOS CROMOSOMICOS:
Aquellas enfermedades en las cuales es posible demostrar alguna anormalidad cromosómica, bien sea en el número de cromosomas presentes o bien en la estructura de alguno de ellos (1,13,15).

B)ENFERMEDADES UNIGENICAS O MENDELIANAS*:*
Se refiere a aquellas que son debidas a la presencia de una mutación de un gen único y específico, las cuales presentan un mecanismo de herencia que puede ser dominante o recesivo, o bien, autosómico o ligado al sexo (4,5,12,14).

C)ENFERMEDADES MULTIFACTORIALES Y/O POLIGENICAS:
Definen ciertas condiciones patológicas, producto de la interacción de factores genéticos y factores ambientales simultáneamente (2,3,16,17,18).

De esta categorización se deduce que no toda enfermedad genética es necesariamente hereditaria, aunque si lo son una muy buena proporción de ellas, en las que es posible definir un mecanismo de herencia específico. De allí se deduce la importancia de una buena historia médica genética, lo mismo que la correcta elaboración de un árbol genealógico en cada familia que presente un problema genético.

II. EL ARBOL GENEALOGICO Y LA HISTORIA GENETICA FAMILIAR.

El análisis del árbol genealógico es un punto clave en la determinación del modo de transmisión de cualquier enfermedad hereditaria. En la tabla 1-1, se presentan algunos de los símbolos universalmente aceptados para la elaboración de un árbol genealógico. Para iniciar el análisis de un árbol genealógico, la clasificación clínica y el diagnóstico en cada miembro de la familia, son hechos que deben ser determinados con anterioridad. Esta fase del análisis debe ser realizada en conjunto con el especialista que se encuentra manejando cada caso. El, es parte fundamental en el análisis familiar y su evaluación debe ayudar a entender los aspectos clínicos de la enfermedad.

En primer lugar, las siguientes consideraciones deben ser analizadas siempre:

a) Saber de que enfermedad se trata exactamente, b) Cuantas personas en la familia están afectadas, c) Si la misma enfermedad está presente en todos, o en la familia se encuentra más de una entidad, d) Si es posible identificarse una etiología externa

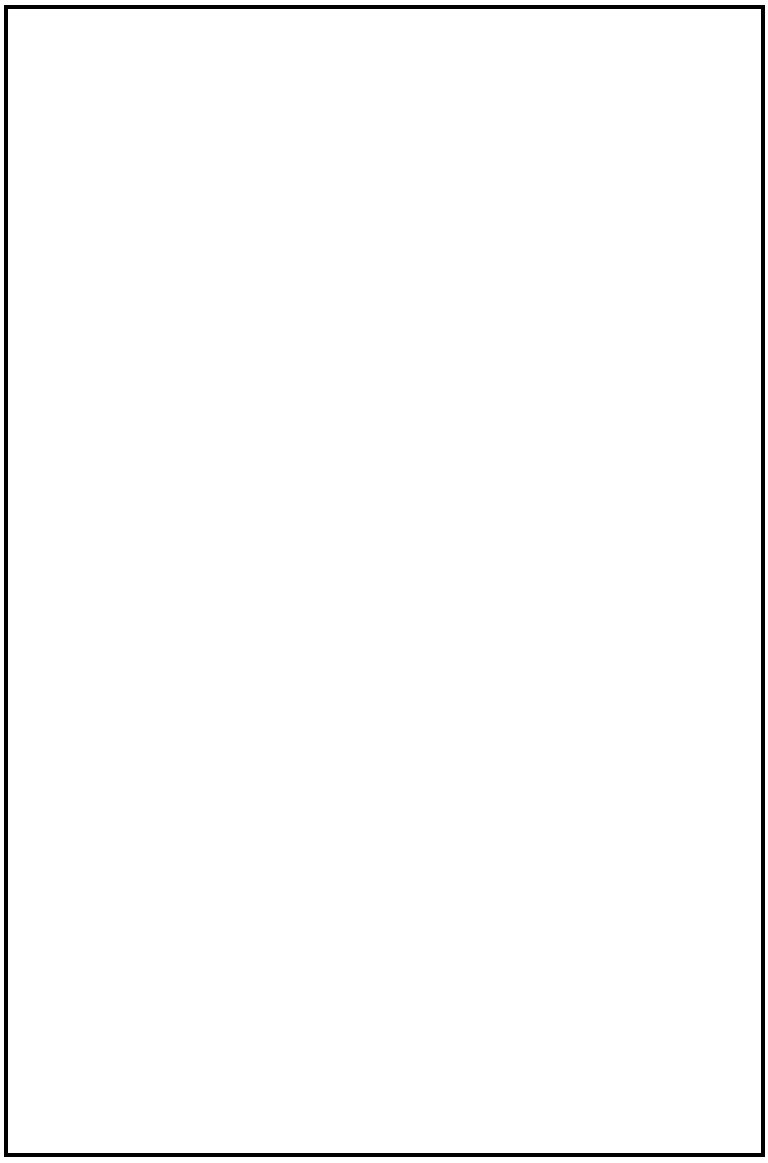
específica pre o peri-natal, e) Si todos los individuos catalogados como "afectados" lo están de la misma manera, o por el contrario hay diferencias en el grado de afección entre los diferentes miembros de la familia, f) A que edad apareció el problema en cada uno de los afectados, g) Si las personas catalogadas de "no afectadas", realmente carecen de toda manifestación clínica h) Finalmente, en caso de encontrarse alteraciones diferentes en otros miembros de la familia, determinar si estas forman parte de la misma entidad.

Una vez estudiado esto, el análisis genético es importante para definir los últimos puntos: Determinar si realmente se trata de una enfermedad genética o no, si se trata de una entidad autosómica o ligada a X, sí hay consanguinidad entre los padres del afectado, si se esta transmitiendo en forma dominante o recesiva y, una vez identificado el mecanismo de herencia, cual es la probabilidad de que se repita la enfermedad en futuros embarazos o en la descendencia del afectado.

Todos estos interrogantes deben ser resueltos durante la evaluación clínica y la elaboración de la historia genética familiar y posteriormente, consignados en el árbol genealógico el cual debe ser realizado utilizando los símbolos universalmente aceptados, de manera que la información siempre sea interpretada de la misma forma.

TABLA No 1-1

SIMBOLOS ARBOL GENEALOGICO



MECANISMOS DE HERENCIA:

La forma como se heredan las caracteristicas y las enfermedades, no es siempre la misma. Es decir, que es importante saber que hay varias formas de herencia con especificaciones cada una.

En La **HERENCIA AUTOSOMICA DOMINANTE**, la persona manifiesta la enfermedad con una sola copia del gen, es decir, es estado heterocigoto. El gen pasa a las generaciones siguientes con una probabilidad del 50%. Quien tenga el gen, tiene la enfermedad. Y afecta por igual a hombres y mujeres.

En la **HERENCIA AUTOSOMICA RECESIVA**, sólo los que tengan las dos copias del gen manifiestan la enfermedad, es decir, en estado Homocigoto. Ambos padres son portadores de una copia del gen, pero sanos. Afecta por igual a hombres y mujeres, y el riesgo de tener un hijo afectado es del 25%.

En la **HERENCIA RECESIVA LIGADA A X**, se encuentra que el gen esta localizado en el cromosoma X. Por esto, la mujer que tiene dos cromosomas X, al tener una copia del gen anormal se convierte en portadora sana. El varón que tenga una copia anomala del gen en su cromosoma X, será afectado. El gen pasa de una madre portadora a un hijo varon con una probabilidad del 25% (el que será afectado) y a una hija mujer con una probabilidad del 25% (la que sera portadora sana). Como es obvio, si afecta en diferente forma a hombres y mujeres. Finalmente, una carácteristica importante, es que nunca habrá trasmisión de varón a varón.

REFERENCIAS

1-Jones K.L. (1988): Smith`s recognizable patterns of human malformations. 4th edition. W.B. Saunders company, Philadelphia.

2-Anneren G., et al. (1984): Oro-facio-digital syndrome I and II: Radiological methods for diagnosis and the clinical variations. Clin. Genet. 26: 178-186.

3-Fraser D., et al.(1973): Pathogenesis of hereditary vitamin-D- dependent rickets, an inborn error of vitamin D metabolism involving defective conversión of 25-hydroxyvitamin D to 1-25-hydroxy-vitamin D. New England J Med 289: 817.

4-McKusick V.A. (1990): Mendelian ihneritance in man. 9th edition. The Johns Hopkins University press. Baltimore.

5-Wettke-Schafer R., Kantner G.(1983): X-linked dominant inherited diseases with lethality in hemizygous males. Hum. Genet. 64: 1-23.

6-Thompson J.S., Thompson M.W. (1991): Genetics in medicine. 5th edition. W.B. Saunders company, Philadelphia.

7-Emery A.E.H., Rimon D.L. (1990): Principles and practice of medical genetics. 2nd. edition. Churchill-Livingstone. Edinburgh.

8-Emery A.E.H., Muller R.F.(1988): Elements of medical genetics 7th edition. Churchill-Livingstone. Edinburgh.
9-Vogel F., Motulsky A.G. (1986): Human genetics. Problems and approaches. 2nd edition. Springer Verlag, Berlín.
10-Fuhrmann W., Vogel F. (1983): Genetic counselling. 3th edition. Heidelberg Science Library 10. Springer. Berlín.
11-Watson J.D. (1976): Molecular biology of the gene. 3th edition. W.A. Benjamin, Inc.; Menlo park, California.
12-Gorlin R.J., Cohen M.M., Levin L.S.(1990): Syndromes of the head and neck. 3th edition. Oxford monographs on medical genetics No.19. Oxford University Press, new York.
13-Baird-Mets M., Maumenne I.H. (1983): The eye and the chromosome. Surv. Ophthalmol 28(1): 20-32.
14-Fraser G.R. (1976): The causes of profound deafness in childhood. The Johns Hopkins University Press. Baltimore.
15-Buyse M.L. (ed), (1990): Birth defects encyclopedia. Center for birth defects information services inc, and Blackwell Scientific publications, Massachusetts.
16-Heckenlively J.R. (1988): Retinitis Pigmentosa. J.B. Lippincott. Philadelphia.
17-Ott J. (1985): Analysis of Human Genetic linkage. The Johns Hopkins University Press. Baltimore.
18-Graham J.M. (1988): Smith,s recognizable patterns of human deformation. W.B. Saunders Company. Philadelphia.

CAPITULO 02

ANATOMIA Y FISIOLOGIA DEL OIDO

Olga Clemencia Arango, Fdga.
Vicente Rodríguez M., MD.

I. ANATOMIA DEL OIDO

El oído es el órgano sensitivo terminal encargado de recibir el sonido. Este constituye uno de los tres factores que requiere el proceso de la audición, el cual en un inicio involucra otros dos elementos: una fuente sonora y un medio de transmisión de las ondas. Anatómicamente, el oído puede dividirse en 3 partes:
Oído externo, oído medio y oído interno.

1- OIDO EXTERNO:

El OIDO EXTERNO está formado por el **pabellón auricular**, estructura fibrocartilaginosa en la que se observan repliegues. Uno de ellos, el helix, está encargado de delimitarlo, finalizando en su parte inferior en otro repliegue de piel llamado lóbulo de la oreja. El otro pliegue, el antihelix, está localizado delante del anterior y forma en su parte superior una pequeña depresión denominada fosita triangular. Estas y otras estructuras como el trago (saliente ubicada por encima del lóbulo), el antitrago (situado por delante de este), la escotadura del helix (pequeña depresión en la parte superior del trago) y los ligamentos del pabellón (2 extrínsecos y cuatro intrínsecos) dan la morfología característica a la oreja.

Otra parte de esta porción del oído es **el conducto auditivo externo,** tubo estrecho de aproximadamente 18-26 mm de longitud que se extiende hacia el interior, y que se encuentra formado por una porción interna ósea que pertenece al hueso temporal y una porción externa cartilaginosa. Este conducto está protegido por cilias y glándulas productoras de cerumen, que evitan la penetración de partículas, y algunas células que inhiben o contrarrestan la acción de bacterias, factores que pueden ocasionar lesiones a la membrana timpánica o al conducto mismo.

La membrana timpanica es una delicada membrana fibrosa que cierra herméticamente el canal auditivo, separando el oído externo del oído medio. Esta

membrana circular, cóncava, de color gris perla y de aproximadamente 10 mms de diámetro, tiene una depresión en el centro llamada ombligo que corresponde al mango del martillo. A la escama del hueso temporal se inserta directamente una porción superior denominada pars flácida, separada del resto de la membrana, pars tensa, por los ligamentos timpanomaleolares que van desde la apófisis externa del martillo a los extremos del surco timpánico [Figura 2.1]. En la porción flácida se localiza una depresión llamada Bolsillo de Prusak y en la Pars tensa está el relieve del Mango del martillo. Al observar la cara externa de la membrana, cuadrante antero inferior, se encuentra una zona triangular de aspecto brillante llamada cono luminoso.

2- EL OIDO MEDIO:

Adherido a la membrana timpánica se encuentra el martillo y el músculo tensor del tímpano. El martillo es el primer huesecillo que forma **la cadena oscicular**, constituida también por el yunque y el estribo. Este último encaja por su base en la ventana oyal gracias al ligamento anular que lo fija, sin obstaculizar su acción vibratoria. Así, los tres huesecillos poseen varios ligamentos muy delgados que sirven para adherirlos a las paredes de **la caja timpánica**, cavidad llena de aire que se abre a las celdas aéreas mastoideas y a la **Trompa de Eustaquio**. Esta última pone en comunicación el oído medio con la faringe y se encarga no solo de cumplir una función evacuativa sino también una función neumática que permite equilibrar la presión interna con la externa, con el fin de que el tímpano mantenga su posición original.

Otra abertura situada entre el límite del oído medio y el interno es la ventana redonda (ubicada debajo de la oval), la cual proporciona una conexión entre ellos. Esta ventana esta recubierta por una membrana flexible, altamente elástica que vibra cuando el estribo se mueve.

3- EL OIDO INTERNO:

El oído interno está contenido dentro de la pirámide petrosa del hueso temporal. A su vez, el hueso temporal está formado por la unión de cuatro huesos a saber: hueso timpanal o anillo timpanal, que conforma la porción ósea del conducto auditivo externo y parte del oído medio; escama del temporal que conforma parte de la bóveda craneana; apófisis mastoides que se desarrolla normalmente con amplia neumatización y que se comunica con el oído medio a través del aditus ad antrum y por último, la pirámide petrosa ya mencionada [Fig. 2.1].

FIGURA 2.2 - Anatomía del oído.

El laberinto óseo del oído interno, alberga los órganos de la audición y del equilibrio. Esta formado por varias partes: *El vestíbulo,* que alberga al utrículo y al

sáculo, *la cóclea* con su Organo de Corti, tres *conductos semicirculares* y los *acueductos coclear y vestibular*.

El vestíbulo es una cavidad irregular, ovoide, de aproximadamente 4mm de diámetro. Se localiza medial a la cavidad timpánica, con la cual se comunica por la ventana oval, sellada por la platina del estribo y su ligamento y por la ventana redonda sellada por la membrana timpánica secundaria [Figura 2.1]. Los tres canales semicirculares emergen de recesos en la pared del vestíbulo y regresan a él, cada uno formando dos tercios de un círculo. La ampolla de los canales semicirculares superior y lateral están localizadas en la porción anterosuperior del vestíbulo; el canal superior se dirige hacia el cráneo, medial y posteriormente, y se une a la parte que regresa del canal posterior, formando la cruz común, que entra en la parte posterior del vestíbulo. El curso del canal lateral es en un plano postero-inferior, que retorna a la parte posterior del vestíbulo; este conducto está en íntima relación con la porción timpánica del conducto de Falopio, del nervio facial.

El vestíbulo forma un receso llamado receso coclear, localizado en la parte postero-inferior de la pared medial del mismo. Este receso coclear contiene la espira basal del conducto coclear. Antero-inferior al vestíbulo se encuentra la coclea ósea, la cual hace dos y tres cuartos de vuelta alrededor de su eje central llamado modiolo, a través del cual penetran los vasos cocleares y pasa la división coclear del octavo par hacia la cóclea.

El Organo de Corti. Los receptores sensoriales de la audición y las estructuras de soporte, están localizadas en la membrana basilar. Una sección transversa de la cóclea, muestra adecuadamente todas las estructuras [Fig 2.1]. La membrana basilar tiene una longitud espiral de 32 mm aproximadamente. Su grosor varía de 80um en la base, a 500um hacia el apex. En este corte son evidentes el túnel de Corti, la membrana basilar, las células de soporte, una hilera interna de células ciliadas y tres hileras externas de células ciliadas, la membrana tectoria en contacto con las cilias, la membrana de Reissner, (que separa la escala vestibular de la escala media o ducto coclear), la estría vascular y el ligamento espiral en la pared externa y la lámina espiral hacia la parte media de la coclea.

**** Inervación:***

Debajo de cada célula ciliada se han observado dos clases de terminaciones nerviosas a través de microscopio electrónico. Las terminaciones primarias son agranulares y son terminaciones dendríticas de las fibras aferentes del octavo par. Estas se extienden como fibras no mielinizadas a través del túnel de Corti y entran a la lámina ósea espiral. En este punto adquieren vaina de mielina y proceden a través del canal de Rosenthal a penetrar al modíolo para formar junto con las demás fibras, el cuerpo principal de la porción aferente del octavo par, destinadas a llegar a los núcleos auditivos del tallo cerebral. Las otras fibras de terminaciones granulares son fibras

eferentes originadas en el tallo cerebral en el núcleo olivo coclear de Rasmussen. La función de estas fibras es inhibitoria.

**** Irrigación:***

De la arteria basilar sale la arteria cerebelosa ánteroinferior y de ella la arteria auditiva interna, que a su vez se divide en dos ramas terminales, la arteria vestibular y la arteria coclear.

En la Coclea la irrigación de las estructuras del Organo de Corti proviene de los vasos que se encuentran en la estría vascular, microcirculación final de la arteria coclear. Esta penetra a través del modíolo junto con las fibras del octavo par. Las arteriolas se dividen a nivel de la lámina espiral en un grupo de vasos que se colocan por debajo de la membrana basilar. Otro grupo de arteriolas viaja entre el periostio de la pared de la escala vestibular, en la región del ligamento espiral.

En este punto las arteriolas se dividen en tres redes capilares a lo largo de la pared lateral del laberinto periótico. El primer grupo de capilares irriga la región del ligamento espiral, inmediatamente por encima de la inserción de la membrana de Reissner. El segundo grupo forma el lecho vascular altamente anastomosado de la estría vascular y, el tercer grupo de capilares irriga la eminencia espiral.

Todos estos grupos de capilares se conectan con el sistema de venulas capilares de la escala timpánica. Luego forman entre las venulas apicales y básales, la vena modiolar en la espira basal de la coclea, la cual desemboca en la vena del acueducto coclear.

II. EQUILIBRIO, FISIOLOGIA DE LA AUDICION Y ALGUNAS ANOTACIONES PSICOFISICAS

Como se mencionó en algunos apartes anteriores, la comprensión de las consideraciones básicas anatómicas del oído interno es básica en el análisis de la fisiología de la audición. En resumen, el oído interno consta de un laberinto óseo y uno membranoso, este último contenido en el anterior. Ambos están separados por un líquido incoloro llamado PERILINFA. Los laberintos están formados por los canales semicirculares, el vestíbulo y la coclea o caracol.

Los canales semicirculares son tres estructuras llenas de líquido que contienen en su interior terminaciones nerviosas capaces de detectar cualquier perturbación en el estado de reposo del líquido, permitiendo mantener un control constante sobre la posición del cuerpo. Estos tres canales constituyen el órgano terminal del equilibrio.

A diferencia de la audición, el mecanismo vestibular no es activado por estímulos externos sino por movimientos del propio cuerpo, particularidad que lo cataloga como un mecanismo perteneciente a los sentidos propioceptivos. Al vestíbulo membranoso pertenecen dos vesículas que permanecen flotando en endolinfa llamadas sáculo y utrículo. Estas dos estructuras con ayuda de los conductos semicirculares informan sobre los movimientos de la cabeza y su orientación en el espacio.

De las terminaciones básales de las células ciliadas del órgano de Corti, salen millones de fibras nerviosas que se unen y forman el nervio auditivo. Así, cuando el impulso nervioso abandona la cóclea, pasa al núcleo coclear donde hace su primera conexión con el Sistema Nervioso Central y donde además existe una representación ordenada de cada sonido recogido en la coclea. De allí va a los núcleos olivares superiores y al tubérculo cuadrigémino, pasa al cuerpo geniculado medial (localizado en el tálamo), en el cual se establece la última conexión que llevará la información al área temporal de la corteza cerebral, donde la percepción del sonido se hace consciente.

Fisiológicamente, el proceso de la audición puede dividirse en dos partes: Una mecánica y otra nerviosa.

En la transmisión mecánica del impulso sonoro, la primera estructura en participar es el pabellón auricular. Este, a pesar de su insuficiente movilidad y capacidad para dirigir los sonidos hacia el conducto auditivo externo, interviene en la captación de las vibraciones del aire, aumentando la audición en una mínima proporción. Una vez el sonido pasa al conducto auditivo externo, encargado de servir como resonador acústico (tonalidad propia de 1.000 Hz), especialmente de la zona tonal media, las ondas sonoras ponen a vibrar la membrana timpánica, la cual se comporta en forma diferente según las frecuencias (agudas o graves) que choquen contra ella. Así, ésta responde desplazándose, vibrando como una lámina o vibrando por segmentos separados cuando las frecuencias son muy agudas. La cadena oscicular recoge las vibraciones proyectadas en el tímpano y las conduce hasta el oído interno, especificamente hasta la ventana oval.

En este trayecto hay dos mecanismos que contrarrestan la pérdida de un 99% de energía acústica producida por la reflexión del sonido al pasar de un medio aéreo a un medio líquido (oído interno).

El primero de ellos, es la relación de superficies: La superficie de la membrana timpánica es 17 veces mayor que la de la ventana oval, lo que facilita el refuerzo de la energía acústica al proyectarse en una superficie menor. El segundo mecanismo es el sistema de palancas, formado por la cadena oscicular, que actúa como una palanca de primera clase aumentando la energía en 1.3. La acción de estos dos mecanismos aumenta 22.1 veces la energía acústica, lo cual equivale a 26 dB en el área del lenguaje asegurando que el sonido se transmita en casi su totalidad hasta el oído interno.

Así mismo, el mecanismo de los músculos de la cadena oscicular también intervienen en la protección del oído a grandes intensidades (volumen) de sonido. Este proceso se lleva a cabo mediante la acción simultánea de los músculos del martillo y del yunque, que son antagónicos y que constituyen una unidad defensiva (especialmente ante ruidos graves), poniendo rígida la cadena y evitando el desplazamiento del estribo. El primer músculo ocasiona la tensión del tímpano y el hundimiento de la platina (parte terminal del estribo) aumentando la presión, mientras que el segundo hace salir la platina de la ventana oval, disminuyendo la presión del oído interno.

Una vez el sonido ha sido recogido, transportado y modificado por el sistema tímpano-oscicular y se ha concentrado sobre la platina (la cual se desplaza introduciendose y saliéndose de la ventana oval), los líquidos del oído interno se deforman y comienza la transformación de la energía mecánica en energía electroquímica que se transmite al cerebro a través de la vía auditiva. Ahora bien, en las ventanas oval y redonda, existe la posibilidad de que al ser presionada una, la otra se descomprima, facilitando el movimiento de los líquidos perilinfáticos y la estimulación adecuada del órgano de Corti. De ahí que los mecanismos de las ventanas jueguen un papel fundamental en el proceso de la audición.

El desplazamiento del órgano de Corti por la acción de los líquidos endolaberinticos, ocasiona el contacto de los cilios de las células con la membrana tectoria, lo que los deforma y conduce a un proceso electroquímico, cuya resultante es la aparición de una corriente nerviosa que se transmite a través del VIII par, hasta la corteza temporal. Cabe destacar que la onda que se transmite a través de la perilinfa, estimula la membrana basilar en la base del caracol si la frecuencia es aguda, y cerca al helicotrema si esta es grave. Este espectro de audición, en el humano se encuentra entre las frecuencias de 20 y 20.000 Hz aproximadamente, siendo más sensible a los tonos que se localizan alrededor de los 3.000 Hz.

Una vez el impulso nervioso ha sido generado en las células ciliadas del órgano de Corti, sigue una trayectoria que lo dirige hacia los centros corticales por una vía sensorial aferente, siendo además regulado por tres sistemas no sensoriales de acción centrífuga eferente: La vía eferente de Rasmussen, la vía reticulada y la vía del Sistema Nervioso Autónomo.

La VIA AFERENTE se comporta así:

De las terminaciones básales de las células ciliadas salen millones de fibras nerviosas que se agrupan y forman el tronco del nervio auditivo. Este, al salir por el Conducto auditivo interno, cruza el ángulo pontocerebeloso, penetra en la zona bulboprotuberancial y se divide en dos troncos. Uno de ellos va hacia el núcleo anterior o ventral y el otro hacia el núcleo posterior o dorsal. Simultáneamente se efectúa una división de estas fibras, una de las cuales sube hacia los centros corticales del lado por el que ha penetrado en el tronco cerebral, pasando hacia los tubérculos cuadrigéminos posteriores y por el cuerpo geniculado del tálamo. Las otras fibras atraviesan el cuerpo

trapezoide (formación bulbar) y van hacia las áreas corticales del lado opuesto, siguiendo el recorrido anterior pero en el lado contrario. De esta forma, cuando se produce un estímulo sensorial auditivo, hay dos áreas auditivas primarias localizadas en el fondo de la cisura de Silvio y en el lóbulo de la ínsula, que se excitan simultáneamente.

La VIA EFERENTE DE RASMUSSEN, es el trayecto que recorre un haz nervioso, desde la corteza hasta la base de las células ciliadas de la coclea; pasando por los núcleos bulboprotuberanciales del mismo lado y por debajo del piso del cuarto ventrículo, para llegar a la base de las células ciliadas del lado opuesto.

La VIA RETICULADA, esta formada por un conjunto de fibras y elementos celulares dispersos en el tronco cerebral, cuya función en el proceso de audición es fundamental ya que ésta se encarga de facilitar o inhibir el mecanismo de conducción de las aferencias sensoriales según sea el carácter del estímulo.

La VIA DEL SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO es vehiculizada por las anteriores y así, las fibras nerviosas provenientes de los sistemas simpático y parasimpático entran en relación con la vía auditiva estableciendo una sinergía de acción que va desde la corteza hacia el órgano de Corti. Esto explica algunas sorderas súbitas, de las cuales el responsable es el Sistema Simpático.

Otro aspecto a tener en cuenta es el siguiente:

La trayectoria que siguen las ondas sonoras desde el oído externo hasta la corteza temporal, es la vía acústica común, empleada por el hombre para decodificar no solo los "sonidos" del lenguaje sino también tonos puros y ruidos que le permiten comunicarse con los demás seres humanos y con su medio ambiente. Esta vía, generalmente se designa con el nombre de vía aérea. Sin embargo, existe otro trayecto de gran importancia en la audiología, denominado vía ósea. Gracias a los estudios de vón Bekesy, se ha comprobado que el cráneo vibra de forma diferente según sea la frecuencia del estímulo sonoro, igual que lo hace la membrana timpánica. Si la frecuencia es grave (menor de 800 Hz), este vibra como una lámina (de manera indeformable) y la cadena oscicular sigue su movimiento, provocando que el estribo se quede fijo mientras el cráneo se desplaza (efecto contrario en la conducción aérea). Esta conducción es la llamada "ósea inercial".

Ahora bien, si la frecuencia está entre 800 y 1600 Hz, la elasticidad del cerebro entra en juego y si se encuentra por encima de 1600 Hz, este vibra por secciones, produciendo compresiones y dilataciones de las estructuras craneanas, lo que da lugar a la conducción ósea "por compresión". Esta se lleva a cabo gracias a la relación de elasticidad que existe entre la ventana redonda (altamente sensible) y la oval, lo que permite la estimulación de la membrana basilar por el abombamiento hacia afuera, de amplitud desigual de estas dos ventanas, que es lo que finalmente desencadena el proceso electroquímico y la conducción del impulso nervioso hasta el cerebro.

Audiológicamente, el estado de la vía ósea permite determinar el tipo de hipoacusia presentada por un individuo, siendo de valor incalculable su aporte en el establecimiento del diagnóstico.

III. EL DIAGNOSTICO DE LA SORDERA Y SU CORRELACION CON ALGUNAS PRUEBAS AUDIOLOGICAS

El oído, es responsable de mantener al individuo continuamente en contacto con su entorno. De acuerdo con esto y con la eficacia del oído para desempeñar esta y las demás funciones ya mencionadas, la experiencia sensorial adquirida por cada persona será distinta. Así, las repercusiones en las posibilidades auditivas de un individuo que presenta una disminución en su capacidad perceptiva de estímulos sonoros, está determinada en gran parte por el tipo de hipoacusia que presente.

En general pueden diferenciarse dos tipos: Hipoacusia conductiva e hipoacusia neurosensorial.

**La hipoacusia conductiva* se refiere a una pérdida auditiva causada por una alteración en el funcionamiento del oído medio o por un trastorno localizado en el oído externo.

**La Hipoacusia neurosensorial o perceptiva,* es el término empleado para designar cualquier disminución de la audición, causada por una enfermedad, trauma o malformación que altere al oído interno o a la vía auditiva o su funcionamiento. Es importante anotar que algunos autores prefieren designar las pérdidas auditivas causadas por alteraciones en el oído interno, como hipoacusia neurosensorial y, como hipoacusias centrales, a los trastornos auditivos ocurridos por una alteración en la vía auditiva; es decir, en algún lugar del recorrido del impulso nervioso desde que sale del oído interno hasta que llega a la corteza cerebral.

**Hipoacusia mixta,* es llamada la pérdida auditiva en la que se compromete tanto el sistema mecánico de transmisión del sonido, como el oído interno o la vía auditiva.

PRUEBAS DIAGNOSTICAS, ALTERACIONES Y CORRELACION CON EXAMENES:

Dentro de los métodos diagnósticos de una hipoacusia, existen gran cantidad de pruebas formales e informales, objetivas y subjetivas, que conducen a la determinación del trastorno auditivo presentado por el individuo. Este proceso de conocimiento sigue algunos pasos que se inician con la anamnesis y que finalmente deben llevar al

esclarecimiento del problema. Algunas de estas pruebas son: AUDIOMETRIA, LOGOAUDIOMETRIA, IMPEDANCIOMETRIA, SISI y TDT.

Ahora, utilizando nuevamente la división anatómica del oído, se enumerarán algunas alteraciones o anomalías en la transmisión del sonido, correlacionándolas con los resultados que podrían arrojar los exámenes diagnósticos más comúnmente empleados en nuestro medio.

A)- A nivel del OIDO EXTERNO:

Pueden presentarse malformaciones del pabellón auricular y del conducto auditivo externo que van desde su total desaparición (agenesias, como las observadas en pacientes con síndromes genéticos como el de Treacher Collins), hasta pequeños estrechamientos (atresias) que pueden o no tener repercusiones sobre el nivel de audición del individuo, dependiendo del área comprometida y/o de la zona ocluida.

Estas malformaciones producen una detención en la propagación de la onda sonora hacia el tímpano, ocasionando hipoacusias conductivas. Otras causas de estas alteraciones son los tapones de cerumen y los cuerpos extraños introducidos en el Conducto Auditivo Externo.

El audiograma de la figura 2.2, ilustra una hipoacusia conductiva en la que puede observarse la diferencia de 10 o más decibeles entre la vía aérea y la vía ósea de un mismo oído. En la logoaudiometría nótese que la curva de audición normal y la de la hipoacusia Conductiva son iguales, pero la que ilustra el trastorno está un poco desplazada hacia la derecha.

B- A nivel del OIDO MEDIO:

Son varias las lesiones que pueden desencadenar una hipoacusia conductiva. Entre ellas están:

- *Una miringoesclerosis,* en la cual la membrana timpánica pierde elasticidad por el aumento de espesor y masa, producido por el depósito de sales de calcio, consecuencia de una cicatrización defectuosa.

FIGURA 2.2- HIPOACUSIA CONDUCTIVA
(a) Audiometría. (b) Logoaudiometría. (c) Timpanograma.

- *Una perforación timpánica* producida por supuración excesiva, por la introducción de objetos que lesionen la membrana, etc.

- *Una Otitis media,* proceso en el que por una inflamación primitiva o consecutiva a diversos estados infecciosos locales o generales, se produce un depósito de secreciones purulentas o un engrosamiento de la mucosa que recubre la cavidad timpánica. En la figura 2.3 se muestra también un ejemplo de un timpanograma que podría resultar de un trastorno así.

- *Tumores benignos* como el colesteatoma, dislocación de la cadena de huesecillos (ocasionada por traumatismos entre otros), ototubaritis y otoesclerosis (en la cual hay una fijación de la platina a la ventana oval).

C- A nivel del OIDO INTERNO Y VIA AUDITIVA:

A este nivel pueden ocurrir varias alteraciones, cuya consecuencia puede ser una **hipoacusia neurosensorial** tanto coclear como retrococlear, donde se refleja la imposibilidad del estímulo sonoro de ser procesado hasta lograr hacerse consciente.

(Figura 2.4,a.) Si bien, más del 50% de las causas de estas hipoacusias son desconocidas, se sabe que estas estructuras pueden afectarse desde el desarrollo embrionario.
*Así, el oído interno puede lesionarse en hijos de madres que hayan contraido rubéola entre la 7 y 10 semana de embarazo, afectando específicamente las células ciliadas y la membrana tectoria del órgano de Corti.
*La incompatibilidad de Rh (eritoblastosis fetal), donde se produce anemia hemolítica con gran ictericia, puede lesionar el oído interno y las vías nerviosas.
*Las otitis agudas necrosante del sarampión, gripas, etc, pueden propagarse al interior del laberinto y destruirlo.
*Además, la parotiditis, paludismo, brucelosis, sífilis congénita, meningitis cerebroespinal, Herpes Zoster, traumatismos obstétricos y algunos fármacos ototóxicos como la gentamicina o la kanamicina, pueden afectar el oído interno y/o la vía auditiva, produciendo lesiones irreversibles.
*La hipoxia perinatal en niños prematuros o en partos dificiles, también es una causa de hipoacusia neurosensorial.

La logoaudiometría de una lesión de este tipo, varía en sus características según la estructura afectada. Si la lesión esta ubicada en el oído interno, la curva podría ser como la que se muestra en la Figura 2.3- b. Nótese que en esta gráfica se describe una curva en "campana", lo que indica la presencia de reclutamiento; esto hace que al aumentar la intensidad, el porcentaje de discriminación disminuya. En consecuencia, el paciente no podrá alcanzar un 100% de captación y discriminación del lenguaje. Esta curva en campana es típica de una *lesión coclear.* Si la lesión está en la vía auditiva, se describiría una curva en meseta (Figura 2.3-b), indicando que el paciente presenta una hipoacusia neurosensorial *retrococlear* y por ello, fatiga perestimulatoria; lo cual señala que, a pesar de aumentar la intensidad, el porcentaje de discriminación llega hasta un determinado punto y después no varia.

FIGURA 2.3 (a) Audiometría Hipoacusia neurosensorial.

FIGURA 2.3 (b) Logoaudiometría en campana y en meseta.

REFERENCIAS

1.-Paparella and Shumrick. Basic Sciences and Related Disciplines. OTOLARYNGOLOGY: 3-61, 1980.

2-Fraser GR.(1976): The causes of profound deafness in childhood. The Johns Hopkins University Press, Baltimore.

3-Schein J.D. (1980): Childhood hearing loss: Epidemiology and implications. En: Genetic and environmental hearing loss: Syndromic and Non syndromic. Birth Defects Orig. Art. Ser. Vol XVI, 7: 3-7.

4-Nance W.E. (1980): Nonsyndromic Deafness. En: Genetic and environmental hearing loss: Syndromic and Non syndromic. Birth Defects Orig. Art. Ser. Vol XVI, 7: 35-46.

5-Beighton P. (1990): Hereditary Deafness. En: Emery A.E.H., Rimon D.L. Editores. Principles and practice of medical genetics. Second edition. Churchill Livingstone., pp 733-748. London.

6-Sank D. (1963): Genetic aspects of early total deafness: En, Ranier JD., Altschuler K.,Kallmann (Eds), Family and mental health problem in a deaf population. New York Psychiatric Institute, New York., p 28-91.

7-Rose SP., Conneally PM., Nance WE. (1977): Genetic analysis of childhood deafness. En: Bess FH (ed):"Childhood deafness". New York, Grune & Stratton. pp 19-35.

8-Nance WE. (1980): The genetic analysis of profound prelingual Deafness. En: Morphogenesis and malformations of the ear. Birth Defects Orig Art Ser., Vol XVI, 4: 263-269.

9- Coats, Schenk, Miller. OTOLARYNGOLOGY: 1-140, 1960.

CAPITULO No. 03

ANATOMIA , FISIOPATOLOGIA Y BIOQUIMICA OCULAR

Gustavo Tamayo, MD.
Camilo Jaramillo, MD.

I. ANATOMIA OCULAR

El globo ocular pesa 7.5 grs y tiene un diámetro antero-posterior de 24 mm, el cual junto con sus anexos, forma el órgano de la visión. Basicamente, tiene tres capas y tres cámaras. [Fig 3.2]

CAPAS: La externa formada por la cornea y la esclera. La media compuesta por el iris, cuerpo ciliar y la coroides. La tercera o interna, formada por la retina.
CAMARAS: La anterior, donde se halla el ángulo camerular para el drenaje del humor acuoso. La posterior, donde se encuentran los procesos ciliares productores del humor acuoso; y la cavidad vítrea, ocupada por el vítreo, el cual es una sustancia gelatinosa en contacto con la retina.
Los *ANEXOS OCULARES* por su relación con el globo ocular, garantizan su protección. Ellos son: El párpado superior e inferior, las cejas y las pestañas. Las Glándulas Lacrimales, principal y accesorias, son las encargadas de lubricar el ojo y mantener su humedad para facilitar el movimiento. La Orbita, por su parte, es el espacio que contiene los músculos extraoculares, la cápsula de Tenon, vasos sanguíneos, nervios, tejido graso y tejido conjuntivo.

*CAPAS OCULARES:

A. CAPA EXTERNA: Constituida por la Cornea y la Esclera.

1. CORNEA:

Forma el sexto anterior del globo. Se une con la esclera en una zona de transición más gruesa, el limbo. En el adulto tiene un diámetro aproximado de 11.5 mm,

es ligeramente elíptica y adelgazada en su centro. La cornea es un tejido avascular transparente, conformado histológicamente por 5 capas a saber:

-*Epitelio:* Es un epitelio escamoso estratificado no queratinizado con 6 capas celulares.
-*Membrana de Bowman:* Es una capa uniformemente gruesa, acelular de fibras colágenas que sirve de membrana basal al epitelio.
-*Estroma*: Constituye el 90% del espesor corneano, es una estructura lamelar colágena, entre las cuales se interponen los queratinocitos y la sustancia propia.
-*Membrana de Descement:* Ubicada en la parte posterior de la cornea, es una verdadera membrana basal formada por las células endoteliales.
-*Endotelio:* Es una capa única de células poligonales sobre la cara interna de la membrana de Descement y tiene su origen embriológico en la cresta neural.

2. ESCLERA: Conformada por tres capas:

-*Epiesclera:* o capa más anterior donde se encuentran vasos sanguíneos y se insertan los músculos extraoculares.

-*Estroma:* Conformado por bandas colágenas orientadas al azar y carentes de vasos sanguíneos, contiene algunas fibras elásticas. La disposición desordenada y no paralela de sus fibras junto con su alto contenido de agua, hacen de la esclera una estructura opaca a diferencia de la cornea.
-*Lámina Fusca:* Capa más interna de tejido colágeno laxo, rico en melanocitos.

B. CAPA MEDIA.

Capa media del globo ocular.
1-Iris
2-Cuerpo ciliar
3-Coroides

La capa media del globo ocular se conoce como tejido Uveal, rico en vascularización. Se divide en tres partes; iris, cuerpo ciliar y coroides.

1. IRIS:

Está situado frente al cristalino y separa el segmento anterior del globo en cámara anterior y posterior. Forma un diafragma que permite la entrada de la luz al interior ocular, la pupila. Histológicamente consta de cuatro capas: Anterior, Estroma, Músculo dilatador y Epitelio.

2. CUERPO CILIAR:

Parte media del tejido Uveal que se continua por detrás del iris a nivel de la base; mide 6 mm de ancho y termina en la coroides a nivel de la ora serrata. Formado por

dos partes: La Corona Ciliar, que contiene los procesos ciliares productores del humor acuoso y el Músculo Ciliar o pars plana. Histológicamente se observan siete capas celulares, conformadas por células pigmentadas, vasos sanguíneos, membranas básales y músculo ciliar.

3. COROIDES:

Constituye la parte posterior de la capa media o uveal del ojo. Es el principal tejido vascular y recibe su aporte de la circulación ciliar. Se extiende desde la ora serrata hasta el nervio óptico. Se fija a la esclera por medio de bandas fibrosas y contiene múltiples vasos sanguíneos y nervios que entran al ojo a través de la esclera. Histológicamente tiene cuatro capas: Lámina Fosca, Estroma, Coriocapilaris y Membrana de Bruch.

C. CAPA INTERNA: La Retina.

La retina constituye la capa más interna del globo ocular. Es una capa ocular compleja que se extiende anteriormente desde la ora serrata hasta el nervio óptico en el polo posterior. En ella se distingue una zona central o región macular de 6 mm2, donde la estructura anatómica retiniana se modifica para lograr máxima visión.

La zona más central o Mácula Lútea, comprende la fóvea y foveóla, una zona avascular que solo contiene fotorreceptores (conos), la capa nuclear interna y de células ganglionares que se han desplazado a la periferia foveal. El Sistema Vascular de la retina está conformado por canales arteriales y venosos que irrigan los 4 cuadrantes de la retina.

Las capas internas de la retina hasta la nuclear interna, derivan su nutrición del sistema arterial retiniano que proviene de la Central de la retina, rama de la Arteria Oftálmica. Por su parte, las capas externas de la retina la derivan de la Coriocapilaris de la Coroides. La zona avascular de la retina se nutre igualmente de la coriocapilaris. Histológicamente se diferencian 10 capas celulares en la retina; de afuera hacia dentro ellas son: (Figura 3.3).

1. Epitelio Pigmentario de la Retina (EPR):

Es una capa celular única de células Hexagonales, Pigmentadas, fuertemente unidas a la membrana de Bruch y que se interdigitan con los Fotorreceptores.

2. Capa de Conos y Bastones:

Es la capa más externa de la retina sensorial; las nueve capas restantes conforman una capa celular compleja, transparente, que se une laxamente al EPR. Los fotorreceptores (Conos y Bastones), constan de un segmento externo en contacto con el EPR.

3. Membrana Limitante Externa:

No es una verdadera membrana, resulta de la unión de las células de Muller a nivel del segmento externo de los fotorreceptores; conocida como zónula adherente.

4. Capa Nuclear Externa:

Son ocho a nueve capas celulares donde se encuentran los segmentos internos de los fotorreceptores y sus núcleos celulares; las dentritas de los conos son pedunculadas

y las de los bastones son esferoladas.

5. Capa Plexiforme Externa:

Resulta de la unión sináptica entre los fotorreceptores y las células bipolares y horizontales. A nivel foveal estas fibras toman una disposición radiada y se conoce como capa de Henle.

6. Capa Nuclear Interna:

Se trata de una capa compacta conformada por tres tipos de células: Células bipolares, horizontales y amacrinas.

7. Capa plexiforme Interna:

Formada por las sinápsis entre las células bipolares, amacrinas y ganglionares.

8. Capa de Células Ganglionares:

Es una capa de células de núcleo prominente, separadas una de otra por los procesos de las células de Muller. El mayor número de células ganglionares se encuentra a nivel macular y sus dendritas hacen sinápsis en la capa plexiforme interna, mientras que sus largos axónes se ubican en la capa de fibras nerviosas.

9. Capa de Fibras Nerviosas:

Compuesta por los axónes de las células ganglionares; conforma el nervio óptico que se dirige al cerebro.

10. Membrana Limitante Interna:

Es la lámina basal de las células de Muller, constituida por la unión estrecha de sus extremos planos más internos. Se observa muy adelgazada o ausente en la foveóla.

*** CAMARAS DEL GLOBO OCULAR**

Son: Cámara anterior, Cámara posterior y Cavidad vítrea.

A. Cámara Anterior:

Limitada por delante por la cara posterior de la cornea y por detrás por la cara anterior del iris y cristalino. En el ángulo de la cámara anterior se localiza el sistema de drenaje del humor acuoso, el cual se lleva a cabo por el canal de Schlemm ubicado por detrás del vértice del ángulo donde se observa un tejido permeable llamado trabéculo. Tanto el trabéculo como el canal de Schelmm forman un anillo, paralelo al limbo corneo-escleral.

B. Cámara Posterior:

Limitada hacia delante y afuera por la cara posterior del iris y el cuerpo ciliar, y hacia atrás por el cristalino y la membrana limitante del vitreo (hialoídes anterior). En la cámara posterior se encuentra la zónula del cristalino y los procesos ciliares, en un número de 70 a 80 que producen el humor acuoso. Entre la cámara posterior y la cavidad vítrea, se encuentra el cristalino.

El CRISTALINO, es una inclusión del ectodermo superficial. Se trata de una estructura lenticular cuyo peso es de 300 mg, avascular y carente de nervios. Por su forma se comporta como una lente biconvexa de 9 a 10 mm de diámetro. Estructuralmente consta de una cápsula anterior y posterior, corteza, núcleo adulto y embrionario. En el ecuador del cristalino se insertan unas fibras zonulares que forman su ligamento suspensorio, el cual mantiene la lente en posición correcta y se ancla en las caras laterales de los procesos ciliares y sus valles.

C. Cavidad Vítrea:

El vítreo es una estructura gelatinosa, transparente, colocado por detrás del cristalino y rodeado por la superficie interna de la retina. Tiene un volumen aproximado de 4ml equivalente al 65% del contenido ocular. Está más condensado en la periferia y se denomina corteza y su superficie se denomina hialoides. Los puntos de anclaje de la hialoides son: anteriormente, a la capsula posterior del cristalino, medialmente a la pars plana y parte anterior de la retina, que es la única más firme conocida como base vítrea y, posteriormente al disco optico. Centralmente, desde la parte media de la cápsula posterior del cristalino hasta el nervio óptico, vítreo es atravesado por el canal de Cloquet, remanente embrionario que resulta de la involución de la arteria hialoidea.

FIGURA 3. 3 - Capas histológicas de la retina. 1) Limitante externa. 2)Basal de Muller. 3)Celulas ganglionares. 4)plexiforme interna. 5)Granulosa interna. 6)Plexiforme externa. 7)Granulosa externa. 8)Limitante externa. 9)Conos y bastones. 10)Epitelio pigmentario. 11)Membrana de Bruch.

* CIRCULACION SANGUINEA DEL GLOBO OCULAR

Proviene de la arteria oftálmica, rama de la carótida interna. Penetra en la órbita por el agujero óptico. Antes de llegar al globo, penetra al nervio óptico donde forma la Arteria Central de la retina que se divide en cuatro ramas, una para cada cuadrante e irriga las capas internas de la retina. Otras ramas son las ciliares posteriores, que nacen como dos troncos que se subdividen en 15-20 ramas, las ciliares cortas, las cuales perforan la esclera alrededor del nervio óptico e irrigan la coroides; dos de estas llevan un corio más largo y anterior, son las ciliares largas posteriores que forman el circulo Arterial del Iris, el que también recibe las ciliares anteriores, ramas de las arterias musculares. Este Círculo Arterial nutre el iris, el cuerpo ciliar y ayuda en la nutrición de la cornea conjuntiva y esclera.

El drenaje venoso, que casi en su totalidad proviene de la coroides se lleva a cabo por las venas vorticosas, ubicadas a nivel del ecuador del globo en número de 1 o 2 por cuadrante. Las venas ciliares anteriores drenan el cuerpo ciliar.

* INERVACION DEL GLOBO OCULAR

-Nervios Motores:
Ayudan al movimiento ocular producido por los seis músculos extraoculares, cuatro rectos y dos oblicuos inervados así: Los músculos recto superior, medio e inferior y oblicuo inferior, por el III par craneano (motor ocular común). El Oblicuo Superior, el IV par craneano (patético) y el Recto lateral, por el VI par (motor ocular externo).

-Nervios sentitivos:
La sensibilidad del globo y su anexos viaja por el V par craneano (Trigémino), a través de la primera rama (Oftálmica), que penetra a la órbita por la fisura orbitaria superior. Este se divide en tres ramas: Nervio Frontal, Lagrimal y el Naso-Ciliar.

-Nervios del Sistema Autónomo:

Son basicamente de dos clases; simpáticos y parasimpáticos.

Nervios Simpáticos: Provienen del ganglio cervical superior, constituyen la raíz simpática del ganglio ciliar, el cual inerva la órbita, el músculo de Muller, los párpados y el músculo dilatador del iris.

Nervios Parasimpáticos: Sus fibras viajan con la raíz motora del IV par y lleva fibras al esfínter del iris con acción irido-constrictora.

*** ANEXOS DEL GLOBO OCULAR**

-PARPADO:

Consta de una capa externa compuesta por la piel, tejido celular subcutáneo y el músculo orbicular de los párpados, inervado por el facial, encargado de cerrar los párpados y el elevador, inervado por el III par, y las pestañas. La capa interna está formada por el tarso que es una lámina cartiliginosa que sirve de esqueleto; las glándulas de Meibomio; el Músculo de Muller, que tiene acción elevadora y esta inervado por el Simpático.

La irrigación del párpado está asegurada por un arco tarsal doble en el párpado superior y uno simple en el inferior. Este sistema vascular anastomótico proviene de las arterias frontal y lagrimal, ramas de la carótida externa y temporal, superior y angular, ramas de la carótida interna. El drenaje venoso se hace por dos vías: Las venas externas desembocan en la temporal superficial y ésta en la yugular externa; y las más internas van por la vena oftálmica y angular, al seno cavernoso. La circulación linfática pertenece a la cadena linfática parotidea y esta llega a los ganglios preauriculares. La porción interna de los párpados drena a los ganglios submaxilares.

-GLANDULAS LACRIMALES:

Constan de dos porciones, una superior orbitaria y otra inferior palpebral. Los conductos de la glándula lacrimal principal, ubicada en el tercio externo y superior de la órbita, desembocan en el ángulo supero-externo del fondo del saco conjuntival.

-CONJUNTIVA:

Es la más interna de las capas palpebrales y la más externa del globo. Junto con sus elementos asociados, la carúncula y el pliegue semilunar, forman un saco protector flexible que cubre la superficie pericorneal de la porción anterior del globo. Está cubierta por epitelio columnar estratificado, no queratinizado, que se hace escamoso a nivel del limbo y borde palpebral. Las células caliciformes productoras de moco se encuentran a este nivel. Se encuentra una fina membrana basal, un estroma compuesto de tejido conectivo fibrovascular, el cual se adelgaza y compacta en el limbo donde se una fuertemente con la cápsula de tenón y la epiesclera.

La conjuntiva y los párpados comparten una red vascular arterial común derivada de ramas de la arteria oftálmica (dorsal de la nariz, frontal, supraorbitaria y la lacrimal); y

de la facial (facial superficial, temporal e imfraorbitaria). La conjuntiva bulbar recibe su irrigación de los ciliares anteriores que se anastomasan en los fondos de saco con el sistema palpebral.

Los linfáticos están ubicados a nivel del estroma y se unen con los palpebrales.
El V par craneano se encarga de dar la inervación sensitiva a toda la conjuntiva.

-VIAS LACRIMALES EXCRETORAS:

Están conformadas por el fondo de saco conjuntival (recolecta la lágrima), el canto interno (la colecciona), los puntos lagrimales superior e inferior localizados en el tercio interno del borde libre del párpado (evacua la lágrima), los canalículos lagrimales uno superior y otro inferior, que suelen terminar en un canal común que desemboca en el saco lagrimal.

El saco lagrimal mide 15 mm de longitud, está fuera de la órbita en una fosita propia "fosa lagrimal" y ayuda a la succión de las lágrimas y recolección; y por último el conducto lácrimo nasal, por el que se vacían las lágrimas a la nasofaringe a nivel del cornete inferior.

-ORBITA Y SU CONTENIDO:

Es una pirámide cuadrangular de cuatro caras bordes, una base y un vértice, la cual esta llena de tejido graso. Dentro de la órbita encontramos el nervio óptico, que lleva un curso sinuoso (en "S"), los cuatro músculos rectos y los oblicuos y además, los sistemas vascular y nervioso ya descritos.

III. FISIOPATOLOGIA Y BIOQUIMICA DEL GLOBO OCULAR

La visión es una función que se puede llevar a cabo gracias a la integridad anatómica, histológica y fisiológica del globo ocular y de la vía nerviosa correspondiente. Como es bien conocido, los impulsos nerviosos son comunicados através de las sinápsis por transmisores químicos. Al considerar las bases metabólicas del órgano de la visión deben tenerse en cuenta no solo el concurso de neurotransmisores, sino también de los metabolitos y proteínas presentes en los receptores de la retina. Es allí, donde se encuentra la mayoría de las alteraciones genéticas que comprometen seriamente la fisiología ocular.

Por lo general, los defectos hereditarios de la retina, son producto de alteraciones en la codificación de algún aminoácido, lo que puede ser suficiente para cambiar la estructura y/o función de una proteína y producir una patología específica. Los recientes avances de los estudios del metabolismo retiniano, han permitido comprender un poco más la fisiopatología de muchas alteraciones genéticas y hereditarias, aunque todavía no está completamente esclarecido. Aún en los casos en que la genética molecular ha logrado determinar la localización exacta del gen responsable de una enfermedad, para fines prácticos de posibilidades terapéuticas,

resulta fundamental la comprensión de los mecanismos bioquímicos y fisiológicos implicados.

FUNCIONAMIENTO VISUAL:

El ojo tiene la capacidad de convertir la energía de la luz proveniente del medio ambiente en potenciales de acción, los cuales son generados en los conos y bastones de la retina. De allí pasan al nervio óptico, para seguir la vía nerviosa hasta la corteza cerebral occipital y de esta manera, permitir la percepción visual.

El rayo de luz es primariamente refractado en la superficie anterior de la cornea y posteriormente en el cristalino. Por lo tanto, cualquier anormalidad en la curvatura de la cornea, alterará inmediatamente dicha refracción, como en el caso del queratocono, por ejemplo. Sin embargo, la cantidad de luz que penetra al ojo es regulada mediante la dilatación o constricción de la pupila, gracias a la acción de las fibras radiales y circulares del iris.

El cristalino por su parte, una lente biconvexa, refracta los rayos incidentes hacia un punto específico en el globo ocular. Dicha lente tiene la capacidad de acomodarse cambiando su curvatura, con el fin de enfocar mejor los objetos. Los ligamentos del cristalino son los que permiten dicha acomodación, pero el cambio de forma se realiza gracias a su conformación maleable y a la elasticidad de su cápsula. Por consiguiente, cualquier alteración de su estructura, afecta su funcionalidad y compromete la visión. Durante el proceso normal de envejecimiento del organismo, se va perdiendo esta capacidad de acomodación, debida principalmente al endurecimiento de la sustancia del cristalino. Generalmente esta situación llega a ser extrema hacia los 60 años de edad, pero en los raros casos de envejecimiento prematuro, se observan cataratas y severo defecto de acomodación del cristalino a edades muy tempranas. En la retina la imagen es recibida en forma invertida, pero esta es proyectada al campo visual del lado opuesto, de manera que dicha imagen puede ser apreciada en la forma correcta.

EL METABOLISMO DE LA ACTIVIDAD VISUAL:

La actividad visual se inicia con el cambio de potencial de acción en la retina, debido al efecto de la luz sobre las células fotoreceptoras, los conos y bastones, las cuales cambian su estructura originando un impulso nervioso. Los conos responden a la luz brillante, permitiendo la visión de color (visión fotópica), mientras que los bastones responden a la luz difusa facilitando la visión en la oscuridad (visión escotópica).

Los bastones son estructuras cilíndricas que constan de: a)Un segmento exterior, el cual está conformado por 1000 discos apilados que se renuevan constantemente y contienen las moléculas fotorreceptoras Opsina y Retineno 1. b)Un cilio de conexión.

c)Un segmento exterior rico en mitocondrias y ribosomas, para la producción de ATP y producción de proteínas. d)Un núcleo y e)Un cuerpo sináptico.

Basicamente, la luz blanquea la rodopsina (pigmento fotosensible de los bastones cuya opsina es llamada también escotopsina), con lo que se ocasiona una ruptura del enlace "retineno-escotopsina", para terminar esta reacción química en la producción final de Retineno y Escotopsina en forma separada. El retineno 1, en realidad es un aldehido de la vitamina A y también es llamado "retinal"; mientras que la vitamina A por ser un alcohol, es llamada "retinol".

La rodopsina o rodoxina, consta de una proteína (opsina) y un grupo prostético (el cromoforo 11-cis-retinal). Este grupo retinal es quien realmente tiene la propiedad de cambiar el color de la rodopsina y de absorber y responder a la luz, especialmente a 500 nm, pues la opsina por si sola no tiene estas propiedades. Ahora bien, el precursor del 11-cis-retinal es la vitamina A, también denominada todo-trans-retinol. El grupo alcohólico de este retinol se oxida a aldehido (por la enzima retinol deshidrogenasa) y a su vez el doble enlace entre c11 y c12 se isomeriza, pasando de la posición trans a la cis (enzima retinal isomeraza) produciéndose entonces el cromoforo 11-cis-retinal.

Pero como es realmente el proceso de visión?.

El fotón tiene la propiedad de isomerizar el grupo 11-cis-retinal hasta todo-trans-retinal, con lo que se altera la geometría de la molécula y la rodopsina pierde su estabilidad, cambiando su conformación. Así pues, la rodopsina se convierte en pre-lumi-rodopsina, pasa a lumi-rodopsina, luego a meta-rodopsina I (roja) y finalmente a meta-rodopsina II (amarilla), eventos que al parecer son suficientes para que la energía fotónica de la luz, al blanquear la rodopsina, genere los impulsos nerviosos.

La membrana plasmática del segmento exterior de los bastones, queda hiperpolarizada a los 10 milisegundos de haber sido iluminada, con lo que disminuye su permeabilidad al sodio. Dicha membrana, en la oscuridad es anormalmente permeable al sodio, ya que mantiene un gradiente de concentración que ocasiona el flujo hacia el interior de los iones sodio, los cuales son expelidos hacia el exterior mediante un sistema de transporte activo.

Por su parte, ha sido ampliamente demostrado que la visión de color esta mediada por tres clases de receptores en la retina: para la absorción de azul, del verde y del rojo. La rodopsina absorbe la luz a 500 nm, mientras que los pigmentos de los conos la absorben a 455, 530 y 625 nms. El 11-cis-retinal es también el cromoforo de los conos, unido a una opsina denominada fotopsina, proteína diferente de la escotopsina presente en los bastones, la cual modifica las propiedades cromoforas del grupo prostético retinal.

Así pues, una deficiencia de Vitamina A o cualquier alteración de su vía metabólica, ocasiona disminución de la capacidad de la visión nocturna y aún el deterioro del segmento exterior de los bastones (14,15). Igualmente, cualquier mutación

en el gen que codifica la formación de un tipo específico de opsina en los conos, ocasiona la ausencia de la molécula fotorreceptora absorbente de un color específico, produciéndose pues una ceguera a éste. Se calcula por ejemplo, que un poco más del 1% de los varones son ciegos al rojo, mientras que el 2% lo son al verde.

Con los recientes avances sobre los procesos metabólicos y con un mejor conocimiento de la interacción de las células foto-receptoras con las del epitelio pigmentario de la retina, se ha arrojado un poco más de luz sobre la patogénesis de las distrofias hereditarias de la retina.

Se sabe con certeza que la membrana de los discos apilados del segmento exterior de las células fotoreceptoras, es renovada permanentemente a lo largo de toda la vida, lo que parece ser un evento definitivo dado que su metabolismo implica la participación de muchas enzimas y proteínas codificadas genéticamente, las cuales pueden ser alteradas como consecuencia de una mutación del gen.

Por otra parte, esa interacción de las células fotoreceptoras con el epitelio pigmentario, es otro proceso importante en la renovación de los discos del segmento exterior, especialmente para la fagocitosis y digestión de los discos gastados o usados que serán degradados mediante lisis celular, en un proceso metabólico en el cual algunas sustancias son excretadas através de la membrana de Bruch, pero otras son remetabolizadas en el interior de cada célula fotorreceptora.

Es bien conocido que aunque en el adulto no se observa división mitótica de las células del epitelio pigmentario, la maduración si es un proceso propio de esta época de la vida. La retina por su parte, al ser separada de su epitelio pigmentario sufre dramáticos cambios que conllevan a la degeneración de las células fotoreceptoras, produciéndose un remplazo casi total por sustancia glial con la consecuente pérdida de su función.

Dentro de las posibles etiopatologías que han sido implicadas en las enfermedades heredo degenerativas de la retina, actualmente se estudian diversas hipótesis:

a) Ausencia o deficiencia de vitamina A.
b) Alteraciones en la lipo-proteína transportadora del retinol (Retinol-binding-protein) tanto a nivel serológico como intraocular.
c)Alteración de la vía metabólica de las células fotoreceptoras o del epitelio pigmentario de la retina. A nivel del transporte trans-membrana de los metabolitos, de los posibles bloqueos que implican el GMP cíclico, degeneración de las membranas de conos y bastones por hipersensibilidad a la exposición a la luz y alteraciones bioquímicas que dañan el proceso normal de fagocitosis y lisis de los discos del segmento exterior de los fotorreceptores.

La complicada serie de eventos bioquímicos que se dan durante la visión, van más allá de una simple utilización del retinol (vitamina A). Investigaciones más recientes

sugieren una importante participación de reacciones oxidativas en la etiopatogenia de ciertos procesos degenerativos de la retina.

Se sabe muy bien que, la luz al incidir sobre la retina produce radicales superóxidos, los cuales por si mismos ya poseen la capacidad de dañar la membrana celular de los fotoreceptores, razón por la cual ya se han postulado los efectos benéficos de los agentes anti-oxidantes como posibilidad terapéutica, utilizándose Acido Ascorbico o vitamina C (11).

Aunque tales observaciones han sido en modelos animales, por lo menos ya comienza a perfilarse una mejor explicación de los procesos fisiopatológicos y metabólicos de estas enfermedades hereditarias oculares.

REFERENCIAS

1. Wald G. (1968): The molecular basis of visual excitation. nature 219:800-807.
2. Langer H (ed). (1973): Biochemistry and physiology of visual pigments. Springer-Verlag.
3.Tomita T.(1970): Electrical activity of vertebrae photoreceptors. Quart. Rev. Biophys. 3:179-22.
4.Wu C.W., Stryer L. (1972): Proximity relationships in rhodopsin. Proc.Nat.Acad.Sci. 69: 11041108.
5.Young R.W. (1976): Visual cells and the concept of renewal. Invest. Ophthalmol 15: 700-725.
6.Flood M.T., Haley J.E.,Gouras P. (1984): Cellular ageing of human retinal epithelium in vivo and in vitro. Dev. Biol. 17: 80-93.
7.Foulds W.S. (1979): The retinal pigment epithelial interface. Br. J. Ophthalmol 63: 71-84.
8. Muller R.J., LaVail M.M. (1976): Inherited retinal dystrophy: Pigmentary defect in pigment epithelium determined by experimental rat chimeras. Science 192: 799-801.
9. Hayes K.C. (1974): Retinal degeneration in Monkeys induced by deficiences of vitamin E or A. Invest Ophthalmol Vis Sci 13: 499-510.
10.Fould W.S. (1979): The retinal-pigment epithelial interface. Br. J. Ophthalmol 63: 71-84.
11.Li Y.Y., Tso M.O.M., Wang H.M., Organisciok D.T. (1985): Amelioration of photic injury in rat retina by Ascorbic Acid: A histopathologic study. Invest Ophthalmol. Vis. Sci. 26: 1589-1598.
12. Hirose S., McAllister C.G., Mittal K.K., Vistica B.P., Shinahara T., Gery I. (1988): A cell line and clones of lymphocytes from a healthy donor, with specificity to S-antigen. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 29(11): 1636-1641.
13. Donoso L., Mwrryman C., Sery T., Sanders R., Urabec T., Fong S.L. (1989): Human interstitial retinoid binding protein. A potent uveitopathogenic agent for the induction of experimental autoimmune uveitis. J. Immunol. 143(1): 79-83.

14. Kemp C.M., Jacobson S.G., Faulkner D.J., Walt R.W. (1988):
Visual function and rhodopsin levels in humans with Vitamin A deficiency. Exp. Eye Res. 46: 185-197.
15. Kemp C.M., Jacobson S.G., Borruat X., Chaitin M.H. (1989):
Rhodopsin levels and retinal function in cats during recovery from vitamin A deficiency. Exp. Eye res. 49: 49-65.
16. Jacobson S.G., Parel JM., Knighton R.W. (1986): Hereditary retinal degeneration:
Advances in methods of testing visual function. En: Smith J.L.(ed): Neuro-ophthalmology Now. New York. Field Rich & associates, pp 93-108.
17. Jacobson S.G., Kemp C.M.,Narfstrom K., Nilsson S.E. (1989):
Rhodopsin levels and rod-mediated function in Abyssinian cats with hereditary retinal degeneration. Exp. Eye Res. 49: 843- 852.
18. Frisz Hollwich. (1978).: Oftálmologia. Salvat Editores, Barcelona, España.

CAPITULO 04

GENETICA DE LAS SORDERAS

Martalucia Tamayo F., MD.,MSc

I. INTRODUCCION

La sordera es la causa mas importante de desordenes de la comunicación en la niñez y representa un muy serio obstáculo al desarrollo psicológico y social normal. Obviamente, es esa falta del estímulo auditivo lo que inhibe el proceso de aprendizaje y adquisición del lenguaje, el cual se verá afectado en mayor o menor medida, dependiendo del grado de pérdida auditiva, de la etiología, de la edad del inicio del problema, del gen implicado y de la presencia o ausencia de otras alteraciones sistémicas. Así pues, no es lo mismo una sordera profunda que una leve hipoacusia, o una pérdida auditiva aislada que una alteración multisistémica más compleja. El término "sordera", comúnmente engloba cualquier pérdida en la capacidad auditiva de un individuo, y se refiere a alteraciones que van desde una mínima hipoacusia hasta la pérdida total de la audición.

Por otra parte, las estadísticas y datos epidemiológicos sobre las limitaciones auditivas son impresionantes. En 1971 ya se sabía que en los Estados Unidos cada año nacen entre 2000 y 4000 niños profundamente sordos (1,2). Otros estudios muestran que en ese país, cerca del 10% de los adultos y el 5% de los niños en edad escolar, tienen alguna clase de limitación auditiva bilateral, y que aproximadamente del 35 al 50% de las sorderas profundas son de origen genético, siendo sindromales mas de una tercera parte de ellas.

Actualmente se cree que la frecuencia de sordera varía entre 1 de cada 600 y 1 de cada 2000 niños (3,4,5,6,16). De acuerdo a los resultados presentados por Schein en 1980 se calcula que la prevalencia de sordera, sin tener en cuenta la edad de inicio, es de 837/100.000. Los estudios por regiones muestran una interesante distribución geográfica en los Estados Unidos, en donde la frecuencia más alta de sordera está en el centro y norte del país mientras que la mas baja se encuentra en el sureste (10). La excepción parece ser el estado de Louisiana, en el que hay una significativa frecuencia de sordera, especialmente de Síndrome de USHER, hecho que pudiera deberse al efecto fundador y a la alta endogamia observada en esa región (34).

En cuanto a la distribución por sexo y raza, parece existir una leve preponderancia de varones en todas las poblaciones estudiadas, al igual que una más baja incidencia de sordera en la raza negra (10). Aunque no hay mayor información sobre Sur América, en el estudio realizado en Colombia sobre la etiología de la sordera en 16 instituciones de once ciudades del país, se encontró que el 35% de los casos tenían una causa genética, mientras que en el 34% se identificó un factor etiológico exógeno (17,18).

En el mismo estudio, las evaluaciones audiométricas mostraron que cerca del 85% de los individuos examinados presentaban un daño neurosensorial, el 10% una lesión mixta y solamente el 5% una alteración conductiva. De igual manera, el grado de pérdida auditiva fue severo a profundo en el 72% de los casos, moderado en el 24% y leve en el 4%, dándonos esto una idea del estado de compromiso auditivo de la población sorda institucionalizada en Colombia. Finalmente, en cuanto a la edad de detección de la sordera, en el 42% de los casos la limitación auditiva fue sospechada antes de los dos años de edad (por padres, familiares o pediatra), mientras que en el 58%, fue evidenciada entre los dos y los cinco años de edad.

Llama la atención encontrar que toda la literatura en general refiere una detección tardía del niño sordo, con sus negativas consecuencias. La excepción se encuentra solamente en las poblaciones en las que se tienen programas de tamizaje, en las que la rehabilitación, educación y estudio genético del niño afectado, se inicia mucho mas tempranamente, obteniéndose así mejores resultados globales en el manejo terapéutico y médico de cada caso (6,17,35,36).

Cuando se analiza la compleja formación de las estructuras del oído, se comprende porque es necesario que para su correcta función se requiera la interacción de cientos de genes, y porque un defecto en alguno de ellos, puede ser suficiente para ocasionar problema auditivo. Dentro de las sorderas profundas, cerca de la mitad deben su causa a factores mendelianos, bien sean heredados o debidos a mutaciones nuevas. Se sabe que existe un gran número de alelos mutantes y aunque aún no han sido todos perfectamente localizados, es evidente la heterogeneidad genética de la sordera.

Las recientes investigaciones han probado que las sorderas hereditarias no son una alteración única, sino mas bien un conjunto de desordenes genéticos que pueden ser diferentes aunque tengan como sintomatología común la perdida de la audición (2,4,6). El reconocimiento de dicha heterogeneidad genética fué uno de los principales logros en la década de los ochenta. Así pues, estas diferentes mutaciones génicas en diversos alelos localizados en diferentes loci, es lo que explica el fenómeno tan comúnmente observado, incluso en Colombia, de que padres sordos tengan frecuentemente hijos oyentes en una proporción mayor de la que se esperaría si ambos progenitores tuvieran el mismo gen, es decir, si no hubiera esta heterogeneidad genética (3,8,12,19).

Los modelos animales en los que se ha adelantado mucho en las investigaciones de algunas clases de sorderas, indudablemente serán de gran ayuda para entender esta compleja patología en el hombre (2,9,11). Grandes progresos se han logrado ya en el síndrome de Waardenburg, por ejemplo; al igual que en otras patologías de sordera y lesiones pigmentarias de la piel, dado lo cual, se cree que muy pronto de encontrará el sitio exacto del gen causante del problema.

II.- CLASIFICACION Y ETIOLOGIA DE LA SORDERA

La clasificación de la sordera, varía de acuerdo al enfoque dado, según la vía dañada, el mecanismo de herencia, la presencia o ausencia de otras alteraciones asociadas, etc. (7,13). Primariamente, se dividen en conductivas, neurosensoriales o perceptivas y mixtas. De igual forma, según el factor etiológico pueden ser hereditarias o no hereditarias y dentro de las primeras, se consideran las sindromales y las no sindromales. Según el mecanismo de herencia implicado, las hay autosómicas dominantes, autosómicas recesivas y recesivas ligadas al sexo. Finalmente, debido a que los factores etiológicos varían según la edad del afectado, se ha considerado otra clasificación que las agrupa en congénitas o de inicio temprano y en sorderas de inicio tardío.

De acuerdo a estudios realizados en otros países, se conocen las siguientes proporciones en cuanto a los factores causales: Genéticas el 30% (sindromales el 10% y no sindromales el 20% de ellas); Adquiridas el 40% y, de Origen Desconocido el 30% (20, 21, 22). Sin embargo, otros reportes presentan diferentes frecuencias de sorderas hereditarias, hecho que probablemente se deba a la discrepancia en las poblaciones estudiadas, a la mayor o menor influencia de factores adquiridos y a la utilización de criterios diagnósticos diferentes o por lo menos, seleccionados con bases distintas (14,15,28).

Así pues, Lindenov en Dinamarca señala un 45% de sorderas hereditarias en 1945, mientras que Sank en 1963 reporta un 50% y Fraser en Inglaterra habla de un 30% en 1964. Por otro lado, Dar en Israel encontró un 70% en 1969 e insiste en una frecuencia especialmente alta de sorderas hereditarias en ese país. Posteriormente en 1970, Chung en Estados Unidos coincide también en un 70%. Por el contrario, Taylor en Inglaterra encuentra solo un 25% de sorderas hereditarias, mientras que en Rusia Bliumina reporta en 1982 un 40% (23,24,25,26,27,29).

Los datos que se tienen para Colombia son aún mas sorprendentes. Dentro del programa de tamizaje y estudios genéticos en la población sorda institucionalizada, durante los pasados 5 años se examinaron 1715 individuos sordos, en un intento por clarificar los factores etiológicos en nuestro país (17,18). En 579 de los 1715 individuos examinados (33%), se detectó algún factor adquirido en su sordera. De estos, 256 tenían clara historia de Rubeola en el embarazo, pero en los restantes 198 no fue

confirmado este antecedente, y el diagnóstico se realizó con base en los hallazgos físicos y oftalmológicos. Por otra parte, fue posible determinar una causa genética en 608 individuos, de los cuales el 12% tenían sordera autosómica recesiva aislada y solo el 0.2% mostraba evidencia de sordera autosómica dominante aislada o no sindromal. Dentro de la población examinada no se detectaron casos de sordera aislada ligada a X.

Como dato interesante, los pacientes sordos en Colombia parecen presentar alta frecuencia de anomalías oculares asociadas. Excluyendo los casos de toxoplasma, rubeola y síndrome de Usher, que sumados representan un 37%, adicionalmente se detectó un 6% con otro tipo de alteración oftalmológica, para un total de 43% en la muestra examinada. Finalmente, se identificó algún síndrome genético específico en cerca del 8% de los casos, mientras que en el 30% restante, no fue posible definir una causa específica. Aunque preliminares, estos resultados representan valiosa información para Colombia y deben alertar a las instituciones de y para sordos y ciegos del país y Sur América, a fin de que se inicie la búsqueda sistemática de esa doble limitación visual y auditiva, dado que las limitaciones visuales y auditivas parecen conformar una asociación común, en la que además están implicados importantes factores genéticos.

Por otra parte, la frecuencia de rubeola clínica y subclínica durante el embarazo, es altamente significativa y probablemente muestre la necesidad de establecer en Colombia y otros países en vía de desarrollo, programas de vacunación masiva entre la niñez y las mujeres en edad fértil, tal como fué propuesto por diversos países en años anteriores (16,25,28,30).

Finalmente, la presencia de un 8% de casos con síndromes dismórficos o genéticos y de un 30% de etiología no identificada, indica la necesidad de implementar más los programas de tamizaje y de estudios genéticos, a fin de clarificar diagnósticos y definir mejor la causa en cada caso. Es obvio que una definición etiológica del problema es esencial, pues permite localizar cada individuo en su categoría apropiada, facilita su seguimiento individual y familiar, a la vez que ofrece un enfoque más racional en la aproximación a la problemática del país, contribuyendo grandemente a la prevención, habilitación y tratamiento de las sorderas. Programas similares al implementado en Colombia por la Universidad Javeriana y la Fundación Oftalmológica Nacional, deberían ser realizados en todos los países latinoamericanos, ya que podemos asumir que mantenemos condiciones genéticas y patológicas muy similares.

III. IMPORTANCIA DEL ESTUDIO GENETICO EN LA DEFINICION DE CASOS HEREDITARIOS

Aunque la heterogeneidad genética es mas ampliamente reconocida entre las sorderas no sindrómicas, es bien conocido que las sorderas sindromales también pueden ser heterogéneas (2,3,6,7, 12,15). Por otra parte, los efectos pleiotrópicos de un gen mutado, pueden ser causa de fenotipos muy similares en diferentes enfermedades, lo que hace que el criterio clínico no sea suficiente para distinguir las formas alélicas de las no alélicas. Adicionalmente, cuando se trata de identificar el mecanismo de herencia operante en una familia, los hallazgos audiológicos en hermanos, padres y otros parientes son muy importantes en el análisis. De igual manera lo son, los estudios de ligamiento génico, aunque desafortunadamente no es mucho lo que se ha logrado en las sorderas hereditarias aisladas; mayores datos al respecto pueden encontrarse en el capítulo sobre los avances de la genética molecular.

Cuando se esta estudiando una población sorda, el análisis de segregación es un método muy útil en la clasificación de las familias dentro de las categorías de alto riesgo genético, bajo riesgo o el grupo de los casos esporádicos. No es infrecuente observar una considerable cantidad de familias sin antecedente específico alguno, en las cuales hay un caso aislado de sordera y por consiguiente, no es posible definir clínicamente una herencia determinada, ni mucho menos calcular el riesgo de que el problema se repita en futuros embarazos. Esto es un poco mas complejo, debido al hecho de que un caso esporádico o único, puede ser la expresión de un factor adquirido, o bien representar una mutación nueva de una sordera que seguirá heredándose de forma autosómica dominante en futuras generaciones (4,10,15,19).

Un método para estudiar estos casos, es el denominado por Nance y Rose, "Análisis de Segregación" y fue propuesto después de realizar la investigación más grande que se haya hecho en sorderas, evaluando 16.000 niños pertenecientes a 12.000 familias en los Estados Unidos. En este método, las familias se subdividen de acuerdo al estado de los padres (clínicamente sanos o afectados), al número de hijos, al número de miembros afectados en la familia y al número de probandos. (Recordemos que probando o propositus, es el caso índice por el cual se inicia el estudio genético de una familia). Así pues, este enfoque exige que en cada familia se señale quien fue el propositus, considerando por ejemplo, que sí dos hermanos sordos están en el mismo instituto o grado escolar, ambos serán probandos; pero sí los hermanos sordos están en diferente grado escolar, entonces serían considerados casos secundarios.

Así pues, Nance propone que luego de dividir las familias detectadas en las clases ya mencionadas, se proceda a calcular tres parámetros importantes para el análisis, como son:
"TT":Probabilidad de averiguación o indagación (Ascertainment probability).
"P": Grado de segregación, y
"X": Proporción de casos esporádicos.

De este modo, *TT* es la probabilidad de que un niño afectado sea un caso índice o probando, cuyo valor puede variar de 1 a 0. Ahora, sí el valor *TT* es muy bajo, es decir, sí seleccionamos solamente un pequeña proporción de nuestra población total de

individuos afectados, habrá entonces una tendencia a recolectar familias con múltiples casos. Por esto, es importante tener muy claro cómo se identifican las familias y que proporción de los individuos afectados son probandos. Conociendo el valor de *TT*, se evita sesgamiento en el cálculo de otros valores estadísticos importantes.

El otro parámetro propuesto por Nance, es la "proporción de casos esporádicos", la cual es medida por la variable "X". Este dato es importante, puesto que lo interesante del análisis poblacional, es determinar que proporción del total de individuos afectados son casos esporádicos (X) con muy bajo riesgo, y que proporción son no esporádicos (1-X), es decir, casos de alto riesgo. Finalmente, el tercer parámetro es "P", el cual significa en realidad el riesgo de recurrencia del problema dentro de este grupo estimado de alto riesgo o casos no esporádicos (4,15,30).

A este punto es importante aclarar, que Nance se refiere a casos "esporádicos" como causados por factores externos adquiridos y no es un término equivalente a lo que en otros capítulos de este mismo libro hemos denominado "caso aislado". Este último, implica la posibilidad de que sea debido a factores genéticos, como una mutación nueva por ejemplo, o ser un único caso de una herencia autosómica recesiva, mientras que "esporádico" haría mas referencias a causas exógenas.

IV. SORDERAS HEREDITARIAS

Definitivamente, parece ser aún valido el concepto de que las sorderas hereditarias son simétricas, mientras que la asimetría es mas común entre las de origen exógeno. De igual forma, aunque característicamente se observa alteración vestibular en los casos adquiridos postnatales, no es raro encontrar anormalidades vestibulares en ciertas enfermedades genéticas que cursan con sordera, como es el caso del Síndrome de Usher tipo I o el síndrome de Waardenburg. En cuanto al modo de trasmisión, la sordera puede ser autosómica dominante, autosómica recesiva o recesiva ligada a X. Veamos algo relacionado con cada una de ellas.

Forma Autosómica Recesiva:

Los estudios de anatomía patológica, han mostrado que la mayoría de las sorderas recesivas presentan predominantemente alteración en el órgano de Corti, de la estría vascularis y de la membrana tectorial coclear, lo que se conoce como "sordera tipo Scheibe"; daño que explica el hecho de que por lo general se preserve la audición para los tonos bajos, pero se altere profundamente para el resto. Comúnmente, es congénita y estable, aunque Mengel y colaboradores en 1967 reportan una sordera progresiva no detectable al nacimiento, hecho de por si bastante importante, ya que tiende a creerse que por ser detectada tardíamente necesariamente tiene que ser adquirida y no genética (37, 38). En esta clase de herencia, la autosómica recesiva, ambos padres son oyentes pero heterocigotos para el gen anormal.

En 1969 Chung y sus colaboradores, calcularon que aproximadamente pueden existir de 20 a 48 diferentes tipos de genes para las sorderas recesivas, de los cuales solamente 4 o 6 serían sumamente comunes. Después de esta publicación, se ha creído que probablemente la cifra real de genes recesivos sea mayor, dada la altísima heterogeneidad genética de estas sorderas, sindromales y no sindromales, lo que es apoyado por el hecho de encontrar una alta frecuencia de hijos oyentes producto de uniones entre personas sordas (13,19,20,37,38,39).

Forma Autosómica Dominante:

La sordera hereditaria del tipo autosómica dominante, aunque muestra una considerable variabilidad en lo que se refiere a edad de inicio, severidad, progresión y alteración vestibular, en general su audiograma es típicamente plano. Sin embargo, el síndrome de Waardenburg es una excepción, ya que la audiometría muestra un patrón muy similar al de las sorderas recesivas (4,6).

Por otra parte, aunque el compromiso en las sorderas genéticas es característicamente bilateral, desde 1939 ha sido descrita una sordera unilateral autosómica dominante (2,6,40,41).

Forma recesiva Ligada a X:

En la sordera recesiva ligada a X, la menos frecuente de todas, es común observar alguna preservación de audición en todas las frecuencias.

Existe la forma poligénica de las sorderas?

Hasta el momento no se ha podido demostrar plenamente la sordera heredada en forma poligénica o multifactorial, excepto en aquellos casos asociados a labio leporino. Sin embargo, la teoría multifactorial no dejaría de ser atractiva para explicar algunas sorderas de origen desconocido, cuando ciertamente en muchos casos lo que pudiera estar ocurriendo es una combinación de factores genéticos y factores ambientales. Este punto, incierto y bastante discutido hoy en dia, fue propuesto por Tsuiki en 1971 y por Davenport en 1979, quienes en su momento postularon una predisposición genética al efecto de ciertos ototóxicos (2,3,9).

V. EDAD DE INICIO DE LA SORDERA HEREDITARIA

La edad de inicio de la sordera, es un importante punto de comparación y a la vez de clasificación de las sorderas hereditarias. Veamos algunas características:

a) SORDERA CONGENITA DE INICIO TEMPRANO:

La frecuencia de las diversas etiologías encontradas para la sordera de inicio temprano, son tremendamente variables entre los estudios reportados en la literatura mundial. Sin embargo, se calcula que los factores genéticos explican el 5 al 65% de todas los casos de sorderas congénitas (3,5,6,23,28,31). Llama la atención el amplio rango dado a la etiología genética y ello es muestra de la variabilidad existente entre las observaciones de los diferentes autores. Aunque en general, la mayoría de las limitaciones auditivas son adquiridas o secundarias, la proporción de causas genéticas no deja de ser considerable. En nuestra experiencia personal, la determinación de una causa genética sólo es posible sí se realiza una adecuada y completa anamnesis familiar y personal, una detallada evaluación física general y especializada, y se complementa todo esto con exámenes especiales en los casos necesarios. No obstante, en una alta proporción de individuos es imposible determinar el origen del daño auditivo (17,18,19).

En la tabla 3-1 se resume la proporción de sorderas hereditarias dentro de aquellas catalogadas como congénitas y de inicio temprano. Aunque existe gran variedad de resultados, Konigsmark concluye en 1976, que el 50% de los niños congénitamente sordos de los Estados Unidos, presentan una causa hereditaria para su pérdida auditiva; mientras que el 25 al 30%, tienen una etiología desconocida y una buena proporción de ellas pudieran ser también de origen genético.

TABLA 4-1

FRECUENCIA DE SORDERA HEREDITARIA EN NIÑOS CONGENITAMENTE SORDOS

AUTOR	AÑO	PAIS	FRECUENCIA
LINDENOV	1945	DINAMARCA	45%
FRASER	1964	INGLATERRA IRLANDA	30%
SANK	1963	USA	50%
CHUNG	1969	USA	70%

b) SORDERA CONGENITA DE INICIO TARDIO:

Diferentes autores coinciden en afirmar que entre las sorderas de inicio tardío o de la edad adulta, los factores genéticos representan la **mayor causa**. En 1976 se había calculado para los Estados Unidos que el 10 al 15% de las sorderas del adulto, podían ser genéticas (5,7); sin embargo, el mismo autor sostiene que no es mucha la información que se encuentra al respecto y generalmente los datos reportados no son muy claros ni confiables. En Dinamarca se encontró otoesclerosis como causa del 18% de las sorderas del adulto (33). Mas recientemente, en el Annual Iowa-Nebraska Genetic Meeting realizado en Omaha, Paul Ing presentó el REGISTRO NACIONAL DE SORDERAS que se lleva en el BOYS TOWN NATIONAL RESEARCH HOSPITAL, el cual tenía hasta ese momento analizados 1534 individuos.

En ese registro se observa que el 4% del total corresponde a presbiacusia. Infortunadamente, no se detallan otras causas de sordera en el adulto, ni se específica la frecuencia de presbiacusia dentro de la población general adulta en los Estados Unidos (32). En las tablas 3-2, 3-3 y 3-4, se resumen las características de algunas clases de sorderas específicamente hereditarias de la forma aislada, es decir, que no estén asociadas a anormalidad sistémica alguna.

TABLA 4-2

SORDERAS GENETICAS AISLADAS - AUTOSOMICAS DOMINANTES

SORDERA NEUROSENSORIAL CONGENITA SEVERA- A.DOMINANTE:
Moderada a profunda pérdida auditiva no progresiva (60-100 dB), alteración secundaria del lenguaje, respuesta vestibular normal o levemente alterada. Inicio: Congénita. Pronóstico: Según el uso de audífonos. (3,5,6).

SORDERA NEUROSENSORIAL PROGRESIVA DOMINANTE DE INICIO TEMPRANO:
Sordera de frecuencias altas que se inicia en la niñez, con preservación de las frecuencias menores de 2000 Hz. Progresión gradual de la pérdida auditiva a compromiso de frecuencias medias, hasta una pérdida severa en todas las frecuencias durante la vejez. Suele haber reclutamiento y alteraciones vestibulares variables. Detección a los 3 o 6 años de edad. El pronóstico es bueno con el uso de audífonos (2,3,5,6,24).

****SORDERA UNILATERAL NEUROSENSORIAL- A. DOMINANTE***:
Moderada a severa pérdida neurosensorial de compromiso unilateral, aunque se ha reportado compromiso bilateral en otros familiares, dada variable expresión del gen. Pruebas vestibulares: normales. Detección: Sí es bilateral puede ser temprana, tardía sí es unilateral. Pronóstico: Bueno con audífonos. (2,3,5,6,40).

SORDERA NEUROSENSORIAL DE BAJAS FRECUENCIAS- A. DOMINANTE:
(Síndrome de Konigsmark): Sordera neurosensorial lentamente progresiva, detectada entre la primera y segunda décadas; al inicio, compromete bajas frecuencias (250 a 1000 Hz), pero en la edad adulta compromiete frecuencias altas hasta la pérdida casi total. Pruebas vestibulares: Normales. Detección: Aunque congénita, se diagnostica a los 5 años de edad. Etiología: Alteración coclear. Pronóstico: Muy variable. Usualmente bueno con la ayuda de audífonos. (3,6,7,41).

****SORDERA NEUROSENSORIAL DE FRECUENCIAS MEDIAS- A. DOMINANTE:***
Compromiso inicial de las frecuencias medias que progresa a alteración de todas las frecuencias en la edad adulta. Aunque por lo general la morfología de la audiometría semeja una "hamaca" o una "u", no siempre se ve en todos los miembros de la familia, variando el daño entre tonos altos y bajos. Pruebas vestibulares: Normales. Edad de detección: Variable; Primera o segunda década. Pronóstico: Bueno con uso de audífonos. (3,5,6,11,42).

****SORDERA NEUROSENSORIAL DE FRECUENCIAS ALTAS- A. DOMINANTE:***
Progresión abrupta de sordera neurosensorial que se inicia con pérdida de frecuencias altas, hasta el compromiso de todas las frecuencias en la edad adulta. Aunque Nance y McComell la describieron como una entidad diferente, probablemente corresponda al mismo tipo de sordera progresiva dominante de inicio temprano descrito anteriormente. Pruebas vestibulares: No hay reportes. Edad de detección: Variable, 1a. o 2da décadas. Pronóstico: En general bueno con el uso de audífonos, aunque su progresión suele ser abrupta. (2,3,5,6,7,13).

OTOESCLEROSIS:
Numerosos estudios han demostrado su herencia autosómica dominante, con penetrancia estimada entre 25 al 40%. Se caracteriza por una pérdida progresiva conductiva o mixta, que se inicia entre los 15 y los 40 años de edad, bilateralmente en el 75% de los casos. Frecuentemente se acompaña de tinnitus y en muy pocos casos de vértigo. La audiometría muestra en los estadíos iniciales un compromiso conductivo de frecuencias bajas que puede progresar lentamente hasta afectar todas las frecuencias con una severidad variable. Pruebas vestibulares: Pueden ser anormales o normales (Parece haber mas alteración vestibular que la población general). Edad de detección: Apartir de los 15 años de edad. Pronóstico: Bueno con el uso de audífonos. (Referencias:3,4,5,12,33,43).

TABLA 4-3

SORDERAS GENETICAS AISLADAS - AUTOSOMICAS RECESIVAS

*__SORDERA NEUROSENSORIAL SEVERA A PROFUNDA-A.RECESIVA__:

Compromiso neurosensorial severo a profundo, no progresivo, simétrico y bilateral. Lenguaje variable según la profundidad de la sordera. La mayoría corresponde a una lesión tipo Scheibe, una degeneración laberíntica cocleo-sacular membranosa. Pruebas vestibulares: Usualmente normales, aunque un 35% no responde a pruebas rotatorias. Edad de detección: Congénita. Pronóstico: Variable, según severidad y rehabilitación. (1,3,4,5,6,12,13,44).

***SORDERA NEUROSENSORIAL CONGENITA MODERADA-A.RECESIVA:**

Hipoacusia moderada, no progresiva, entre 30 y 50 dB, que compromete frecuencias entre 500 y 2000Hz. La audiometría muestra por lo general una línea recta, dado que la hipoacusia es mas marcada en las frecuencias altas. Se ha postulado una lesión coclear implicada en la patogénesis. Pruebas vestibulares: Normales. Edad de detección: Congénita o primeros años de la vida. Pronóstico: Variable. Responde muy bien al uso de audífonos. (1,3,5,6,13,30).

*__SORDERA NEUROSENSORIAL RECESIVA DE INICIO TEMPRANO:__

Hipoacusia severa de inicio en la temprana infancia. La audiometría muestra un compromiso simétrico y bilateral entre 70 y 100 dB a los 5 o 6 años de edad, sin otros hallazgos asociados. Posiblemente existe una degeneración de las células ciliadas del órgano de Corti. La tomografía de oido medio suele ser normal, al igual que las pruebas vestibulares. Edad de detección: 1 o 2 años de edad. Pronóstico: Variable, el uso de audífonos permite la adquisición de lenguaje. (3,4,5,6,24,26,45,46).

TABLA 4-4

SORDERAS GENETICAS AISLADAS - RECESIVAS LIGADAS A X

***SORDERA NEUROSENSORIAL CONGENITA LIGADA A X**:*
El cuadro característico es el de un varón con severa hipoacusia, hijo de una madre oyente, con presencia de otros varones afectados en la familia. La audiometría muestra por lo general pérdida auditiva entre 70 y 100 dB en todas las frecuencias. Algunos casos han sido descritos con mínimo o moderado retardo mental, aunque por lo general la inteligencia es normal. Pruebas vestibulares: normales. Edad de detección: Congénita. Pronóstico: Variable, según severidad y edad. Muy útiles los audífonos. (3,4,5,6,16,24,47).

SORDERA NEUROSENSORIAL DE INICIO TEMPRANO-LIGADA A X:
Hipoacusia moderada que se inicia en edades muy tempranas, por lo que el desarrollo del lenguaje es variable, dependiendo del grado de sordera, pudiendo haber pérdida total hacia la edad escolar o entre los 11 o 12 años de edad. Lo mas característico es el deterioro del lenguaje que se observa en el niño afectado. Aunque en los reportes no se han documentado audiometrías de los comienzos, se sabe que hacia el final de la primera década, la hipoacusia es severa y compromete todas las frecuencias. Pruebas vestibulares: No se conocen. Edad de detección: Alrededor de los 3 años de edad. Pronóstico: En general es bueno con el uso de audífonos en los comienzos, pero es una sordera inevitablemente progresiva. (3,5,6,12,13,48).

SORDERA NEUROSENSORIAL MODERADA- LIGADA A X:
Característicamente es una hipoacusia moderada, lentamente progresiva de inicio hacia la adolescencia y presente sólo en varones. La audiometría puede mostrar una marcada pérdida para las frecuencias altas, siendo normal para las mas bajas. Por lo general la lesión auditiva no es progresiva. En la fisiopatología se ha implicado posiblemente una alteración coclear. Pruebas vestibulares: Normales. Edad de detección: Hacia los 10 u 11 años de edad. Pronóstico: Usualmente bueno con el uso de audífonos. (3,4,5,6,7,13,49).

***SORDERA MIXTA-LIGADA A X, CON EXUDACION PERILINFATICA**:*
En la mayoría de los casos existe una fijación congénita estapedial, aunque esto no es un hallazgo condicional para el diagnóstico. Característicamente hay exudación perilinfática y una hipoacusia mixta progresiva con típica dilatación laberíntica, vestibular y coclear, lo que está directamente asociado a un exceso de perilinfa. La audiometría tiene una forma típica de toda fijación estapedial, denominada "en mordedura de galleta" (cookie-bite), con componente conductivo y neurosensorial, siendo este último progresivo y de aparente origen coclear. Pruebas vestibulares: Anormales. Edad de detección: Variable, según historia familiar, pudiendo ser al nacimiento o mas tardíamente. Pronóstico: El componente neurosensorial progresa con o sin tratamiento quirúrgico de la anquilosis estapedial. (3,5,6,50).

REFERENCIAS

1-Bergstrom L., Hemenway WG., and Dows MP.: A high risk registry to find congenital deafness. otolaryngol. Clin. North. Am., 4: 369-399, 1971.
2-Davenport SLH., (1990): Deafness. En: Buyse ML (Editor) Birth defects encyclopedia. Center for Birth defects information services, Inc, Blackwell Scientific publications, Massachusetts, pag 488.
3-McKusick Victor (1990): Mendelian Inheritance in man. Ninth edition. The Johns Hopkins University Press.
4-Nance W.E., Mc Connell FE.(1974): Status and prospects of research in hereditary deafness. Adv Hum. Genet., 4: 173-250.
5-Konigsmark B.W. and Gorlin RJ.(1976): Genetic and metabolic deafness. W.B. Saunders Company, Philadelphia.
6-Fraser GR.(1976): The causes of profound deafness in childhood. The Johns Hopkins University Press, Baltimore.
7-Konigsmark BW. (1971): Hereditary deafness syndromes with onset in adult life. Audiology, 10: 257-283.
8-Fisch L. (1971): Parental age- Birth order and congenital deafness. Audiology 10: 284- 290.
9-Tsuiki T and Murai S. (1971): Familial incidence of streptomycin hearing loss and hereditary weakness of the coclea. Audiology 10: 315-322.
10-Schein J.D. (1980): Childhood hearing loss: Epidemiology and implications. En: Genetic and environmental hearing loss: Syndromic and Non syndromic. Birth Defects Orig. Art. Ser. Vol XVI, 7: 3-7.
11-Ruben R.J. (1980): Pathogenesis of hereditary inner ear Abnormalities in animals. En: Genetic and environmental hearing loss: Syndromic and Non syndromic. Birth Defects Orig. Art. Ser. Vol XVI, 7: 29-34.
12-Nance W.E. (1980): Nonsyndromic Deafness. En: Genetic and environmental hearing loss: Syndromic and Non syndromic. Birth Defects Orig. Art. Ser. Vol XVI, 7: 35- 46.
13-Fraser G.R. (1971): The role of Genetic Factors in the causation of human deafness. Audiology, 10: 212-221.
14-Deol M.S. (1980): Genetic malformations of the inner ear in the mouse and in man. En: Morphogenesis and malformations of the ear. Birth Defects Orig Art Ser., Vol XVI, 4: 243-261.
15-Nance WE. (1980): The genetic analysis of profound prelingual Deafness. En: Morphogenesis and malformations of the ear. Birth Defects Orig Art Ser., Vol XVI, 4: 263-269.
16-Beighton P. (1990): Hereditary Deafness. En: Emery A.E.H., Rimon D.L. Editores. Principles and practice of medical genetics. Second edition. Churchill Livingstone., pp 733-748. London.
17-Tamayo ML., Tamayo GE., Bernal JE.,Frias JL.(1992): A study of the etiology of deafness in an institutionalized population in Colombia. Am. J. Med. Genet., Vol 44,:405-408.
18-Tamayo ML., Bernal JE., Tamayo GE., Frias JL., Alvira GM., Vergara O., Rodriguez V., Uribe JI., Silva JC. (1991): Usher syndrome: results of a screening program in Colombia. Clin. Genet., 40: 304-311.

19-Lumio JS., Piirainen H. and Paljakka P. (1966): Marriages between the deaf and hereditary deafness in Finland. Acta Oto. Laryng. 62: 265-276.
20-Majumder P.P., Ramesh A., Chinnappan D. (1989): On the genetics of prelingual deafness. Am J Hum Genet., 44(1):86-99.
21-Brown KS., Chung CS. (1971): Observations on the epidemiology genetics and pathogenesis of deafness in children and lower mammals. Audiology 10: 234-256.
22-Winter ST., Dar H.(1967): Deafness among children in Northern Israel, incidence and etiology. Israel J Med Sci. Vol 3 (6): 894-898.
23-Lindenov H. (1945): The etiology of deaf-mutism with special reference to hereditary. Op. Ex. Domo. Biol. Hered. Hum. Univ. Hafnienensis 8: 1-268.
24-Sank D. (1963): Genetic aspects of early total deafness: En, Ranier JD., Altschuler K.,Kallmann (Eds), Family and mental health problem in a deaf population. New York Psychiatric Institute, New York., p 28-91.
25-Fraser G.R. (1964): Profound childhood deafness. J. Med. Genet. 1: 118-151.
26-Taylor IG., Hine WD., Brasier U.J., Chiverallsk K., Morris T. (1975): A study of the causes of hearing loss in a population of deaf children with special reference to genetic factors. J. Laryngol Otol 89: 899-914.
27-Bliumina MG., Moskovkina AG. (1982): Genetic study of sensorineural hearing loss. Genetika 18: 1012-1017.
28-Danish JM., Tillson JK., Levitan M. (1963): Multiple anomalies in congenitally deaf children. Eugen Quart 10: 12-21.
29-Chung CS., Brown KS. (1970): Family studies of early childhood deafness ascertained throughthe Clarke school for the deaf. Am J Med Genet 22(6): 630-644.
30-Rose SP., Conneally PM., Nance WE. (1977): Genetic analysis of childhood deafness. En: Bess FH (ed):"Childhood deafness". New York, Grune & Stratton. pp 19-35.
31-Proctor CA., Proctor B. (1967): Understanding hereditary nerve deafness. Arch otolaryngol 85: 23-40.
32-Ing P. (1990): National registry for the deaf. Presentado al VI annual Iowa-Nebraska meeting ; Omaha NE. September 1990.
33-Jorgensen MB., Kristensen HK. (1967): Frequency of histologic otosclerosis. Ann Otol Rhinol Laryngol. 76: 83-88.
34-Tamayo ML., Kimberling WJ, Tamayo GE. (1992): Looking at Usher syndrome 133 years after vonGraefe. (In preparation).
35-Coplan J. (1987): Deafness: ever heard of it?. Delayed recognition of permanent hearing loss. Pediatrics 79 (2): 206-213.
36-Johnson A., Ashurst H.,(1990): Screening for sensorineural deafness by health visitors. Arch Dis Child 65: 841-845.
37-Mengel MC., Konigsmark BW., Berlin CI., McKusick VA. (1967): Recessive early onset neural deafness. Acta Otolaryngol 64: 313-326.
38-Bleber FR. (1991): Deafness (sensorineural) recessive early onset. En: Buyse ML.(Ed): Birth Defects Encyclopedia. Center for Birth Defects information services Inc, Blackwell Scientific Publications, Massachusetts, pp 490.

39-Chung CS., Robison OW., Morton NE.(1969): A note of deaf mutism. Ann Human Genet 23: 357-366.
40-Smith AB.,(1939): Unilateral hereditary deafness. Lancet 2: 1172-1173.
41-Bieber FR.,(1990): Deafness dominant low frequency. En: Buyse ML.(Ed): Birth Defects Encyclopedia. Center for birth defects information services inc., Blackwell Scientific Publications, Massachusetts, pp 493.
42-Bieber FR.,(1990): Deafness (sensorineural) midfrequency. En: Buysue ML(Ed): Birth Defects encyclopedia. Center for birth defects information services inc., Blackwell Scientific Publications, Massachusetts. pp 489.
43-Bergstrom LV. (1990): Otosclerosis. En: Buyse ML(Ed): Birth Defects Encyclopedia. Center for birth defects information services inc and Blackwell Scientific Publications, Massachusetts, pp 1343.
44-Bieber FR. (1990): Deafness (sensorineural) recessive profound. En: Buyse ML(Ed): Birth Defects Encyclopedia. Center for birth defects information services inc and Blackwell Scientific Publications, Massachusetts, pp 491.
45-Mengel MC, et al.(1967): Recessive early onset neural deafness. Acta Otolaryngol (Stockh) 64: 313-326.
46-Bieber FR. (1990): Deafness (sensorineural), recessive early onset. En: Buyse ML(Ed): Birth Defects Encyclopedia. Center for birth defects information services inc and Blackwell Scientific Publications, Massachusetts, pp 490.
47-McRae KN., Uchida IA., Lewis M.,(1969): Sex-linked congenital deafness. Am J Hum Genet 21: 415-422.
48-Mohr J., Mageroy K. (1960): Sex-linked deafness of a possible new type. Acta Genet (Basel) 10: 54-62.
49-Pelletier LP., Tanguay RB.,(1975): X-linked recessive inheritance of sensorineural hearing loss expressed during adolescence. Am J Hum Genet. 27: 609-613.
50-Davenport SL.(1990): Deafness with perilymphatic gusher. En: Buyse ML(Ed): Birth Defects Encyclopedia. Center for birth defects information services inc and Blackwell Scientific Publications, Massachusetts, pp 492.

CAPITULO 05

GENETICA DE LA CEGUERA

Martalucia Tamayo F., MD.,MSc

I. INTRODUCCION

El término “ceguera” es algo ambiguo y suele tener cognotaciones diferentes en las diversas regiones o culturas. De acuerdo a la Organización Internacional para la Prevención de la Ceguera, el término ceguera debe aplicarse cuando, en el mejor ojo y con corrección, se tiene una visión residual no mayor de 20/200 o un campo visual no más amplio de 10 grados. Ahora bien, si un individuo tiene un residuo visual de 20/60 y un campo visual de 20 grados, este también puede ser clasificado como ciego, según la definición aceptada por este organismo internacional. Por supuesto esta definición no puede ser aplicada en recién nacidos, quienes ya de por si tienen una agudeza visual del orden de 20/800; de tal suerte que dicha definición comenzaría a aplicarse después de los cuatro meses de edad. Teller y colaboradores (1986) plantearon en sus investigaciones que la visión 20/20 se alcanza realmente hacia los tres años de edad, hecho que ha sido corroborado por otros autores.

Si la ceguera se define como la incapacidad para contar dedos a una distancia de tres metros, se ha calculado que hay en el mundo unos 28 millones de ciegos y unos 42 millones de personas con pérdida de la agudeza visual. Una gran mayoría de los individuos con incapacidad visual viven en países en vía de desarrollo, los que tienen tasas de prevalencia de pérdida visual entre 10 y 40 veces mayores que la de países industrializados (15,16,18,25).

Para definir ceguera en un bebé, debe tenerse una extremadamente baja agudeza visual, como suele suceder en casos de anoftalmos, opacidades congénitas de la cornea, cataratas maduras congénitas o defectos retinianos severos (4,5,6,7). De los 28 millones de limitados visuales que existen en el mundo, se cree que el 90% son habitantes de países subdesarrollados. En esos países la pobreza parece ser importante causa de ceguera, sobre todo si se tiene en cuenta la gran proporción de casos debidos a factores prevenibles (1,2,3).

En 1985 se definió para Norte y Sur América, que las tasas de ceguera que se tenían en esos momentos indicaban una prevalencia del 0.2% para Estados Unidos,

del 0.6% para Chile o Venezuela y cercana al 1% para otros países como Perú. Se ha podido establecer en diferentes países, que las causas de mayor importancia que condicionan ceguera, son las cataratas, la diabetes, glaucoma, traumatismos y las enfermedades heredo-degenerativas de la retina. Obviamente, existen variaciones importantes de una población examinada a otra, debido al diferente enfoque de cada estudio, a la metodología empleada para el análisis y a las variaciones etiológicas por edad, aspecto bien importante en la variación de factores causales (8,9,10).

Estudios internacionales parecen demostrar que el 65% de la población senil tiene algún grado de catarata y que el 25% de los diabéticos tienen retinopatia diabética. El glaucoma crónico por su parte, es otra causa importante de limitación visual y representa el 10% de las causas. Los traumatismos originan serias alteraciones visuales según la clase de accidente, la edad de la persona y de la ubicación geográfica; dado que no es lo mismo que un accidente ocurra en el campo o en la ciudad, pues el manejo médico inmediato puede ser diferente dependiendo de la educación del individuo o de los recursos médicos especializados que se tengan a la mano. Dentro de las causas hereditarias, la mayor frecuencia parece llevársela la retinitis pigmentosa u otras retinopatías degenerativas, muchas de ellas de conocido origen genético (12,13).

La Organización Mundial de la Salud estima que en el mundo actualmente hay cerca de 40 millones de ciegos, lo que significa una tasa mundial de ceguera del 1%. Se cree que dos de cada tres individuos ciegos (de los 40 millones estimados), presentan una limitación visual curable. En los países en vía de desarrollo como el nuestro, puede suceder que la mayor parte de los casos de ceguera sean prevenibles, si se hiciera un amplio despliegue de esfuerzos humanos y de recursos económicos o educativos.

Las infecciones que producen pérdida visual se pueden prevenir fácilmente estimulando medidas de medicina preventiva en todas las comunidades, higiene personal y saneamiento ambiental y aún vacunaciones masivas contra rubéola u otros agentes causales (11). La prematurez debe ser especialmente manejada en centros capacitados para ello y tanto el pediatra como el oftalmólogo deben estar atentos a prevenir la retinopatía del prematuro. Los casos de cataratas congénitas pueden recibir cirugía temprana y ayuda oftalmológica adecuada e inmediata. La ceguera debida a otras enfermedades de base, como la diabetes o el glaucoma, puede ser evitada haciendo una detección precoz de estas patologías, el tratamiento oportuno y el control médico permanente. Finalmente, el concurso de genetistas en el manejo y la asesoría de parejas con alto riesgo de enfermedades visuales, puede influir positivamente en la reducción de la frecuencia de entidades genéticas y hereditarias (3,5,8,26,27).

II. PREVALENCIA DE LA CEGUERA CONGENITA.

Desafortunadamente no se tienen datos muy precisos sobre la prevalencia en Colombia, pero más recientemente se ha establecido que aproximadamente el 8% de nuestra población Colombiana, puede tener una deficiencia visual severa.

Recientemente se analizaron resultados en Colombia, del trabajo realizado por Tamayo y colaboradores, del Instituto de Genética de la Universidad Javeriana, la Fundación Oftalmológica Nacional y el Departamento de Fonoaudiología y ORL del Hospital San Ignacio. En esta investigación,se estudiaron 1.295 personas ciegas o con severa visión subnormal, afiliadas a diversas instituciones de y para ciegos, en 17 diferentes ciudades del país (la mayoría adscritos al Instituto Nacional paraCiegos - INCI). A manera de resultados preliminares, se logró identificar tres grandes grupos etiológicos: causas adquiridas, genéticas y causas no determinadas.

Ahora bien, llama la atención en este trabajo, que el 31% de los casos corresponde a etiologías adquiridas. Dentro de estas, lo mas sobresaliente es: un porcentaje cercano al 5% eran debidas a trauma ocular o craneal; casi un 8% a un TORCH; un 5.3% a retinopatías de la prematurez y un poco mas del 4% a atrofia del nervio óptico secundaria a tumos intracraneal o intoxicación. Lo importante de estas causas, es su característica de "prevenibles", hecho que amerita en Colombia un manejo mas detallado y cuidadoso.

Por otra parte, el mismo estudio logró determinar que alrededor de un 49% de los casos, podía ser clasificado como genético.l Esta alta frecuencia de patologías genéticas es singularmente llamativas ya que enfatiza la importante participación de estos factores, como causa de ceguera o visión subnormal en nuestro país. Dentro de las patologías genéticas mas frecuentes, se encontró que cerca del 18% de los pacientes tenían Retinitis Pigmentosa; un 5% presentaba algún sindrome genético específico; cerca de un 4% alguna enfermedad hereditaria de la retina y/o coroides; cerca de un 5% tenían cataratas congénitas hereditarias; un 4% miopía alta progresiva degenerativa y casi un 4% presentaba disgenesia del segmento anterior como causa delimitación visual.

Finalmente, debe recalcarse para nuestro país, la importancia de definir la etiología real en muchos pacientes. LLama la atención que en un 20% de los casos, no fue posible determinar la causa. Bien sea que el paciente la ignorara y ya presentara ptisis bulbi; o bien porque se encontraba catarata congénita de etiología no definida, o glaucoma congénito o microftalmos sin antecedentes que permitieran su clasificación etiológica. De esta proporción de casos no definidos, cabe pensar que una buena parte de ellos pudieran ser prevenibles y otros tantos genéticos. Esto, amerita una investigación mas a fondo en nuestra población limitada visual de todo el país.

En un pasado estudio en Colombia, realizado por el Instituto Nacional Para Ciegos (INCI), en el cual se revisaron mas de 2700 historias clínicas (sin especificar áreas geográficas, ni edades), se encontró que los trastornos retinianos son la primera

causa de limitación visual entre los afiliados a este organismo, seguidos de traumas, cataratas y trastornos del globo ocular. El 48% de estas cegueras hubieran podido ser evitadas.

Algunas evaluaciones realizadas en el Departamento de Boyacá, han mostrado que en Saboyá por ejemplo, parece existir alguna importante incidencia de ceguera infantil. Esto resulta particularmente interesante para nosotros, si pensamos que en esa misma área geográfica se ha podido establecer curiosamente una alta prevalencia de algunas enfermedades genéticas raras, como la parálisis agitante juvenil de Ramsay Hunt autosómica recesiva, el síndrome de Morquio o el síndrome de Roberts asociado a una Hipomelanosis de Ito. Todo esto nos da pie para plantear la necesidad de definir las causas de cegueras por regiones y por edades en todo el territorio nacional, sobre todo si entramos a considerar la importancia de la etiología genética.

La prevalencia específica de ceguera congénita es variable, según los diferentes estudios realizados (14). En 1979, los Ingleses demostraron que solo el 2.15% de los ciegos de ese país, correspondían a niños entre los 0 y los 15 años de edad. Por otra parte, Halldorsson y colaboradores demostraron en 1980 que el 6.2% de los ciegos de Islandia eran menores de 15 años. Por el contrario, en Nueva Zelandia se reportó que la población ciega menor de 15 años era cercana al 17%, muy similar a lo que estaba ocurriendo en Netherlands. (15,16,18).

El otro aspecto importante de analizar en la población infantil ciega, es la asociación con el retardo mental. En Colombia no contamos aún con estudios completos que nos arrojen alguna información confiable, pero reportes de otros países muestran que del total de niños ciegos, alrededor del 44 o 50% presentan retardo mental, según investigaciones de Warburg, Halldorsson, Van der Pol y Rosenberg (17,18,19,20).

Esto resulta a mi modo de ver bastante importante y digno de analizarse en más detalle posteriormente, estudio que iniciaremos muy pronto especificamente en el síndrome de Usher. Con respecto al déficit de vitamina A y otros factores nutricionales, parece ser que a nivel mundial, cada año 500 mil niños quedan ciegos por esta causa.

De todos modos, las cifras globales de prevalencia de la ceguera, en algunos países llega a ser de 36 a 41 por cada 100.000 habitantes, según lo reportado por Sturman, Warburg y Halldorsson (15,17,18). Esos mismos autores enfatizan que en Gran Bretaña, la rata de prevalencia de ceguera durante las décadas de los 40s y 50s estuvo alrededor de 8/10.000 nacidos vivos, contrastando estos datos con una prevalencia más reciente de 3/10.000 nacidos vivos entre 1975 y 1984 (21).

III. CLASIFICACION Y ASPECTOS ETIOLOGICOS DE LA CEGUERA

Por supuesto que la proporción de los diferentes factores etiológicos varia notablemente según la edad del grupo estudiado. Así pues, los estudios realizados en Baltimore, Estados Unidos en 1967, demuestran que el 50% de las cegueras eran de origen adquirido, el 42% se debía a factores hereditarios y el restante 8% a causas multifactoriales. De las cegueras hereditarias (42%), el 20% eran autosómicas dominantes, el 17% autosómicas recesivas y solo el 5% eran ligadas a X (2,3,5,6,9).

Estudios posteriores realizados en 1972 en Inglaterra, mostraron otros datos interesantes de acuerdo a la edad del individuo afectado. Así pues, en poblaciones de ***0 a 4 años*** de edad, la mayor causa de ceguera fueron los defectos congénitos, atrofia óptica, retinopatía de la prematurez y retinoblastoma. En poblaciones de ***5 a 14 años*** de edad, se encontró que el 54% eran defectos congénitos, mientras que el 19% correspondían a atrofias ópticas. Dentro del grupo de ***15 a 29 años*** de edad, la mayor causa estuvo entre defectos congénitos y atrofias ópticas de diversa naturaleza. Para el rango de ***30 a 49 años*** de edad, se documentó en ese mismo estudio que, el 21% fueron debidas atrofia óptica, el 15% a retinopatía diabética, el 14% a trastornos retinianos de otra índole y el 11% a atrofia coroidoretiniana. De los ***50 a 59 años*** de edad, las causas se distribuyeron de la siguiente manera: Retinopatía diabética en el 19%, atrofia miopica coroidoretiniana en el 17%, atrofia óptica en cerca del 10%, glaucoma primario alrededor del 9% y retinitis pigmentosa o cualquier otra retinopatía genética en el 7.4% (7,11,12,13,15,16).

En 1963 se realizaron otros estudios en Inglaterra (Fraser y colaboradores), que demostraron que aproximadamente el 50% de los niños ciegos que asistían a escuelas oficiales presentaban causas genéticas claras. El restante 50% eran ciegos debido a problemas perinatales adquiridos (2,11,17).

Pero las causas genéticas no solo son importantes en los grupos de edades infantiles, también lo son aún en adultos jóvenes; mientras que en las edades bien avanzadas toman más relevancia las enfermedades degenerativas retinianas o maculares, muchas de las cuales son claramente hereditarias pero de aparición tardía.

La ceguera es una de las más impactantes causas de trastornos de la niñez y la que más incapacidad produce. Recientemente los patrones causales de la ceguera han cambiado, de manera que a medida que la medicina progresa y controla las enfermedades prevenibles, se hacen más evidentes las causas genéticas y/o hereditarias. Por consiguiente, la proporción de enfermedades hereditarias que producen ceguera en la infancia ha aumentado lenta y paulatinamente en los últimos años. Esto es evidente cuando se analiza que hace aproximadamente 40 años, las causas nutricionales e infecciosas eran primordiales (4,14,18).

Hoy en dia, al mejorar la calidad de vida y de atención médica preventiva, la genética obtiene lugares más altos como etiología del problema. Los trastornos retinianos por ejemplo, han sido desde siempre un grave problema etiológico, debido en

buena parte a su complejidad, con lo que se ha dificultado su clasificación y categorización. Es innegable que existen muchas enfermedades distintas que producen alteraciones pigmentarias de la retina similares, casi idénticas. En los últimos años se ha logrado definir un poco mejor esta clasificación de enfermedades y se ha establecido su diferenciación fenotípica, genotípica, etiológica y fisio-patológica (3,6,7).

Es importante que el paciente, sus familiares, los profesores de invidentes y los médicos generales o de otras especialidades que enfocan primariamente un problema de esta naturaleza, sean plenamente conocedores de la patogénesis del problema en las enfermedades hereditarias que producen ceguera.

IV. IMPORTANCIA DEL ESTUDIO GENETICO EN LAS CEGUERAS.

Fraser fué uno de los investigadores que más trabajó en las causas genéticas de las sorderas y las cegueras. Sus estudios de 1967 demuestran que aproximadamente el 42% de los casos de ceguera en un instituto infantil de Inglaterra, eran debidos a causas genéticas. Jan y otros investigadores han comprobado cifras similares en estudios subsiguientes, en los cuales la proporción de cegueras genéticas fué del 37% (22,23,24,28). Las alteraciones genéticas cada dia cobran más importancia como causa de ceguera infantil, según lo demostró ampliamente Robinson en 1987, en una investigación realizada en Canadá. Estudios de 1980 en Alemania mostraron que el 29% de más de 1300 niños con severo compromiso visual, tenían desordenes hereditarios (19,21).

Algunos estudios en China y Arabia reportan que cerca del 68% de los estudiantes de una escuela para ciegos, presentaban cegueras congénitas. Algunas de ellas eran debidas a problemas genéticos, especialmente en aquellas poblaciones donde la consanguinidad era alta, tal como fué demostrado en los estudios realizado en Jordania y Arabia Saudita por Cao y Tabbara (22,23).

Por otra parte, resulta interesante conocer las investigaciones de Fujiki en Japón, quien encontró en una escuela para niños ciegos, una alta frecuencia de miopía degenerativa como causa de la ceguera en esa población estudiada (22,23,24). Con respecto a países en vía de desarrollo, trabajos presentados por Chirambo y colaboradores en 1976 y otros de Wilson en 1984, han demostrado que las principales causas de ceguera infantil parecen estar directamente relacionadas con problemas sociales como la desnutrición y las infecciones. Particularmente en Colombia, tenemos alguna evidencia que nos hace pensar que al menos en un 40%, las limitaciones visuales pueden ser debidas a causas similares (exógenas, no genéticas y quizá prevenibles), un 30% a enfermedades genéticas y el restante 30% esta aún en proceso de definir etiología. Dentro de las causas exógenas, con cierta variación por regiones, hemos podido constatar una particularmente alta prevalencia de retinopatía del prematuro, rubéola y toxoplasmosis (25,26).

El concenso general de estudios etiológicos de la ceguera, tales como los realizados por Fraser, Schappert, Jan y Warburg, es que las tres principales causas de ceguera en la infancia son:

1o. *Degeneraciones tapeto-retinianas.*
2o. *Cataratas congénitas y*
3o. *Malformaciones del tipo microftalmos, anoftalmos o coloboma* (11,17,27).

Otras causas menos comunes son el albinismo, aniridia, glaucoma infantil y por último la acromatopsia. Con respecto al *GLAUCOMA INFANTIL*, se sabe que es causado por malformaciones de la cámara anterior del ojo, de ahí que su estudio sea complejo y no haya unificación en los criterios de clasificación como causa genética o en la determinación de su frecuencia global. Indudablemente es una causa de ceguera bastante común y su frecuencia en los diferentes estudios de Fraser, Jan y Schappert, varía entre el 1 y el 16%. Sin embargo, algunos autores insisten en que su frecuencia como etiología de ceguera ha ido en descenso, precisamente debido a la intervención quirúrgica temprana y oportuna.

Las *MALFORMACIONES CONGENITAS* a su vez, representan una buena proporción de cegueras infantiles. Su frecuencia es bastante variable entre los diferentes estudios publicados, siendo cercana al 5% en Inglaterra, al 4% en Canadá, al 9% en Alemania y al 13% en Japón. Esta diferencia estriba obviamente en la variabilidad de la población estudiada, los criterios de selección del estado visual de la muestra tomada y la metodología de evaluación. En nuestro país, parece estar cerca de un 5 a 7%, sin embargo es algo prematuro dar conclusiones al respecto.

Lo que si debe tenerse muy en cuenta al analizar estas malformaciones, es si están presentes aisladas o son parte de patologías más complejas. Esta diferenciación es definitiva para determinar la presencia de síndromes genéticos, o de otras enfermedades con compromiso sistémico debido a agentes externos, como medicamentos, infecciones, etc.

Por otra parte, las *CATARATAS CONGENITAS* ocupan un importante lugar como etiología de ceguera en la niñez. Lo reportado por Tabbara y colaboradores en 1962, muestra una frecuencia del 33% en niños ciegos de Arabia Saudita. Por su parte, Fraser, Jan y Fijiki encontraron una frecuencia del orden del 13 al 19% en sus respectivos estudios. La incidencia reportada en Dinamarca es solo del 5%, pero su estudio se baso en una población de solo 150 niños ciegos. Sin embargo, lo reportado en Canadá muestra cifras similares, por lo cual tiende a creerse que hoy en dia la frecuencia de cataratas congénitas es realmente más baja que en los años anteriores, posiblemente debido a tratamientos quirúrgicos oportunos. Esta teoría de la disminución de la frecuencia tendría dos explicaciones; primero, podría ser la disminución relativa de la frecuencia de infecciones (rubéola, por ejemplo), segundo, porque la cirugía temprana de la catarata congénita hace que el niño afectado no llegue a presentar

niveles tan bajos de visión, por lo cual no tendría necesidad de asistir a escuelas de ciegos, bajando asi su frecuencia relativa entre la población ciega infantil institucionalizada (11,24,28).

Las *ALTERACIONES TAPETO-RETINIANAS* por su parte, parecen corresponder al 10 a 33% de las causas de ceguera infantil. Lo importante de tener en cuenta en este caso, es que la mayoría de las alteraciones genéticas de la retina tienen un inicio hacia los 15 o 35 años de edad, por lo que esta etiología puede pasar desapercibida si se toman grupos de edades muy tempranas.

Otros estudios parecen demostrar frecuencias más altas; Lindstedt en Suecia por ejemplo, encontró que dentro de todas las causas genéticas las distrofias retinianas representan el 75%, mientras que Green y Johnson en 1983 llegaron a probar que estas corresponden al 53% de todas las causas genéticas de ceguera en la muestra analizada por ellos en una región de Canadá (29,30).

Con respecto a estas retinopatías debemos saber que muchas de ellas no están solas, sino asociadas a otras alteraciones conformando síndromes específicos, lo que hace primordial una muy extensa evaluación global de cada caso estudiado.

Por otra parte, la atrofia óptica parece ser muy frecuente en casos de ceguera y retardo mental, por lo que algunos autores coinciden en afirmar que posiblemente esa clase de atrofia sea parte de síndromes genéticos hereditarios, o quizás, ser debida a anomalías del desarrollo por causas exógenas prevenibles.

REFERENCIAS

1-Jones K.L. (1988): Smith`s recognizable patterns of human malformations. 4th edition. W.B. Saunders company, Philadelphia.

2-Fraser D., et al.(1973): Pathogenesis of hereditary vitamin-D-dependent rickets, an inborn error of vitamin D metabolism involving defective conversion of 25-hydroxyvitamin D to 1-25- hydroxy-vitamin D. New England J Med 289: 817.
3-McKusick V.A. (1990): Mendelian ihneritance in man. 9th edition. The Johns Hopkins University press. Baltimore.
4-Thompson J.S., Thompson M.W. (1991): Genetics in medicine. 5th edition. W.B. Saunders company, Philadelphia.
5-Emery A.E.H., Rimon D.L. (1990): Principles and practice of medical genetics. 2nd. edition. Churchill-Livingstone. Edinburgh.
6-Emery A.E.H., Muller R.F.(1988): Elements of medical genetics. 7th edition. Churchill-Livingstone. Edinburgh.
7-Vogel F., Motulsky A.G. (1986): Human genetics. Problems and approaches. 2nd edition. Springer Verlag, Berlin.
8-Fuhrmann W., Vogel F. (1983): Genetic counselling. 3th edition. Heidelberg Science Library 10. Springer. Berlin.
9-Gorlin R.J., Cohen M.M., Levin L.S.(1995): Syndromes of the head and neck. 3th edition. Oxford monographs on medical genetics No.19. Oxford University Press, New York.
10-Baird-Mets M., Maumenne I.H. (1983): The eye and the chromosome. Surv. Ophthalmol 28(1): 20-32.
11-Fraser G.R. (1976): The causes of profound deafness in childhood. The Johns Hopkins University Press. Baltimore.
12-Buyse M.L. (ed), (1990): Birth defects encyclopedia. Center for birth defects information services inc, and Blackwell Scientific publications, Massachusetts.
13-Heckenlively J.R. (1988): Retinitis Pigmentosa. J.B. Lippincott. Philadelphia.
14-Graham J.M. (1988): Smith,s recognizable patterns of human deformation. W.B. Saunders company. Philadelphia.
15-Sturman D, (1975). Blindness in New Zealand. Transactions of the Ophthalmological Society of New Zealand 27: 45-52
16-Ten Doesschate J, (1982). Causes of blindness in The Netherlands. Documenta Ophthalmologica 52: 279-285.
17-Warburg M, Frederiksen F, Rattleff J (1979). Blindness among 7700 mentally retarded children in Denmark. In: Smith V, Keen J (eds) Visual Handicap in children. Clinics in Developmental Medicine No 73. Spastics International Medical Publishers with Heinemann, London, p 56-67.
18-Halldorsson S, Bjornsson G (1980). Childhood blindness in Iceland. Acta Ophthalmologica 58: 237-242.
19-Van Der Pol B A E (1986). Causes of visual impairment in children. Documenta Ophthalmologica 61: 223-228.
20-Rosenberg T (1987). Visual impairment in Danish children 1985. Acta Ophthalmologica 65: 110-117.
21-Robinson G C, Jan J J, Kinnis C (1987). Congenital ocular blindness in children, 1945 to 1984. American Journal of Diseases of children 141: 1321-1334.
22-Cao Ding-juan (1984). Investigations of some hereditary eye diseases causing blindness. Chinese Medical Journal 97: 223-228.

23-Tabbara K F, Badr I A (1985). Changing pattern of childhood blindness in Saudi Arabia. British Journal of Opthalmology 69: 312-315.
24-Fujiki K, Nakajima A, Yasuda N, Tanabe U, Kabasawa K (1982). Genetic analysis of microphthalmos. Ophthalmic Paediatrics and Genetics 1: 139-149.
25-Chirambo M C, Benezra D (1976). Causes of blindness among students in blind school institutions in a developing country. British Journal of Ophthalmology 60: 665-668.
26-Wilson J(ed),(1984). World blindness and its prevention,Vol 2. Oxford University Press, Oxford.
27-Schappert-Kimmijser J (ed), (1975). Causes of severe visual impairment in children and their prevention. Documenta Ophthalmologica 39(2): 215-283.
28-Jan JJ, Freeman RD, Scott EP (1977). Visual impairment in children and adolescents. Grune & Stratton, New York.
29-Lindstedt E (1969). Causes of blindness in Sweden. Acta Ophthalmologica Suppl. 104: 1-80.
30-Green JS, Johnson G J (1983). Hereditary diseases as causes of blindness in Newfoundland: Preliminary report. Canadian Journal of Ophthalmology 18: 281-284.

CAPITULO No. 07

VALORACION OFTALMOLOGICA Y AUDIOLOGICA DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD GENETICA

Felipe Escallon, MD.
Vicente Rodríguez M. MD.

I. EVALUACION OFTALMOLOGICA

Ante un paciente con enfermedad genética en quien se sospecha alguna alteración ocular, debe realizarse una completa valoración especializada. Los pasos a seguir idealmente son:

1. HISTORIA CLINICA:

Antes del examen ocular del niño, o aún en un adulto, es muy importante la elaboración de una excelente historia clínica, especialmente encaminada a detectar las enfermedades genéticas. Es por esto que aún antes del parto y con el solo interrogatorio, se puede sospechar la presencia de alteraciones de origen genético, las cuales podrían ser confirmadas por diversos métodos pre, peri o postnatales.

1.1- Antecedentes familiares.

- Se debe interrogar sobre si existe consanguinidad de los padres y el grado de esta, la cual podría contribuir a una enfermedad autosómica recesiva. Así mismo, ante la presencia de enfermedades de transmisión genética en la familia, como la retinitis pigmentosa, debe determinarse cuales familiares están afectados por la enfermedad, y de esta forma definir el tipo de herencia en cada familia, bien sea autosómica recesiva, dominante o ligada al sexo.

- La edad de aparición de los síntomas puede orientar un poco. Por ejemplo, en la atrofia óptica familiar, los síntomas son mucho más tempranos y severos en el tipo autosómico recesivo, que en el autosómico dominante donde son más tardíos y mas leves.

- Igualmente importante es, investigar la presencia de ciegos o personas con muy mala agudeza visual en la familia, pues muchas veces los padres desconocen el diagnóstico

de la entidad, pero su presencia en varios miembros de una misma familia debe hacer sospechar una enfermedad hereditaria.

- Los defectos refractivos en los miembros del grupo familiar deben aparecer consignados en la historia clínica. Es bien sabido que tanto la miopía, el astigmatismo, y la hipermetropía alta, son hereditarias. La presencia de estrabismo es muy importante, ya que este también tiene un comportamiento hereditario, no muy bien estudiado aún, y que varía de acuerdo al tipo entidad, bien sea endotropia congénita, endotropia acomodativa, etc.

- Finalmente, se debe registrar cuantos hermanos tiene el paciente, su edad, sexo, y si padecen alguna enfermedad ocular o sistémica sugestiva de un síndrome genético.

1.2- Antecedentes personales.

-Son muy importantes los referentes al parto, y aún los datos antes de la concepción. Si hay sospecha de infección intrauterina (TORCH), es bueno saber si la madre tuvo virosis en la infancia, o si fué vacunada alguna vez en su vida. Lo ideal hoy en dia es que a una mujer sexualmente activa, aunque no esté pensando en quedar embarazada, se le deben pedir títulos de anticuerpos contra Toxoplasma, Rubeola, Citomegalovirus, Herpes I y II, y Sífilis. Si por ejemplo, sus títulos de anticuerpos antirubéola son negativos o debilmente positivos, debe ser vacunada, y esperar seis meses para quedar embarazada. En el caso de positividad de otros anticuerpos, debe ser tratada si es el caso, sífilis, toxoplasmosis, o vigilada y asesorada como en el caso de herpes genital. La positividad para el citomegalovirus es tranquilizadora, siempre y cuando no este activa la enfermedad, pues indica que la madre no va a padecer esta enfermedad durante el embarazo. Empieza a tomar importancia la titulación de anticuerpos contra el virus del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (HIV), dado el alto porcentaje de niños infectados, producto de madres con la enfermedad. Así pues, debemos determinar si a la madre le hicieron títulos de anticuerpos contra las entidades mencionadas, definir durante que época de la gestación, indagar por los resultados de estos y si hubo o no tratamiento farmacológico, como en el caso de la toxoplasmosis. También si al recién nacido le practicaron estas pruebas, sus resultados, y sobre todo, si fué titulación de inmunoglobulina G, M, o ambas.

- Los hábitos de la madre durante el embarazo son de vital importancia. El alcoholismo, farmacodependencia, o ingestión de substancias terapéuticas, pueden ser causantes de malformaciones en el niño, como el síndrome fetal-alcohólico, causante entre otras cosas, de hipoplasia de los nervios ópticos.

- La salud de la madre durante el embarazo debe ser investigada, pues un episodio febril, con o sin brote, puede ser la clave diagnóstica y el punto del que puede partir toda la investigación.

- También debe determinarse si el parto fué a término o no. En caso de prematuridad, es definitivo saber de cuantas semanas de gestación. Si hubo incubadora, saber durante cuanto tiempo. Es muy importante el antecedente de uso de respirador, presencia de membrana hialina, sepsis y exsanguineo-transfusiones. En caso de parto vaginal, interrogar sobre instrumentación durante el mismo por las posibles lesiones que se pueden producir sobre el globo ocular, especialmente la cornea. Como fué el trabajo de parto, si este fué prolongado, si hubo sufrimiento fetal agudo o alguna otra complicación. En caso de parto por cesárea se debe determinar las causas de esta.

- El peso al nacer siempre debe ser investigado, ya que la retinopatía del prematuro se debe descartar en todo recién nacido de menos de 1800 grs.

- Es muy frecuente que cuando se toman los datos iniciales, se ignore por completo al niño y se limite a preguntar mecánicamente a la madre o acompañante. Recordemos que el paciente es el niño, y por lo tanto lo primero es saludarlo a el o ella, preguntarle su nombre, edad, fecha de nacimiento, etc; no importa si los datos que proporciona son inexactos, pues en seguida se confirmarán, pero lo más importante es que la impresión inicial para el niño haya sido buena. Finalmente, se debe hacer una descripción detallada de la enfermedad actual, tratamientos oftalmológicos previos, uso de anteojos, cirugías, drogas oculares y sistémicas utilizadas.

2. EXAMEN DEL PACIENTE:

2.1- Recomendaciones Generales.

- Al hacer un examen ocular en un niño se debe pensar en que estamos ante un paciente muy distinto a un adulto, y por lo tanto su manejo es especial. La cooperación del paciente pediátrico depende en gran parte de la impresión que tenga el niño al entrar a la sala de espera del consultorio. Esta debe ser acogedora y decorada para ellos; los juguetes no deben ser unos objetos de adorno, y por lo tanto inalcanzables, sino algo que ellos puedan tomar libremente. Es aconsejable tener acondicionado un cuarto de juegos, donde ellos puedan estar libremente. La actitud del personal auxiliar es fundamental, y por lo tanto los debemos instruir y seleccionar adecuadamente.

- Al entrar al consultorio debemos seguir las mismas recomendaciones anteriores, es decir, saludar en primer lugar al niño, y luego a los padres. El consultorio no debe ser una oficina inalcanzable y de entrada restringida. Nada peor que limitar la entrada a los familiares; si el niño viene acompañado de sus padres, ambos deben estar presentes durante la consulta. No se aconseja el uso de bata blanca, ya que asusta al niño y le recuerda las vacunas, inyecciones y el hospital.

- El interrogatorio debe hacerse inicialmente al niño, salvo que sea de muy corta edad; preguntarle en que curso está, cual es su colegio, si conocemos ese plantel es muy agradable para el paciente que le hagamos algunos comentarios sobre él, hacerlo sentir que el paciente es él o ella. Una vez que el niño nos ha contado que le sucede, nos

dirigiremos a los padres para obtener una información más precisa, pero que para el niño sonará simplemente como algunos detalles adicionales a lo que nos contó.

- Al invitarlo a sentarse en la silla de examen, se le debe dar la opción de hacerlo solo o alzado por el padre o madre. Si, como sucede frecuentemente nos llevan a los dos o tres hijos para consulta oftalmológica debemos iniciar el examen con el mayor para que los otros hermanos menores observen y cuando les llegue su turno hayan perdido todos los temores.

2.2- Examen Externo.

Antes de la toma de la agudeza visual debemos hacer un examen externo no solo del globo ocular y sus anexos, sino del paciente en general. Buscar posiciones anómalas de la cabeza que nos deben hacer sospechar un estrabismo paralítico; la forma y tamaño del cráneo y la cara; la implantación de los pabellones auriculares; el peso y la talla; forma de las extremidades, etc.

2.3- Agudeza Visual.

La toma de la agudeza visual, que parece tan sencilla, es algo que debe hacerse correctamente. Los niños tienden a hacer trampa cuando ven mal por un ojo, y rotan la cabeza para tratar de usar el ojo ocluido, en este caso el ojo de buena agudeza visual. Esta se toma y se valora según la edad. En niños menores de tres años no podemos obtener un dato en cifras; aunque existen pruebas como el test de la mirada preferencial, que pretenden darlas, estos son complejos y toman mucho tiempo, por lo que su uso se ha dejado para condiciones de investigación y no para circunstancias clínicas usuales.

En estos niños entonces valoramos la agudeza visual con la fijación; se usan juguetes llamativos y que hagan ruido, tanto para lejos como para cerca. Por este medio podremos saber si la fijación es central, estable y mantenida, y sobre todo si la visión es simétrica o asimétrica. La fijación no se desarrolla sino hasta la semana doce de vida, que se considera como el período crítico del desarrollo visual; si existen obstrucciones en el eje visual, como una catarata congénita, y esta no es operada antes de la semana doce, se puede perder irremediablemente la posibilidad de una buena agudeza visual. También si encontramos una mala fijación en un niño mayor de doce semanas es altamente sugestivo de patología ocular y su causa debe ser investigada. En niños mayores de tres años se utilizan los optotipos con figuras, "E" direccional y letras, según el nivel de escolaridad.

2.4- Forias Y Tropias.

Por medio de diferentes pruebas y según la edad del paciente, debemos investigar la presencia de forias o de tropias. Una FORIA es una desviación latente, no visible en condiciones normales, rara vez sintomática y que usualmente no necesita tratamiento. La TROPIA es una desviación manifiesta, es el estrabismo como tal u ojo "bizco". Por medio de los prismas se cuantifica dicha desviación, la cual se debe medir en todas las posiciones de la mirada. Es normal que en los tres primeros meses de vida el niño

presente desviaciones oculares no constantes; pero si después de esa edad persiste la desviación, debe ser remitido al oftalmólogo pediatra y no esperar hasta los dos o tres años, cuando el pronóstico funcional ya no será tan bueno.

2.5-Versiones Y Ducciones.

Las versiones y ducciones son los movimientos de los ojos. Estos nos permiten evaluar el movimiento conjugado de ambos ojos (versiones), o el movimiento de cada ojo por separado (ducciones). Es sencillamente, una valoración de los músculos extraoculares para determinar hiper e hipofunciones, y de los pares craneanos III, IV y VI.

2.6- Estado de las Pupilas.

La respuesta pupilar a la luz, que es una prueba sencilla y fácil de realizar, es sin embargo de una gran ayuda diagnóstica. Sirve para evaluar la función del primer par, del núcleo parasimpático del tercer par y del tercer par como tal. Las alteraciones en el tamaño de la pupila, en la respuesta a la luz (como la pupila de Marcus-Gunn) son de un gran valor clínico. Muchas veces no se necesitan aparatos sofisticados para sospechar una atrofia del nervio óptico, con una simple linterna lo podemos evaluar.

2.7- Estereopsis.

Es una prueba para determinar la percepción de profundidad y se hace de rutina en niños mayores de tres años.

Se utilizan unos anteojos con filtros polarizados que permiten observar en tercera dimensión diferentes figuras. Si es normal, nos indica que los ojos están derechos y que además existe percepción visual simultánea por ambos ojos (visión binocular). Esta prueba es esencial para detectar y evitar a tiempo ambliopias.

2.8- Pruebas de Color.

Sirven para detectar los defectos congénitos y adquiridos en la percepción del color. En cuanto a las alteraciones congénitas que alteran la percepción del color, sabemos que suelen ser mucho más frecuentes en hombres que en mujeres, ya que la protanopia (defecto de los rojos) y la deuteranopia (defecto de los verdes), son de transmisión ligada al cromosoma X; este mecanismo de herencia implica que la mujer pueda ser portadora asintomática.

La tritanopia (defecto de los azules), es en cambio de herencia autosómica recesiva y por lo tanto afecta por igual a hombres y mujeres; su incidencia en general es muy baja y existen pocos casos descritos en la literatura. En el caso de los defectos adquiridos del color, son secundarios a patología de retina o del nervio óptico. Usualmente no son tan definidos como los defectos congénitos, ya que tienden a afectar varios espectros del color.

2.9- Biomicroscopia.

La biomicroscopia con la lámpara de hendidura nos permite valorar en detalle los párpados, la conjuntiva, la cornea, el iris, el cristalino, el vítreo y con la ayuda de lentes especiales, el ángulo camerular y la retina. En los niños menores de dos años es difícil

lograr perfecta colaboración para la biomicroscopia, por lo que en ellos se puede realizar una buena valoración del segmento anterior del ojo ayudados por unas lupas.

2.10- Tonometría o Medición del Tono Ocular.

La medida del tono ocular se puede realizar con el tonómetro aplanático, que va incorporado a la lámpara de hendidura. La tensión ocular se mide en milímetros de mercurio, y debe ser menor de 20. Sin embargo, en recién nacidos esas cifras máximas de normalidad están alrededor de 15 mm Hg. En oftalmología pediatrica la toma de la tensión ocular se hace frecuente por valoración digital, es decir tocando con los dedos, ya que los niños pocas veces colaboran para tomarla con el tonómetro. Ahora bien, si existe una fuerte sospecha de que la tensión esté elevada, o que puede elevarse como en los pacientes con cataratas congénitas y ojos pequeños, se puede tomar bajo sedación con hidrato de cloral y con un tonómetro manual.

2.11- Refracción bajo Cicloplegia.

Una vez que hemos valorado todo lo descrito anteriormente, de rutina, se debe dilatar la pupila del niño para realizar la segunda parte del examen como es la refracción y el fondo del ojo. NUNCA se debe tratar de determinar fórmulas de anteojos en los niños sin dilatar la pupila con drogas cicloplégicas (fármacos que paralizan el músculo ciliar); de otra forma, se corre el riesgo de obtener medidas inexactas dada la gran capacidad de los niños de acomodar (enfocar), lo cual se logra con el músculo ciliar. Dicho de otra forma, un hipermétrope bajo puede aparecer como un miope, o un hipermétrope alto aparecer con menos dioptrias de las que realmente tiene.

El músculo ciliar es inervado por la rama parasimpática del tercer par; por lo tanto, las drogas cicloplégicas en realidad tienen un efecto de bloqueo parasimpático. Durante muchos años se utilizó atropina en gotas, pero su uso ha decaído con el tiempo debido a sus complicaciones. En los niños es necesario aplicarla durante tres dias seguidos, lo que hace que tengamos que dividir la consulta en dos sesiones, demorando la solución inicial del problema, ademas de que su efecto dura hasta quince dias. Por estos inconvenientes, hoy en dia se utilizan derivados de la atropina como el ciclopentolato, cuyo efecto empieza a los cuarenta minutos y se prolonga hasta doce a diez y seis horas. De esta forma en una sola consulta se podrá hacer todo el examen.

2.12- Fondo de Ojo.

Se hace bajo dilatación pupilar. La utilización del oftalmoscopio indirecto nos permite una visión panorámica, a diferencia del oftalmoscopio directo, que por su alto aumento nos da una visión más detallada pero más limitada, haciendo que sea necesario acercarse demasiado al paciente.

Se inicia valorando el aspecto del nervio óptico, el cual debe ser rosado o rojizo. Si existe palidez total o localizada es indicativo de atrofia óptica. La excavación del mismo es muy importante en los casos de elevación de la tensión intraocular. En seguida se observarán las arterias y venas, su disposición y dirección. En los casos cicatriciales de la retinopatía del prematuro por ejemplo, estas se observan rectas y

traccionadas. Sin embargo en estado agudo de la retinopatía del prematuro, pueden verse tortuosas y engrosadas lo que es evidencia de una insuficiencia vascular. Las alteraciones del epitelio pigmentario son de gran importancia en el paciente pediátrico. En los recién nacidos la pigmentación de la retina y la coroides no se ha completado, lo que permite observar fácilmente aspectos de la coroides, por transparencia de la retina. Esta pigmentación se completa hacia el tercer mes y por esto los iris de los recién nacidos tienden a oscurecerse (pigmentarse). La rubéola y sífilis congénita, dan el aspecto de sal y pimienta en la retina, mientras que el albinismo ocular y oculocutáneo muestran un gran defecto en la pigmentación de la retina y la coroides.

2.13- Exámenes Especiales.

Según los hallazgos iniciales, se recurrirá o no a exámenes especiales. Si tenemos dificultad para observar el interior ocular esta indicada la ecografía; esta es una ayuda inmensa en el diagnóstico, aún en casos en los cuales tenemos una buena visualización como en el retinoblastoma. La ecografía en el retinoblastoma es mandatoria como prueba diagnóstica así observemos claramante la lesión. Si tenemos dudas con respecto a la agudeza visual y aún no podemos tomarla dada la edad del paciente, o si sospechamos patología de la vía visual, los potenciales visuales evocados nos pueden ayudar en la evaluación del niño. Estos son un electroencefalograma modificado, que registra los potenciales de la corteza occipital (visual), luego de un estímulo con luz o con una pantalla que muestra un cuadriculado como un tablero de ajedrez. Es una prueba para valorar la vía visual desde la fóvea hasta la corteza occipital. En el estudio de la función de los conos y los bastones, como en las enfermedades degenerativas de la retina, contamos con el electroretinograma; este registra los potenciales generados en la retina luego de un estímulo a la misma.

Según las condiciones en que se tome la prueba se evalúan diferentes células. Así por ejemplo, las condiciones fotópicas (con luz) valoran los conos, mientras que las escotópicas (oscuridad) valoran los bastones. El valorar separadamente estos tipos de células, nos permite evaluar enfermedades como la retinitis pigmentosa, en la cual se afectan primero los bastones, lo que explica que estos pacientes se quejen inicialmente de mala visión en la oscuridad. Esta prueba se puede complementar con el electrooculograma que valora especificamente al epitelio pigmentario. Finalmente, el examen de Campimetría o medición del campo visual, sirve para evaluar al nervio óptico. Util cuando se sospeche glaucoma, tumores que compriman el quiasma (craneofaringiomas, adenomas de hipófisis, etc) o cuando se requiera evaluar la retina periférica.

II. EVALUACION DEL NIÑO CON ENFERMEDAD AUDITIVA

1. Consideraciones Generales.

- En los pacientes que se les detecta una hipoacusia neurosensorial bilateral, es decir, que tienen afecciones de la coclea, del nervio auditivo o de origen central, en primer lugar tenemos que establecer el grado de hipoacusia de cada oído y tratar de definir la etiología. Con respecto al grado de pérdida auditiva, tomamos el promedio encontrado en la audiometría tonal convencional para el umbral de detección a las frecuencias de 500, 1000 y 2000 Hz., y clasificamos al paciente de la siguiente forma:

**Para promedios entre 20 y 40 dB., hablamos de pérdidas leves.*
**Entre 40 y 60 dB., de pérdidas moderadas.*
**Entre 60 y 90 dB., de pérdidas severas*
**Promedios mayores de 90 dB., de hipoacusias profundas.*

En general la rehabilitación de los hipoacúsicos severos, moderados y leves es bastante buena, alcanzando niveles excelentes aún en hipoacusias severas. Los hipoacúsicos profundos tienen serias dificultades en el desarrollo del lenguaje y deben recurrir a técnicas de comunicación total, que incluyen lenguaje de señas, manual y expresión corporal.

- En algunas instituciones Colombianas ya se están desarrollando programas varios de detección de hipoacúsicos, que incluyen principalmente audiometrías individuales en escolares y preescolares y en adultos de empresas y entidades varias y sus familiares, incluyendo población infantil. Obviamente el cubrimiento que se logra es muy limitado, pero aún así creemos que debe ser obligatoria la realización de una audiometría tonal, anual, para toda la población preescolar y escolar, en todos los años de la educación y en todo el país; al igual que se práctica con buen cubrimiento para los exámenes de agudeza visual.

De esta forma sería muy difícil dejar de diagnosticar niños hipoacúsicos que actualmente llegan a ser catalogados como personas de lento aprendizaje o retrasados mentales, cuando solamente tienen hipoacusias que no han sido diagnosticadas. La siguiente resulta ser una muy útil clasificación de grupos de personas de alto riesgo para nacer con hipoacusias neurosensoriales o para que las desarrollen o las adquieran más tarde. Entre estas están:

1. Niños nacidos de madres con historia de enfermedades eruptivas durante el embarazo, especialmente en el primer trimestre y sobre todo las diagnosticadas como rubéola o sarampión.
2. Niños productos de padres con algún grado de consanguinidad, por la mayor incidencia de enfermedades de origen genético.
3. Niños con antecedentes de hipoacusias neurosensoriales en sus familias.
4. Niños con historia de parto prematuro, sufrimiento fetal, parto difícil, cuadros de hipoxia o anoxia perinatal.
5. Niños con historia de incompatibilidad de Rh de los padres y de hiperbilirrubinemias importantes con control médico tardío.

6. Niños sometidos a tratamientos con drogas ototóxicas, especificamente antibióticos aminoglicósidos; o producto de madres tratadas con esta medicación durante el embarazo.
7. Niños con antecedente de meningitis o meningoencefalitis.
8. Niños con antecedente de trauma craneoencefálico.
9. Niños con antecedente de parotiditis viral.

Estos dos últimos se consideran sobre todo para hipoacusias unilaterales, sin descartar la posibilidad de bilateralidad.

2. Historia Clínica.

El enfoque diagnóstico de un paciente con sospecha de alguna pérdida auditiva, se inicia con una anamnesis muy completa que debe incluir:
- Historia familiar completa, que recoge antecedentes médicos completos de los padres, historia laboral y educacional.
Historia completa prenatal, del parto y postnatal, en la mayoría de los casos con solicitud de resumen de historia clínica de los centros hospitalarios respectivos.
Historia personal, que incluye antecedentes patológicos, quirúrgicos, traumáticos, toxicoalérgicos, inmunológicos, etc.
Historia del desarrollo psicomotor, psicopedagógico y del lenguaje.
- Usualmente con esta muy completa anamnesis se obtiene una impresión diagnóstica acertada. Se busca en lo posible, corroborar el diagnóstico con ayudas de laboratorio, imágenes diagnósticas, valoración neurológica, genética y oftalmológica, especialmente por retinólogos.

3. Examen del paciente.
Además de lo ya mencionado es bueno evaluar lo siguiente:

3.1- *Valoración Otorrinolaringológica* (ORL) completa, que incluye examen físico y ampliación de algunos puntos de la anamnesis.
3.2- *Examen audiológico* completo que incluye:
Audiometría tonal por vía ósea y aérea, a veces en varias sesiones. Impedanciometría. Audiometría con juguetes. Exposición a juguetes sonoros, audiometría por observación y en muchos casos, potenciales evocados auditivos. También cuando la edad y el desarrollo del lenguaje lo permiten, se práctica una logoaudiometría.
3.3- *Evaluación de Terapia de Lenguaje*, que incluye detección de niveles de lenguaje, tanto en comprensión como expresión y evaluación de la funcionalidad del aparato fonoarticulador.
3.4- *Evaluación de Terapia Ocupacional* en busca de defectos de motricidad gruesa y fina, defectos de equilibrio y defectos en percepción visomotora y general.
3.5- *Evaluación de Psicología* que incluye detección de niveles de pensamiento, coeficiente intelectual, valoración del medio en el cual se desempeña el paciente, especialmente del medio familiar, el cual influye mucho en su pronóstico.
3.6- En algunos casos es necesario hacer una *valoración pedagógica*, para medir el desarrollo cognitivo y de esa forma ubicar al niño en el nivel que le corresponda.

3.7- *Valoración por el médico genetista*. En el paciente en el cual existen antecedentes familiares de hipoacusias y/o consanguinidad de los padres y en quien se sospecha enfermedad genética, el examen físico algunas veces confirma nuestra sospecha diagnóstica. Sin embargo, en la mayoría de los casos hay ausencia de signos que nos permitan asociar la hipoacusia a enfermedad genética específica; es allí donde se vuelve importante solicitar valoración genética que incluirá o no, según criterio del genetista, la realización de cariotipo u otros exámenes especiales. La consejería genética es de extrema importancia para los padres del paciente afectado, en la eventualidad del deseo de tener más hijos y de evaluar el riesgo de recurrencia de determinada enfermedad.
3.8- *Examen Oftalmológico*. También debe solicitarse valoración oftalmológica completa, que incluya fundoscopia y en muchos casos electroretinograma. Este examen nos permite el diagnóstico de pacientes con lesiones retinianas asociadas, como por ejemplo en el Síndrome de Usher y el diagnóstico diferencial de otras muchas retinopatías asociadas a hipoacusia. En etiologías de origen no genético también se presentan frecuentes anormalidades oftalmológicas, que deben incluirse dentro del diagnóstico diferencial. Frecuentemente confirmamos o descartamos la impresión diagnóstica previa, con el examen oftalmológico.
3.9- Con frecuencia, los *estudios de imágenes diagnósticas*, especificamente la escanografía de oídos de alta resolución, nos permite encontrar aplasias del oído interno, como la aplasia de Mondini (coclea con una y media vueltas) o la aplasia de Mitchell (ausencia de oído interno), asociadas a varias enfermedades de origen genético.

3.10- La *valoración del sistema vestibular*, que incluye pruebas posicionales, pruebas de función cerebelosa y pruebas de estimulación calórica con electronistagmografía, en algunos casos son exámenes sumamente útiles. Así pues, nos permiten por ejemplo la clasificación de los tipos del Síndrome de Usher, o evaluar y/o cuantificar la respuesta vestibular, la cual será diferente según sea la etiología.
3.11- *Definición de cada caso.* Todo el material recopilado idealmente debe ser llevado a una Junta de Diagnóstico. Allí se establecería, dentro de lo posible, la etiología de la hipoacusia, se definirían tanto el desarrollo del paciente como los potenciales observados y se le ubicaría en un grupo determinado para iniciar su habilitación o su rehabilitación según cada caso.

4.- Opciones Posteriores al diagnóstico.

4.1- Todo hipoacúsico debe ser objeto, en lo posible, de adaptación de audífonos, que aunque no le permita en la mayoría de nuestros casos discriminar lenguaje, los conecta un poco con el medio ambiente y les permite por ejemplo, detectar la presencia o ausencia de sonidos fuertes. En los pacientes que si logran niveles de discriminación de lenguaje importantes (por encima de 30-40%), la adaptación de audífonos es indispensable, para su buen desempeño y para la mejor adquisición y mantenimiento del lenguaje.

4.2- Los programas de habilitación para el paciente hipoacúsico, deben siempre efectuarse en grupos que cumplan requisitos de edad, de desarrollo psicopedagógico y del lenguaje. También es posible efectuar tratamientos de terapia individual en los casos que requieren refuerzo de determinadas áreas para lograr su nivelación a un determinado grupo.

Pueden utilizarse diferentes métodos. Como se menciona en varios capítulos, existe el método Verbotonal, que nació en Yugoslavia, para la habilitación de hipoacúsicos moderados, severos y profundos en límites superiores (90 dB). Idealmente debe ser iniciado desde edades tempranas, para lograr el desarrollo del lenguaje, que en muchos casos permite la incorporación de hipoacúsicos en programas de educación para oyentes normales.

El Método Verbotonal, a grandes rasgos, utiliza unos aparatos llamados Suvag, los cuales producen gran amplificación de los sonidos, a través de auriculares o cascos, permiten transportar o transformar las frecuencias de los sonidos ambientales y de la voz, por medio de diferentes filtros de banda baja, media o alta y llevarlos al campo optimal de la audición del paciente, es decir, el rango frecuencial en que mejor percibe los sonidos, de modo que aprende a oír y a discriminar fonemas, que en un momento dado están por fuera de su campo optimal.

Este método también se vale de la utilización de vibradores corporales, que se colocan en las muñecas, tobillos etc, y que le permiten al individuo percibir a través de la vía propioceptiva, la vibración de los diferentes fonemas y lograr con el tiempo una integración a nivel cortical, que le permite identificar y entender mucho más fácilmente, dos componentes esenciales en cualquier idioma, que son el ritmo y la entonación.

Esto hace que con el tiempo, el lenguaje que adquieren estos pacientes, sea mucho más natural e inteligible, comparado con lo que se obtiene por los métodos convencionales de terapia del lenguaje.

En pacientes hipoacúsicos muy profundos o en pacientes anacúsicos, o en pacientes hipoacúsicos severos y profundos que no recibieron estimulación temprana, o ningún tipo de terapia que permitiera adquisición de lenguaje, en los primeros años de vida y en la edad preescolar y escolar, es extremadamente difícil lograr la oralización. Por lo tanto, con el objetivo de no permitir el severo retraso psicopedagógico que adquieren dichos pacientes, se utiliza el método de Comunicación Total, que basicamente es un nuevo "lenguaje" que utiliza señas con las manos, los brazos, la cara y el cuerpo y que junto con la labiolectura, logran que el individuo reciba prácticamente todo el cúmulo de información que puede recibir cualquier persona.

4.3- Actualmente se abre una posibilidad muy importante en la rehabilitación del paciente sordo profundo, o sordo severo bilateral, la cual es el Implante Coclear. A pesar de los costos que esta tecnología implica, cada día es más factible su integración. El implante coclear permite convertir al paciente hipoacúsico profundo congénito, en hipoacúsico leve o moderado, lo que cambia completamente el panorama de su rehabilitación, permitiendole alcanzar niveles mucho más altos en lenguaje y conocimiento general. En la medida en que se logran avances en esta tecnología, se abarataran los costos y se podría implantar a más pacientes con excelentes resultados. Nuestros esfuerzos deben dirigirse en esta dirección.

BIBLIOGRAFIA

1.-
2-
3-

.
.
.
.

II PARTE

CAPITULO No. 8

ENFERMEDADES METABOLICAS DE ORIGEN GENETICO: LIMITACIONES OCULARES Y AUDITIVAS

Martalucia Tamayo F., MD, MSc.
Jaime Bernal., MD, PhD.

I. INTRODUCCION

La GENETICA BIOQUIMICA es la rama de la genética que se encarga de estudiar las vías metabólicas normales, así como los errores congénitos del metabolismo. Es tal la complejidad del metabolismo humano, que una alteración bioquímica de origen genético, por lo general da origen a una serie de manifestaciones fenotípicas que usualmente comprenden más de un sistema del organismo, originando así diversos síndromes de severidad variable (1,2,4). Una de las constantes de estas enfermedades metabólicas, es su compromiso ocular y visual, el que con frecuencia se presenta simultáneamente ocasionando importantes limitaciones físicas y psicosociales, ya que son responsable de un considerable número de enfermedades que pueden llevar a un individuo a la "sordo-ceguera" (3,5,6,8,9).

Ahora bien, cualquier interrupción de una vía metabólica específica, puede dar lugar a diversas consecuencias dependiendo de la clase de procesos bioquímicos que se involucren. Es decir, que la alteración de un gen que codifica para una proteína específica que haga parte de alguna vía metabólica, puede ocasionar basicamente dos cosas:

a) Ausencia total o parcial de una enzima.
b) Alteraciones de su cadena polipeptídica, que pueden traducirse en disminución de su actividad o pérdida de ella.

Por otra parte, cuando se presenta un defecto enzimático de alguna naturaleza, sus consecuencias serán variadas según el nivel en que una vía metabólica se vea afectada. De este modo, las manifestaciones fenotípicas observadas en los afectados pueden deberse al acumulo del sustrato, la falta del producto o a efectos secundarios de los metabolitos de las vías metabólicas alternas.

Tal es el caso de las alteraciones de los mucopolisacaridos, en las que los productos intermedios no metabolizados se almacenan intracelularmente. Por el contrario, en enfermedades como la Fenilcetonuria, ocurre un acumulo de fenilalanina y esto es suficiente para producir variados efectos nocivos en el organismo. Como no todos los mediadores bioquímicos son enzimas y algunos representan moléculas de transporte, esto explica la existencia de otra clase de alteraciones metabólicas que tienen una etiopatogenia diferente.

La mayoría de los trastornos enzimáticos presentan una herencia autosómica recesiva. Cuando un defecto primario involucra una proteína transportadora difusible, como lo es por ejemplo la hemoglobina y la ceruloplasmina, la enfermedad se hereda también en forma recesiva. Sin embargo, cuando las proteínas están adheridas a la membrana celular en forma de receptores, los defectos suelen heredarse de diversa manera, así pues, algunos son autosómicos recesivos como en el caso del síndrome de feminización testicular, mientras que otros presentan herencia autosómica dominante como en el caso de la osteodistrofia hereditaria de Albright (1,2,3,5,10).

Una vez aclarados estos aspectos, veamos las clases de alteraciones metabólicas que pueden presentarse, analizando en más detalle aquellas entidades más comunes y las que presentan una mayor frecuencia de lesiones oculares y/o auditivas. Debe tenerse en cuenta que un defecto genético puede dar lugar a alteraciones de los carbohidratos, de los globosidos y gangliosidos, de los mucopolisacaridos, de las purinas y pirimidinas o de los aminoácidos.

II. MUCOPOLISACARIDOSIS.

Los mucopolisacaridos (MPS) por lo general tienen en alguno de sus extremos una proteína, lo que se conoce como una "subunidad proteoglicano". Se clasifican en las siguientes clases: Condroitin -4-sulfato, Condroitin-6-sulfato, Condroitin, Dermatan sulfato, Heparan sulfato, Queratan sulfato y Acido Hialuronico.

Su distribución en los tejidos es variada. En piel y arterias se encuentra más que todo ácido hialuronico y dermatan sulfato, los que ayudan a la formación de la matriz extra celular, dan estabilidad al tejido conectivo y colaboran con el efecto lubricante del líquido sinovial. Según la enzima comprometida, las mucopolisacaridosis (MPS) se clasifican de la forma en que se muestra en la tabla 8.1.

TABLA 8.1

CLASIFICACION DE LAS MUCOPOLISACARIDOSIS

MPS I:

SINDROME DE HURLER (MPS Tipo I.H)	
SINDROME DE SHEIE (MPS Tipo I.S)	@-L-Iduronidasa
MPS COMPUESTA (Tipo H/S)	

MPS II:

SINDROME DE HUNTER tipo A.....	Sulfatasa sulfo-iduronida
SINDROME DE HUNTER tipo B.....	Sulfatasa sulfo-iduronida

MPS III:

SINDROME DE SANFILIPPO A	.....	Heparan-N-sulfato sulfatasa
SINDROME DE SANFILIPPO B	.....	@-Glucosaminidasa
SINDROME DE SANFILIPPO C	.....	N-Acetíl coa:Acetiltransferasa

MPS IV:

SINDROME DE MORQUIO	Glucosamil-4-sulfatasa

MPS VI:

SINDROME DE MAROTEAUX-LAMY	Arilsulfatasa B

MPS VII:

SINDROME DE SLY	B-Glucuronidasa

MPS VIII: Glucosamil-6-sulfatasa

Basicamente, existe un defecto en el metabolismo lisosomal y un acumulo intracelular. Fenotípicamente son mas llamativos el síndrome de Hurler, Morquio y Maroteaux-Lamy, mientras que el síndrome de Sanfilippo es menos severo (4,5,7,11).

A-Las MPS y sus alteraciones oculares:

La importancia de las MPS en el campo de la oftalmología radica en la alta frecuencia de anormalidad corneal. En el síndrome de Hurler, por ejemplo, la opacidad corneal se asocia a retardo mental y anormalidades esqueléticas. En el síndrome de Hunter es menos frecuente y solo se demuestra a la biomicroscopia, mientras que en el de Morquio usualmente se presenta después de los diez años de edad. En la membrana de Bowman se encuentran histiocitos con inclusiones fibrogranulares y en el estroma se observan queratinocitos igualmente vacuolados. Por lo general la anormalidad está presente desde el nacimiento, pero en ocasiones se hace evidente unos años después.

***B-Las MPS y sus alteraciones auditivas*:**

Aunque se ha calculado que el 25% de las sorderas pudiera ser debidas a MPS, según el análisis realizado por Konigsmark en 1976, es bien difícil aseverar esto debido a la dificultad obvia de evaluar audiológicamente un individuo que presenta serias anomalías mentales, como es el caso de la mayoría de las MPS.

El síndrome de Hurler parece ser el que mas hipoacusia conductiva presenta, debido a las deformidades óseas y la frecuencia de otitis media crónica en esos pacientes. Así mismo, se cree que cerca de la mitad de los afectados de síndrome de Hunter presentan alguna clase de sordera, usualmente de tipo mixto y menos severa que en el anterior. Por el contrario, la limitación auditiva parece ser rara en el síndrome de Sanfilippo, mientras que en el Morquio es de inicio más tardío, de grado leve a moderado y de tipo mixto. Finalmente, en el síndrome de Maroteaux-Lamy la sordera es conductiva y se presenta en el 25% de los afectados (2,5,6,7,8).

Las MPS más frecuentes que cursan con alteración de ojo y oído, son las siguientes:

1-ENFERMEDAD DE HURLER:

**Sinónimos:*
MPS tipo I.H. Gargolismo. Deficiencia de @-L-Iduronidasa.

**Características clínicas:*
El niño puede aparentar normalidad al nacimiento, pero a los pocos meses se hace evidente la brusquedad de sus rasgos faciales y la opacidad corneal, así como la cifosis toracolumbar y la hepatoesplenomegalia. Hernia inguinal o umbilical, macroglosia, retardo mental, limitación articular, rinorrea, cardiopatía por depósito valvular y talla baja, son hallazgos frecuentes.
-Ojo y Oído: Sordera conductiva variable. Opacidad corneal, en unos pocos casos se ha descrito degeneración retiniana y atrofia óptica, posiblemente secundaria a papiledema.
**Laboratorio:* Excreción urinaria de Heparan sulfato y Dermatan sulfato.
**Etiología*: Herencia autosómica recesiva.

**Edad de detección;* Primer trimestre de vida.
**Referencias:* (3,4,5,7,8,9,12,13).

2-SINDROME DE HUNTER:

**Sinónimos:* MPS II, tipo A (leve) y tipo B (severa).
**Características clínicas:*
Al igual que la anterior la apariencia puede ser normal al nacimiento, pero durante los dos primeros años de vida comienza a evidenciarse la facies brusca. En el tipo A puede haber sobreviva hasta la vida adulta, pero en el tipo B usualmente hay muerte antes de la pubertad. Con frecuencia se observan problemas respiratorios, hernia inguinal o umbilical, limitaciones articulares, hepatoesplenomegalia, mientras que la valvulopatía es menos común. Aunque en el tipo A no se encuentra retardo mental, por lo general se observa conducta destructiva.
-Ojo y Oído: Hipoacusia mixta o conductiva en el 50% de los afectados. La opacidad corneal es rara, al igual que el papiledema o retinopatía pigmentaria.
**Laboratorio:* Excreción de dermatan y Heparan sulfato.
**Etiología:* Recesivo ligado a X.
**Referencias*: (3,5,7,8,11,13,14,15).

3-SINDROME DE MORQUIO:

**Sinónimos:*
MPS IV, Tipo A y B. Síndrome de Morquio-Ullrich.
**Características clínicas:*
Al nacimiento son normales, pero antes de los dos años de edad comienza a evidenciarse el clásico retardo del crecimiento. La enfermedad se caracteriza por enanismo, severas anormalidades esqueléticas de las extremidades y el tronco, especialmente genu valgo, pectus carinatum, lordosis y cifoescoliosis. La inteligencia es normal. Hay hipoplasia del esmalte dentario, hiperlaxitud articular y en unos pocos insuficiencia aortica.
-Ojo y Oído: Hipoacusia mixta o conductiva, presente en una gran cantidad de pacientes. Muy rara vez opacidad corneal y cuando se presenta, usualmente es de aparición tardía.
**Laboratorio:*
Excreción de Keratan sulfato.
**Etiología:* Autosómico recesivo.
**Referencias:* (3,5,7,8,13,16).
En la figura 13-1 se presenta una familia colombiana detectada, residentes en Saboyá, Boyacá.

III. MUCOLIPIDOSIS:

Las mucolipidosis son un grupo de enfermedades caracterizadas por alguna clase de alteración de las enzimas lisosomales. Fenotípicamente son muy similares a las mucopolisacaridosis y a las esfingolipidosis. Estas enfermedades de depósito lisosomal se han clasificado de la siguiente forma:

1-Tipo I: También denominada Síndrome de mioclonía y mancha-rojo-cereza, Deficiencia de neuraminidasa, lipomucopolisacaridosis o Sialidosis.
2-Tipo II: Enfermedad de células I o Enfermedad de Leroy.
3-*Tipo III:* Denominada también Polidistrofia Pseudo-Hurler o Pseudopolidistrofia.
4-Tipo IV:(Algunos autores solo consideran tres tipos.)
También denominada Deficiencia gangliosida de neuraminidasa o de sialidasa.

*Las características clínicas generales son una facies brusca, deformidades esqueléticas y retardo mental. Clásicamente presentan lesiones oculares corneales y se ha demostrado cantidades aumentadas de MPS en la cornea, sin que se demuestre aumento de su excreción urinaria. Opacidad corneal ha sido reportada en todos los tipos de la enfermedad, aunque no es uno de los hallazgos físicos más prominentes. En la tipo III por ejemplo, usualmente solo es detectable al examen de lámpara de hendidura.

*Al examen de laboratorio clásicamente se encuentra que no hay excreción urinaria aumentada de MPS. Pero a la biopsia de piel o al cultivo de fibroblastos, si logra demostrarse concentraciones aumentadas de estos. Así mismo, biopsias de retina, cerebro y otros tejidos neuronales han demostrado cantidades aumentadas de glicolipidos (4,5,17,18).

FIGURA 8.1 - Familia con Síndrome de Morquio. (Cortesia Dr. Ignacio Briceño. Instituto de Genética Humana, Universidad Javeriana).

IV. OTRAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO LIPIDICO:

En este grupo se reúnen diversas entidades causadas por deficiencias enzimáticas que ocasionan un acumulo intracelular de lípidos. Basicamente se refiere a:

-Las gangliosidosis (entre ellas la Enfermedad de Tay-Sachs),
-Las glucosil-ceramidosis (Enfermedad de Gaucher),
-La esfingomielino-lipidosis (Enfermedad de Niemann-Pick),
-Las glucoesfingolipidosis (Enfermedad de Fabry),
-Las leucodistrofias (Enfermedad de Krabbe y la Metacromática),
--Las lipofuccinosis (Enfermedad de Batten),
-Las enfermedades de depósito de ácido fitanico (Síndrome de Refsum),
-La deficiencia de lipoproteínas séricas (Enfermedad de Bassen-Kornzweig)
-y las hiperlipoproteinemias familiares (1,3,4,5,7,18).

Estas entidades usualmente son infrecuentes. Hasta donde se sabe, la mayoría de estas producen anormalidades visuales, pero no existe evidencia de alteraciones auditivas. Debido a que la mayor parte de estas entidades producen serias alteraciones neurológicas, algunas de ellas serán descritas en el capítulo correspondiente a este tema. Las menos infrecuentes son:

1-Enfermedad de Tay-Sachs:

La forma clásica es denominada gangliosidosis GM2 tipo I. Es una alteración que manifiesta lesiones neurodegenerativas de inicio a, espasticidad y ataxia. muy temprana edad, alrededor de los 4 o 5 meses de vida y clásicamente cursa con hipotonia Con el

empeoramiento de esta sintomatología se pierde la visión y aparecen episodios convulsivos. Para mayor información se recomienda la siguiente bibliografía: 4,7,9,10,11,18,19.

2-Enfermedad de Niemann-Pick:

Existen cuatro tipos descritos. La mayoría de los casos conocidos son del tipo A, que es la forma infantil aguda con compromiso neurológico y hepatoesplenomegalia. Al inicio la enfermedad puede ser difícil diferenciarla de un síndrome de Gaucher. Sus alteraciones oculares se limitan a un compromiso eminentemente retiniano. Para profundizar en el tema se recomienda la siguiente bibliografía: 4,7,11,18,21.

3-Enfermedad de Gaucher:

Se reconocen tres tipos de esta entidad, clasificados de acuerdo a la edad de aparición. El tipo I o del adulto, es relativamente benigno y compatible con sobrevida prolongada. El tipo II es de aparición alrededor de los 6 meses y presenta compromiso neurológico y visceral importante que causa rápidamente la muerte del niño. Finalmente el tipo III, el que también presenta compromiso neurológico pero es más benigno que el tipo 2. Las alteraciones oculares por lo general no son muy severas y se limitan a estrabismo o manchas de la esclera.
Bibliografía recomendada: 3,7,9,11,18,20.

4-Las Leucodistrofias:

Basicamente son de dos clases. La "Metacromática", en la que falta la enzima Arisulfatasa A, se establece hacia los tres años de vida con dramática regresión progresiva del desarrollo psicomotor, hasta llevar a la muerte antes de los diez años de edad. Se ha reportado cambios oculares consistentes en infiltrados grises perifoveales. Por otra parte, esta la de "Células Globoides", que es bastante similar y aún más agresiva que la anterior. En cuanto al compromiso sensorial, se ha descrito atrofia óptica y sordera en unos pocos casos.
Usualmente se evidencia antes de los 6 meses de vida con rápido deterioro y muerte alrededor de los dos años. Bibliografía recomendada: 2,4, 7,11,18,23,24.

5-Enfermedad de Batten:

También denominada lipofuccinosis neuronal o idiocia amaurótica. Puede presentarse desde la primera década de la vida o aún en la vida adulta. Caracteristicamente se presenta una pérdida visual lentamente progresiva, acompañada de deterioro mental y convulsiones. No se conocen reportes de compromiso audiológico, pero a nivel ocular, es frecuente observar alteraciones pigmentarias de la retina con o sin atrofia retiniana, palidez del nervio óptico y atenuación de los vasos de la retina. En ocasiones la destrucción retiniana es tan

extensa, que el ERG no registra respuesta alguna. Al examen de laboratorio, se observan granulaciones en los neutrofilos y vacuolas en los linfocitos. Su herencia es autosómica recesiva.
Bibliografía recomendada: 7,9,10,11,18,25).

V. ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS:

A) ENFERMEDADES DE DEPOSITO DE GLUCOGENO:

Son las denominadas glucogenosis, de las cuales se conocen cerca de nueve tipos diferentes. El glucógeno está compuesto de moléculas de glucosa unidas en cadenas de variable longitud y conformación. No todas son productoras de alteraciones oculares o auditivas y los hallazgos más sobresalientes se encuentran en las dos primeras formas.
*Clasificación:
El tipo I o enfermedad de von Gierke, cuyo defecto enzimático esta a nivel de la glucosa-6-fosfatasa. El tipo II o enfermedad de Pompe, en la que falta la enzima @-1-4-glucosidasa cuya función es degradar el glucógeno. Los tipos III y IV en los que el defecto es a nivel de las enzimas ramificante y desramificante del glucógeno. El tipo V, en el cual falta una fosforilasa muscular. El tipo VI donde falta la enzima fosfoglucomutasa hepática y el tipo VII, donde la enzima faltante es la fosfofructasa muscular.

1-Enfermedad de Von Gierke: (G.tipo I):

Se caracteriza entre otras cosas, por talla baja, hepatomegalia y depósito graso en varios sistemas del organismo. Puede acompañarse de hiperuricemia o hiperlipidemia secundariamente al defecto enzimático. En la retina se observan múltiples manchas paramaculares amarillas. Su mecanismo de herencia es autosómico recesivo.
Bibliografía recomendada: 7,11,18,26.

2-Enfermedad de Pompe: (G. tipo II):

Severa hipotonia, cardiomegalia e hipotrofia muscular, que lleva a una muerte muy temprana generalmente antes del año de edad. Las lesiones oculares que han sido descritas parecen ser secundarias al infiltrado lisosomal de glucógeno observado en autopsias, en las que se refiere alteración a nivel de células del epitelio retiniano y de músculos extraoculares. Su mecanismo hereditario también es autosómico recesivo.
Bibliografía recomendada: 2,7,11,18,27.

B) GALACTOSEMIAS:

La galactosa es un producto del metabolismo de la lactosa, la cual es un isomero de la glucosa. Su alteración metabólica basicamente puede encontrarse a nivel de dos enzimas importantes: La uridil-transferasa y la galactoquinasa. El aumento de galactosa en suero y en orina es diagnóstico de la enfermedad. *Lesiones oculares: tanto en la galactosemia por déficit de transferasa, como en la debida a la deficiencia de galactoquinasa, se encuentra frecuentemente cataratas centrales en los estadios iniciales y maduras en los avanzados, con una apariencia clásica que ha sido llamada en "gota de aceite". Ambas formas son de herencia autosómica recesiva.
*Bibliografía recomendada: 2,4,7,11,18,28,29.

VI. ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LOS AMINOACIDOS:

Estos desordenes por lo general producen alteraciones oculares, pero hasta el momento tampoco se tiene suficiente información sobre lesiones auditivas en ellas. De los aminoácidos se conocen más de 70 errores congénitos, por lo que es fácil deducir su gran complejidad y la extensión del tema. Aunque ciertamente el más frecuente es la fenilcetonuria, en lo que respecta a limitación ocular nos importa resaltar en general no solo las alteraciones de la fenilalanina y la tirosina, sino los defectos de producción de melanina que ocasionan el albinismo, la homocistinuria y los defectos del ácido homogentisico o alcaptonuria.

La HIPERLISINEMIA por ejemplo, a pesar de ser una entidad bastante infrecuente, cuando se presenta ocasiona luxación del cristalino y esferofaquia, mientras que la HIPERORNITINEMIA por su parte, lesiona la coroides y la retina. En el caso de la CISTINOSIS, lo mas característico es el depósito corneal de cristales de cistina, aunque en algunos raros casos se ha descrito leves alteraciones pigmentarias de la retina. Estas tres enfermedades, se heredan en forma autosómica recesiva (1,7,11,18).

Veamos un corto resumen de algunas aminoacidopatías que con mayor frecuencia lesionan la visión:

1-Homocistinuria:

Se trata de un defecto en el metabolismo del aminoácido Homocistina. Esta entidad fue descrita en 1962.
**Características clínicas:*
Aunque el retardo mental NO es uno de sus hallazgos más frecuentes, puede observarse en algunos casos. Una de sus características más llamativas es la "Ectopia lentis", más frecuentemente observada en pacientes mayores de 10 años de edad. Las alteraciones esqueléticas le dan una apariencia bastante "marfanoide", lo que hace que

el Síndrome de Marfan sea uno de sus principales diagnósticos diferenciales. Igualmente son frecuentes las lesiones trombóticas, alteraciones vasculares y en algunos casos la presencia de convulsiones.
El diagnóstico se comprueba al encontrar altas concentraciones en orina de Metionina y de Homocistina. Se han postulado tres posibles causas de la alteración metabólica de base; estas son:
-Defecto del metabolismo de la vitamina B12.
-Deficiencia de N-metilentetrahidrofolato-reductasa, y
-Mal absorción intestinal selectiva de B12.
La mayoría de los casos son buenos respondedores al tratamiento con vitamina B6 (Piridoxina).
**Herencia:* Autosómica recesiva.

2-Fenilcetonuria:

La fenilcetonuria es una alteración del metabolismo de la fenilalanina, generalmente debido a una deficiencia de la enzima "fenilalanina hidroxilasa".
**Características Clínicas:*
Es usual el retardo mental y bastante típico el olor a ratón que deja la orina de estos pacientes. Con frecuencia se acompaña de piel clara o de hipopigmentaciones en la piel y faneras, sentado en "posición de sastre", eczema y en las primeras semanas de vida hiperemesis y episodios convulsivos. En algunos casos pueden observarse cataratas y hasta calcificaciones intracerebrales. Algunos muestran microcefalia, hiperreflexia y un EEG anormal. Se ha comprobado que el grado de retardo mental es muy variable y esta dado principalmente por el acumulo de metabolitos en sangre; de este modo, las lesiones cerebrales son graduales a medida que el niño crece sin recibir el manejo adecuado. Es pues, una clásica enfermedad genética en la que, detectada tempranamente en el recién nacido y manejada con una dieta excenta de fenilalanina, puede evitarse la aparición del severo retardo mental.
Se han detectado al menos tres defectos enzimáticos implicados, por lo que se acepta ampliamente hoy en dia la teoría de una gran heterogeneidad genética y molecular en esta entidad.
**Herencia:* Autosómica recesiva.

3-Tirosinemia:

Se trata de una alteración en el metabolismo de la Tirosina. En realidad existen varios tipos de Tirosinemias, en las que hay alguna variación en el tipo de defecto enzimático y en la presentación clínica.
**Manifestaciones clínicas:*

En la Tirosinemia tipo I, se evidencia principalmente un daño celular hepático y defecto tubular renal asociado a un aumento de tirosina en sangre. Clínicamente se conocen dos formas; la aguda y la crónica. La forma aguda se presenta durante el primer año de vida, observándose hipertermia, letargo, irritabilidad, retardo en la curva de crecimiento, hepatomegalia y en algunos casos ictericia. La forma crónica es más lenta e insidiosa y usualmente debida a un daño tubular renal. La mayoría de estos pacientes terminan en cirrosis hepática y fallecen antes de los 10 años de edad. En este tipo I, son infrecuentes los hallazgos oculares o auditivos y muy rara vez se observa distrofia corneal.
En la Tirosinemia tipo III u Oregon, el signo físico típico es la Queratitis ocular, hiperqueratosis en manos y pies y frecuente retardo mental. Los signos oculares suelen ser fotofobia, aumento del lagrimeo, ardor conjuntival y enrojecimiento permanente, aún desde las primeras semanas de vida.
Las lesiones oculares pueden también limitarse al epitelio corneal y se han descrito como una queratitis dendrítica. Los cambios inflamatorios en cornea y conjuntiva son bastante inespecíficos y han sido descritos con erosiones o cambios sugestivos de queratitis herpética. Estas alteraciones oculares presentes en forma crónica y sin tratamiento adecuado, pueden resultar en cataratas, opacificación corneal, nistagmus, exotropias, glaucoma y severa pérdida visual. Todo esto asociado a lesiones hiperqueratosicas en piel y niveles elevados de tirosina sanguínea, confirman el diagnóstico.

4-Albinismo oculo-cutáneo:

Aunque hay descritos múltiples tipos de albinismos y albinoidismos oculares u oculocutáneos, desde el punto de vista metabólico nos interesan basicamente dos: La forma "Tirosinasa negativo" y la "Tirosinasa positivo".
-La forma "Tirosinasa negativo", se caracteriza por ausencia casi completa de pigmentación en toda la piel, cabellos y ojos, con nistagmus, fotofobia y prueba negativa de tirosinasa en bulbo de cabello (da un reflejo rojo pero no forma pigmento).
No se observa pigmentación en ojo, obteniéndose un fondo albinótico, reflejo macular ausente, un iris diáfano y casi trasparente y severo compromiso ocular con muy bajas agudezas visuales.
-La forma "Tirosinasa positivo", se caracteriza por una notable reducción en la pigmentación de la piel, cabello y el ojo, con nistagmus y fotofobia en pacientes que SI reaccionan formando pigmento al hacer la prueba de tirosinasa en bulbo de cabello. La cantidad de pigmento visible en esta prueba es bastante variable, según edad, raza, etc. Aunque el nistagmus y la fotofobia son marcados, nunca lo son tanto como en la forma tirosinasa negativo.
Esta entidad suele presentar mayor frecuencia de alteraciones oculares, tales como ausencia o marcada disminución del reflejo foveal en casi el 98% de los pacientes, remanentes mesodérmicos en iris o córnea posterior en el 25%, estrabismos y exotropias en casi el 60%, miopías altas en el 30%, nevus pigmentados en el 60% de

los casos y ausencia de visión binocular en el 100% de ellos. **Mecanismo de herencia:* Autosómico recesivo.

VII. SORDERAS ASOCIADAS A ENFERMEDAD METABOLICA

Aunque son muchos los defectos metabólicos posibles y una buena proporción de ellos pueden estar asociados a sorderas, solo mencionaremos unos pocos ejemplos.

1-Síndrome de Johanson-Blizzard:

Esta entidad se caracteriza por un defecto básico de malabsorción intestinal, debida a una ausencia congénita de enzimas digestivas tales como la tripsina, quemotripsina, carboxipeptidasa o lipasa.
**Características clínicas:*
En general se conoce como la asociación de aplasia del ala nasal, retardo del crecimiento, malabsorción, hipotiroidismo, ausencia permanente de dientes con sordera neurosensorial. Frecuentemente presenta también puente nasal deprimido, bajo peso con muy baja ganancia a lo largo del crecimiento, grados variables de edema y algunas veces insuficiencia cardiaca congestiva. Adicionalmente pueden presentarse anormalidades urogenitales, hipotonia, hiperreflexia, severo retardo en la maduración ósea, microcefalia, ano imperforado, cretinismo atiroideo y la sordera neurosensorial suele ser profunda.

2-Mucopolisacaridosis:

Como ya se mencionó anteriormente, las MPS suelen acompañarse de hipoacusias muy variadas.
Se estima que aproximadamente una cuarta parte de las sorderas estudiadas por Konigsmark en los estados Unidos en la década de los setentas, puede ser debida a estas alteraciones. Por supuesto, estudios posteriores refutaron en buena medida esta apreciación, debido a que un paciente con MPS presenta un retardo mental variable, el cual dificulta enormemente la evaluación audiológica de la persona.

Probablemente la forma que más asocia sordera conductiva progresiva, es el *síndrome de Hurler*. Esto puede deberse a la deformidad nasofaringea propia de la enfermedad y a la consiguiente mayor susceptibilidad de infecciones oticas. En el *Síndrome de Scheie* no se han realizado suficientes estudios audiológicos, aunque se postuló alguna vez la

posibilidad de que el 10 a 20% de los pacientes, padecieran de hipoacusia moderada probablemente de tipo mixto. El *Síndrome de Hunter*, en cambio, suele acompañarse de sordera en casi la mitad de los casos. Por lo general la pérdida auditiva es mixta y de grado moderado, aunque unos pocos pacientes se han descrito neurosensoriales. Los estudios postmortem que se conocen, arrojan interesantes datos sobre las alteraciones óseas de la región petrosa y algunas anormalidades de la ventana oval. En el *Síndrome de Sanfilippo,* por el contrario, ha sido muy poco encontrada alteración audiológica alguna. Parece haber reporte de unos pocos casos documentados con sordera, pero obviamente los reportes audiométricos son difíciles de lograr debido al retardo mental y a la nula cooperación del paciente. Sin embargo, parece ser cierto que la hipoacusia se inicia alrededor de los siete años de edad y tiende a ser progresiva. En el *Síndrome de Morquio* se observa que una buena proporción de pacientes presentan hipoacusia mixta. La pérdida auditiva suele iniciarse en la segunda década y por lo general es moderada. Finalmente, en referencia al *Síndrome de Maroteaux Lamy,* se conoce la presencia de hipoacusia conductiva en aproximadamente el 25% de los casos. Esta suele evidenciarse hacia los 7 años de edad y esta fuertemente asociada a repetidos y severos episodios infecciosos en oído medio.

3- Acidemia Láctica Crónica y sordera neusosensorial:

Desde 1973 se conoce el reporte de esta asociación, consistente en la presencia simultánea de sordera neurosensorial moderada, acidemia láctica crónica, miopatía metabólica y marcado retardo del crecimiento. Los hallazgos de laboratorio en esta entidad confirman elevadas concentraciones sanguíneas de piruvato y ácido láctico. Con frecuencia hay aumento de alanina en sangre y orina. También suele encontrarse reducción de la concentración urinaria de creatina, mientras que la concentración sanguínea de creatinina fosfoquinasa es normal.
El mecanismo de herencia parece ser autosómico recesivo.

4-Mucolipidosis y Esfingolipidosis:

Con respecto a estas entidades, tenemos que aclarar que los datos referentes a la frecuencia de alteraciones auditivas, son aproximados y bastante escasos. La literatura mundial ha aportado muy poco sobre este tipo de alteraciones en tales entidades. Konigsmark y sus colaboradores en 1976, hace una recopilación de información al respecto, de la cual se desprenden los siguientes datos:

*La enfermedad de Tay-Sachs suele acompañarse de otitis media e hiperacusia.

*En algunos pacientes con Gangliosidosis tipo I, se ha reportado hipoacusia neurosensorial.
*En algunas enfermedades de depósito caracterizadas por la presencia de manchas rojo cereza en la mácula, convulsiones y deficiencia de B-Galactosidasa de herencia autosómica recesiva, se ha reportado la presencia de hipoacusia neurosensorial y opacidad corneal.
*En algunos casos de Leucodistrofia Metacromática se han reportado alteraciones auditivas en una buena proporción de pacientes. Infortunadamente no esta muy claro si se trataba de pérdidas conductivas, neurosensoriales o mixtas.
*También se ha encontrado hipoacusia conductiva leve, en algunos pacientes con diagnóstico confirmado de Mucolipidosis tipo III.
*Finalmente, desde 1975 se ha planteado la posibilidad de que los pacientes con Enfermedad de Fabry, presenten leve hipoacusia neurosensorial con una frecuencia cercana al 50% de los casos.

5- Manosidosis:

La fisiopatogenia de la enfermedad, consiste basicamente en una reducción en la actividad de la enzima manosidasa en hígado, plasma y glóbulos blancos.
**Clínicamente,* el niño puede ser normal hasta el primer año de vida, pero luego comienza a presentar unas características fenotípicas bastante parecidas a las mucopolisacaridosis o mucolipidosis. La facies se hace brusca y engrosada, hay hipotonia, comienzan a evidenciarse alteraciones esqueléticas del tipo cifosis, además de detectarse hepatomegalia, hernia umbilical o inguinal, retardo psicomotor, retardo del lenguaje y evidente retardo mental. Algunos pacientes han presentado opacidad del cristalino en forma de rueda y usualmente sordera neurosensorial severa para altas frecuencias.
**Mecanismo de herencia:* Autosómico Recesivo.
**Pronóstico:* bastante reservado con muerte temprana debida a las infecciones respiratorias presentes. Tanto la sordera como el retardo mental suelen ser progresivos.

6-Iminoglicinemia y Sordera Neurosensorial:

Esta asociación de hiperprolinemia e hiperprolinuria (también conocida como Iminoglicinuria) con sordera neurosensorial, no es nueva. Su primera descripción data desde 1969, aunque hoy en dia se cuestiona, dado que una buena proporción de pacientes con el síndrome no presentan sordera. En esta entidad realmente existen dos tipos de alteraciones bioquímicas. La falta de la enzima Prolina-oxidasa, da lugar al tipo I de la enfermedad, el cual si esta asociado a alteraciones auditivas. Por el contrario, la

deficiencia de la enzima Pirrolina-5-carboxilo-deshidrogenasa, ocasiona el tipo II de la enfermedad, al que no se le ha podido demostrar la sordera.

En la Iminoglicinuria, la alteración metabólica de base explica la presencia de elevadas cantidades en orina de los aminoácidos Prolina, Glicina e Hidroxiprolina. Estas tres sustancias por lo general se excretan en los individuos homocigotos para el gen, mientras que las personas heterocigotas o portadoras, presentan solamente hiperglicinuria sin la iminoaciduria.

REFERENCIAS

1-Bernal J.E. (1993): Genética clínica simplificada. Editorial Pregén. Bogotá.

2-Emery E.A.H., Rimoin D.L. (eds). (1990): Principles and practice of Medical Genetics. Second edition. Churchill Livingstone. Edinburgh.

3-Gorlin R.J., Cohen M.M., Levin L.S. (1990): Syndromes of the head and neck. Third edition. Oxford University Press. New York.

4-Keith C.G., Emery A.E.H. (1978): Genetics and ophthalmology. Churchill Livingstone. Edinburgh.

5-Jones K.L. (1988): Smith`s recognizable patterns of human malformations. Fourth edition. W. B. Saunders company. Philadelphia.

6-Fraser G.R. (1976): The causes of profound deafness in childhood. The Johns Hopkins University Press. Baltimore.

7-McKusick V.A. (1990): Mendelian inheritance in man. 9th edition. The Johns Hopkins University Press. Baltimore.

8-Konigsmark B.W., Gorlin R.J. (1976): Genetic and metabolic deafness. W. B. Saunders Company. Philadelphia.

9-Heckenlively J.R. (1988): Retinitis pigmentosa. J.B. Lippincott Company. Philadelphia.

10-Jimenez-Sierra J.M., Ogden T.E., Van Boemel G.B. (1989): Inherited retinal diseases.- A diagnostic guide. The C.V. Mosby Company. St. Louis.

11-Buyse M.L. (ed). (1990): Birth defects encyclopedia. Center for Birth Defects Information Services, Inc, and Blackwell Scientific Publications. Massachusetts.

12-Schuchman E.H., Desnick R.J. (1988): Mucopolysaccharidosis type I subtypes: Presence of immunologically crossreactive material and in vitro enhancement of the residual alpha-L-Iduronidasa activities. J. Clin. Invest. 81: 98-105.

13-Neufeld E.D., Muenzer J. (1989): The mucopolysaccharidoses. En: Scriver C.R., et al (eds): The metabolic basis of inherited disease. 6th edition. McGraw-Hill. New York.

14-Zlotogora J.,et al. (1985): Hunter syndrome among Ashkenazi jews in Israel: evidence for prenatal selection favoring the Hunter allele. Hum. Genet. 71: 329-332.

15-Tonnesent., et al. (1982): Diagnosis of Hunter syndrome carriers: radioactive sulphate incorporation into fibroblasts in the presence of fructose-1-phosphate. Hum. Genet. 60: 167-171.

16-Yuen M., Fensom A.H. (1985): Diagnosis of classic Morquio`s disease. J. Inherit. Metab. Dis. 8: 80-86.

17-Hers M.G., Van Hoof F. eds. (1973): Lysosomes and storage diseases. Academic Press. New York.

18-Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D. (1989): The Metabolic basis of inherited disease. Sixth edition. McGraw-Hill. New York.

19-Ohno K., Suzuki K. (1988): Mutation in G(m2) gangliosidosis B1 variant. J. Neurochem. 50: 316-318.

20-Zirman A., et al. (1989): Prediction of severity of Gaucher`s disease by identification of mutations at DNA level. Lancet II: 349-352.
21-Levade T., Salvayre R., Douste-Blazy (1986): Sphingomyelinases and Niemann-Pick disease. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 24: 205-220.
22-Bishop D.F., et al. (1986): Human alpha-galactosidades A: nucleotide sequence of a cDNA clne encoding the mature enzyme. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83: 4859-4863.
23-McKhann G. (1984): Metachromatic leukodystrophy: Clinical and enzymic parameters. Neuropediatrics 15(suppl): 4-10.
24-Goebel M.M., Fix J.D., Zeman W. (1974): The fine structure of the retina in neuronal ceroid-lipofuscinosis. Am. J. Ophthalmol. 77: 25-39.
25-Fine R.N., Wilson W.A., Donnell G.N. (1968): Retinal changes in glycogen storage disease type 1. Am. J. Dis. Child. 115: 321.
26-Toussaint D., Danis P. (1965): Ocular histopathology in generalised glycogenosis (Pompe`s disease). Arch. Ophthalmol. 73: 342.
27-Levi N.S., Krill A.E., Beutler E. (1972): Galactokinase deficiency and cataracts. Am. J. Ophthalmol 74: 41.
28-Houghton S., Levy H.L. (1975): Rennes-like variant of galactosemia: clinical and biochemical studies. J. Pediatr. 87: 50-57.

CAPITULO No. 9

ANOMALIAS OCULARES Y AUDITIVAS EN LAS CROMOSOMOPATIAS

Jaime L. Frias. , MD

I. INTRODUCCION

Las anomalías cromosómicas afectan al 10-20% de todas las concepciones. Sin embargo, como la mayoría de ellas son abortadas espontáneamente, su prevalencia en recién nacidos vivos, como lo demuestran estudios efectuados en diferentes poblaciones, es de 0,6%, lo que equivale a uno de cada 160 (Fraser Roberts y Pembrey, 1985: Hook y Hamerton, 1977). Es importante recalcar que aunque individualmente la mayoría de las aberraciones cromosómicas son raras, en conjunto constituyen un grupo importante de la patología del desarrollo en el hombre. De ellas, aproximadamente la mitad afectan a los autosomas y las restantes, a los cromosomas sexuales o gonosomas, alterando ya sea el número o la estructura de los cromosomas.

Las alteraciones numéricas incluyen las aneuploidias, en las que el número de un cromosoma específico esta aumentado o disminuido (trisomias, tetrasomias, monosomias), y las poliploidias, en las que hay un aumento global del número haploide de cromosomas (triploidias, tetraploidias). Las aberraciones estructurales incluyen, entre otras, translocaciones, deleciones, cromosomas en anillo, duplicaciones, inversiones e isocromosomas (Therman, 1980).

Clínicamente, las cromosomopatías se caracterizan por malformaciones múltiples de diferentes sistemas y órganos y por grados variables de retardo mental. Este es prácticamente la regla en las anomalías autosómicas, en contraste con las gonosomopatias en las que el retardo mental no solo es menos frecuente, sino que también menos severo. Epstein (1986) definió siete principios que gobiernan el fenotipo de las aneuploidias:

1. Aún cuando los síndromes por aneuploidia tienen muchas características no específicas y comunes a muchos de ellos, los fenotipos pueden ser distinguidos clínicamente.
2. A pesar de la marcada variación que los síndromes cromosómicos pueden presentar en su expresión, el patrón de anomalías mantiene su especificidad.

3. En muchos casos es posible asignar anomalías determinadas a regiones cromosómicas específicas.
4. Las aneuploidias combinadas generalmente tienen características clínicas que denotan la sobreposición de los fenotipos.
5. Las trisomias y monosomias de cromosomas homólogos no representan síndromes y "anti-síndromes", como ha sido sugerido en el pasado. Sin embargo, algunas características fenotípicas representan verdaderas contrapartidas.
6. Mientras más leve es un fenotipo trisómico, más grave tiende a ser el fenotipo tetrasómico correspondiente.
7. La letalidad de ciertas aneuploidias depende de la cantidad de material genético activo que esta envuelve. Por ello, ciertos cromosomas o regiones cromosómicas tienen una representación desproporcionada en la patología malformativa.

La Tabla 9.1 muestra la prevalencia de las anomalías cromosómicas más frecuentemente encontradas en la clínica (Hook y Hamerton, 1977). Cabe destacar que, además de ellas, las nuevas técnicas de bandeo y la aplicación de técnicas de genética molecular han permitido la identificación de un número de síndromes cuya etiología no estaba dilucidada hasta hace poco tiempo. Estos incluyen los síndromes de Prader-Willi, Langer-Giedion, Beckwith-Wiedemann y Miller-Dieker, además de otros menos comunes (Emanuel, 1988).

No es nuestra intención hacer aquí una revisión de las anomalías oculares y auditivas de todos los síndromes cromosómicos reconocidos hoy en día, dado que tal enfoque no sería práctico para el clínico. Por ello, nos concentraremos en el cuadro cromosómico de mayor frecuencia y mejor conocido, cual es el síndrome de Down, y completaremos nuestra revisión con un listado del diagnóstico diferencial de anomalías oculares y auditivas seleccionadas que más frecuentemente se observan en las cromosomopatías humanas.

II. ANORMALIDADES EN EL SINDROME DE DOWN

A. ANOMALIAS OCULARES:

Las anomalías oculares, tanto extrínsecas como intrínsecas, son sumamente frecuentes en pacientes con síndrome de Down. Por lo tanto, el examen médico rutinario de estos individuos debe incluir la búsqueda sistemática de las manifestaciones oftalmológicas más frecuentes, tales como son el estrabismo, el nistagmo y las cataratas. Estas y la alta frecuencia de vicios de la refracción, constituyen el motivo fundamental por el cual se recomienda una evaluación oftalmológica anual de los niños con síndrome de Down a partir del primer año de vida o antes, si se observa alguna de estas anomalías a edad más temprana. La prevalencia de las anomalías oculares en pacientes con síndrome de Down varia de un estudio a

otro, debido tanto a variaciones en las definiciones usadas por los diferentes investigadores, como a las edades de los pacientes estudiados. A continuación, revisaremos las que se observan con mayor frecuencia.

1. Oblicuidad de las fisuras palpebrales:

La oblicuidad de las fisuras palpebrales es una de las anomalías que más contribuye a la facies característica de los pacientes con síndrome de Down. Esta es una oblicuidad dirigida hacia afuera y arriba, y que tiene una inclinación de 6 o más grados. La mayoría de los estudios demuestran su presencia en más del 80% de los pacientes, aún cuando esta cifra varia en forma notable según la edad de los casos estudiados. Así, Solomons y colaboradores (1965) encontraron oblicuidad de las fisuras palpebrales en el 91% de 93 niños con síndrome de Down menores de 10 años, pero solo en el 58% de 123 pacientes mayores.

2. Pliegues epicánticos:

La frecuencia de pliegues epicánticos en el síndrome de Down varia entre 20 y 80% en diferentes series, variación que también depende en forma importante de la edad de los pacientes estudiados (Jaeger, 1980). Lowe (1949), por ejemplo, encontró que son frecuentes en niños de corta edad, y raros en adultos. Solomons y colaboradores (1965) observaron pliegues epicánticos en 60% de los pacientes menores de 10 años y en 9% de los mayores, comparado con 20% y 3% en controles de los mismos grupos etarios, respectivamente.

3. Distancia interpupilar (DIP):

La DIP ha sido descrita por diferentes investigadores como mayor, igual o menor que en controles (Jaeger, 1980)). Sin embargo, los estudios que han incluido mediciones demuestran que la distancia es significativamente menor que lo normal, tanto en varones como en hembras. La significación, si, desaparece al comparar con individuos normales no la DIP sino que la relación DIP/circunferencia craneana.

4. *Blefaritis:*

La prevalencia de blefaritis en pacientes con síndrome de Down ha sido estimada a niveles marcadamente dispares por diferentes autores. Por ejemplo, en dos series numerosas Cullen y Butler (1963) y Skeller y Oster (1951) encontraron una prevalencia de 2% y 67. Shapiro y France (1985), por otra parte, observaron blefaritis en 25 de 53 pacientes con síndrome de Down (47%). Esta variabilidad probablemente representa criterios diagnósticos diferentes.

La causa de este aumento de infecciones palpebrales en pacientes con síndrome de Down no está bien dilucidada, aún cuando se supone sea debida a falta de higiene, a una disminución de la resistencia a las infecciones, o a ambos factores.

5. Manchas de Brushfield:

Estas consisten en un moteado periférico del iris que aparece como áreas blancas o de color claro, ligeramente elevadas, que se encuentran en la superficie del

iris. Generalmente están localizadas en una circunferencia concéntrica a la pupila, en el límite entre el tercio medio y el tercio externo del iris. Las manchas de Brushfield están formadas por fibras del estroma del iris conglomeradas densamente (Smith y Berg, 1976). Donaldson (1961) encontró manchas de Brushfield en 85% de 180 casos de síndrome de Down y Shapiro y France (1985) las observaron en 43 de 46 pacientes estudiados por ellos (83%). Algunos autores consideran que estas manchas son menos frecuentes en pacientes con iris de color oscuro que en aquellos con ojos claros. Sin embargo, otros consideran que su frecuencia es la misma, pero que en los iris más pigmentados las manchas son menos evidentes (Jaeger, 1980).

6. Queratocono:

Esta es una deformidad cónica de las zonas centrales de la cornea, generalmente bilateral, y que produce trastornos visuales debido a la refracción irregular de la cornea. Mientras que los grados intensos de queratocono se pueden reconocer mirando al enfermo de perfil, los menos marcados requieren un examen cuidadoso con queratoscopio. La prevalencia de queratocono en individuos con síndrome de Down varia entre 5-8%, según diferentes autores (Skeller y Oster, 1951; Walsh, 1981). Shapiro y France (1985) lo observaron en 8 de 53 pacientes que estudiaron (15%) y en ninguno de sus controles. Cuatro pacientes tenían alteraciones evidentes de la cornea -- forma cónica, signo de Munson positivo y cambios cicatriciales del estroma --pero en los cuatro restantes, el diagnóstico pudo ser hecho solamente por medio del examen con queratoscopio, basado en irregularidades corneales topográficas consistentes con el diagnóstico de queratocono. La causa de esta mayor incidencia de queratocono en el síndrome de Down no es del todo conocida. Se ha postulado que podría ser consecuencia de la tendencia a frotarse los ojos que tienen estos pacientes, posiblemente debido a la blefaritis. Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de que sea debida a una alteración intrínseca de la cornea.

7. Anomalías del cristalino:

Alrededor del 60% de los pacientes con síndrome de Down presentan opacidades del cristalino (Smith y Berg, 1976). Este hallazgo depende, al igual que muchos de los anteriores, de la edad del paciente, como fué demostrado hace ya muchos años por Ormond (1912) y van der Scheer (1919).

Estos autores no encontraron opacidades del cristalino en pacientes menores de 8 años, pero observaron un aumento marcado en su frecuencia después de la pubertad. Según Falls (1970), casi el 100% de los adolescentes con síndrome de Down presenta cataratas si se les examina con lámpara de hendidura y dilatación pupilar. Numerosos estudios han demostrado diferentes tipos de lesiones en estos pacientes, entre los que se encuentran las cataratas en arco, las sutúrales, las en copo y las congénitas. Las primeras, aunque menos frecuentes, son muy características del síndrome de Down, ya que su presencia en individuos sin este diagnóstico es extremadamente rara.

Las cataratas suturales y en copo son mucho más frecuentes en pacientes con síndrome de Down que las en arco, pero se encuentran también en individuos normales o en pacientes con otras patologías (Smith y Berg, 1976). Hay que tener presente, si, que los estudios que comparan la incidencia y clasificación de los diferentes tipos de opacidades del cristalino adolecen de numerosos problemas. En primer lugar, hay una enorme confusión en la terminología usada, como resultado de la enorme variedad de opacidades del cristalino descrita en la literatura. Por otra parte, la observación de lesiones mínimas depende de la capacidad del examinador de efectuar un prolijo examen con lámpara de hendidura con una pupila bien dilatada, lo que puede ser difícil en pacientes con síndrome de Down, debido a falta de cooperación. Finalmente, no existe una forma práctica y simple de estandarizar cualitativa ni cuantitativamente las observaciones, con el fin de establecer comparaciones válidas entre los estudios de diferentes investigadores. Shapiro y France (1985) encontraron anomalías del cristalino de nivel suficiente para causar una disminución de la agudeza visual en 13% de 53 pacientes con síndrome de Down no seleccionados, cuya edad fluctuaba entre 7 y 36 años. Falls (1970) estima que a pesar de que las opacidades son progresivas, raramente son tan densas como para requerir cirugía.

8. Nistagmo:

El nistagmo se ha observado en pacientes con síndrome de Down con una frecuencia que varía entre 5-17% (Skeller y Oster, 1951; Eissler y Longenecker, 1962; Shapiro y France, 1985). Cuando es muy pronunciado puede ser debido a defectos oculares, tales como cataratas o miopía o, en raros casos, a anomalías del sistema nervioso central. Por otra parte, en la evaluación de estos pacientes hay que considerar también el seudo-nistagmo, que puede deberse al estrabismo, a la oblicuidad de las fisuras palpebrales y a la falta de atención e interés en el ambiente que presentan algunos sujetos con síndrome de Down.

9. Estrabismo:

El estrabismo es una anomalía frecuente en individuos con síndrome de Down. Su prevalencia se estima entre 20-44%, siendo la esotropia la forma más común (Lowe, 1949; Eissler y Longnecker, 1962; Shapiro y France, 1985). Esto, obviamente, puede interferir con el desarrollo normal de la visión y con la habilidad de integrar las imágenes de los dos ojos en una percepción visual única. Es importante distinguir el estrabismo verdadero del pseudo-estrabismo, que es la apariencia de tal, debida a la presencia de pliegues epicánticos y puente nasal plano. El primer objetivo del tratamiento del estrabismo es permitir el desarrollo de la mejor visión posible en cada ojo, lo que incluye la corrección de cualquier factor contribuyente, tales como cataratas o vicios de refracción, y el tratamiento de la ambliopia por medio de oclusión. La necesidad y el momento oportuno del tratamiento quirúrgico deben ser decididos por el oftalmólogo, teniendo presente la importancia que la corrección definitiva tiene en la obtención de la mejor función ocular posible.

10. Refracción:

Aún cuando existen dificultades evidentes en el examen oftalmológico del paciente con síndrome de Down, es un hecho establecido que estos individuos tienen una alta incidencia de anomalías de la refracción. Shapiro y France (1985), en una revisión retrospectiva de 54 pacientes, encontraron información acerca de la refracción en 48. De ellos, un 27% tenia miopía de más de 5 dioptrias y 25%, astigmatismo de más de 3 dioptrias, comparado con 7% y 3%, respectivamente, en los controles. Esto confirma los resultados de estudios anteriores conducidos por Lowe (1949), Gardiner (1967), Falls (1970) y otros.

B. ANOMALIAS AUDITIVAS:

Las anomalías del aparato auditivo, tanto externo, como medio e interno, han sido descritas con frecuencia en individuos con síndrome de Down. Sin embargo, no hay un acuerdo general con respecto al tipo de anomalías más características ni a la frecuencia con que estas ocurren (Smith y Berg, 1976).

1. Anomalías del oído externo:

Los pabellones auriculares en pacientes con síndrome de Down han sido descritos repetidamente en la literatura como pequeños y anormales. Esto ha sido comprobado por mediciones, las que han demostrado una reducción tanto en la dimensión vertical como horizontal del pabellón auricular (Betlejewski y colaboradores, 1966; Thelander y Pryor, 1966). En cuanto a su forma, las anomalías más frecuentemente observadas son el doblamiento del helix, la prominencia del antihelix y el lóbulo pequeño.

2. Audición:

Numerosos estudios han demostrado grados variables de pérdida de la audición en 40-60% de los pacientes con síndrome de Down. Esta puede ser conductiva, neurosensorial o mixta, y es bilateral en aproximadamente la mitad de los casos (Rigrodsky y colaboradores, 1961; Glovsky, 1966; Fulton y Lloyd, 1968; Brooks y colaboradores, 1972).

El peligro es que puede interferir con el desarrollo del lenguaje y el proceso educacional. Fulton y Lloyd (1968) estudiaron 79 sujetos con síndrome de Down, cuyas edades variaban entre 7 y 27 años. En dos casos el examen dió resultados no conclusivos y en los 77 restantes encontraron 46 con audición esencialmente normal y 31 (40%) con pérdida de audición. De ellos, 17 tenían sordera de tipo conductivo, 7 mixta y 7 neurosensorial.

Brooks y colaboradores (1972) también encontraron una mayor incidencia de sordera de todos los tipos en pacientes con síndrome de Down comparados con individuos con otras variedades de retardo mental. Schultz y Pueschel (1984), usando una serie de técnicas (nivel de detección de voz, discriminación de lenguaje, ruidos

ambientales, ruido de banda ancha y estrecha y tonos puros), estudiaron una población de 89 niños con síndrome de Down a los 15 y 36 meses de edad. La evaluación tuvo éxito en 73 niños a los 15 meses y en 54 a los 36 meses. En 35 (48%) de los niños la audición era normal a los 15 meses, mientras que en los 38 (52%) restantes había algún grado de pérdida de audición. En la mayoría de estos (76%), sin embargo, la pérdida de audición era mínima.

Aún cuando la patogénesis de la sordera de tipo conductivo no está del todo clara, se puede asumir que guarda relación con la presencia de otitis media serosa, que es bastante frecuente en niños con síndrome de Down. Por ello es importante que aquellos pacientes que presenten otitis serosa o efusión del oído medio sean vistos precozmente por el otorrinolaringólogo. Se recomienda también hacer evaluación audiológica en todos los niños con síndrome de Down antes de los 9 meses de edad y, posteriormente, en forma anual hasta la edad escolar. A continuación, una foto ilustrativa del fenotipo generalmente observado en un niño con Síndrome de Down. (Figura 9.1)

III. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE ALGUNAS ANOMALIAS OCULARES FRECUENTES EN SINDROMES CROMOSOMICOS.

A. Anoftalmia/Microftalmia:
- Trisomia 13
- Duplicación 10q
- Triploidia
- Síndrome de Wolf-Hirschhorn (del 4p)
- Deleción 13q
- Trisomia 18
- Deleción 18q

B. Cataratas:
- Trisomia 13
- Trisomia 18
- Trisomia 8
- Síndrome de Wolf-Hirschhorn (del 4p)
- Deleción 18p
- Deleción 18q
- Síndrome de Turner

C. Coloboma del iris:
- Trisomia 13
- Trisomia 18
- Síndrome de Wolf-Hirschhorn (del 4p)

Deleción 13q
Duplicación 20p
Fórmula XXXXX

D. Opacidad corneal:
Trisomia 18
Trisomia 13
Trisomia 8
Síndrome de Wolf-Hirshhorn (del 4p)
Deleción 18q

IV. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE ALGUNAS ANOMALIAS AUDITIVAS FRECUENTES EN SINDROMES CROMOSOMICOS.

A. Orejas de implantación baja:
Trisomia 13
Trisomia 18
Deleción 13q
Fórmula XXXXY
Fórmula XXXXX
Síndrome de Wolf-Hirschhorn (4p-)
Síndrome del maullido de gato (5p-)
Deleción 18q

B. Orejas anormales:
Síndrome de Turner
Síndrome de Klinefelter
Fórmula XXXXY
Deleción 18p
Deleción 18q
Deleción 13q
Deleción 9p

C. Sordera:
Síndrome de Turner
Trisomia 13
Deleción 18q
Trisomia 8

FIGURA 9.1 - Fenotipo del síndrome de Down.

TABLA 9.1

PREVALENCIA DE LAS ANOMALIAS CROMOSOMICAS MAS FRECUENTES EN RECIEN NACIDOS VIVOS (RNV)*

Aberraciones autosómicas	
Trisomia 21	1: 800 RNV
Trisomia 18	1: 8.000 RNV
Trisomia 13	1:20.000 RNV
Otras trisomias	1:50.000 RNV
Gonosomopatías en varones	
Fórmula XYY	1: 1.000 RNV varones
Fórmula XXY	1: 1.000 RNV varones
Otras	1: 1.300 RNV varones
Gonosomopatías en Mujeres	
Monosomia X	1:10.000 RNV hembras
Fórmula XXX	1: 1.000 RNV hembras
Otras	1: 3.000 RNV hembras
Alteraciones estructurales	
Balanceadas	1: 500 RNV
No balanceadas	1: 2.000 RNV
TOTAL	1: 160 RNV

* Modificado de Hook y Hamerton (1977)

REFERENCIAS

1- Betlejewski, S., Jordan, J. & Walcyznski, Z. (1966) Le pavillon de l'oreille chez les enfants atteints du syndrome de Down. Ann. Paediat. (Basel) 207:247.
2- Brooks, D.N., Wooley, H. & Kanjilal, G.C. (1972) Hearing loss and middle ear disorders in patients with Down syndrome (mongolism). J. Ment. Defic. Res. 16:21-29.
3- Cullen, J.F. & Butler, H.G. (1963) Mongolism (Down's syndrome) and keratoconus. Br. J. Ophthalmol. 47:321-330.
4- Donaldson, D.D. (1961) The significance of spotting of the iris in Arch. Ophthalmol. 65:26.
5- Eissler, R. & Longenecker, L.P. (1962) The common eye findings in mongolism. Am. J. Ophthalmol. 54:398-406.
6- Emanuel, B.S. (1988) Invited editorial: Molecular cytogenetics: Toward dissection of the contiguous gene syndromes. Am. J. Hum. Genet. 43:575-578.
7- Epstein, C.J. (1986) The consequences of chromosome imbalance: principles, mechanisms, and models. Cambridge: Cambridge University Press.
8- Falls, H.F. (1970) Ocular changes in mongolism. Ann. N.Y. Acad. Sci. 171:627-636.
9- Fraser Roberts, J.A. & Pembrey, M.E. (1985) An introduction to medical genetics. 8th Edition, Oxford University Press, Oxford, England.
10-Fulton, R.T. & Lloyd, L.L. (1968) Hearing impairment in a population of children with Down syndrome. Am. J. of Ment. Defic. 73:298-302.
11-Gardiner, P.A. (1967) Visual defects in cases of Down's syndrome and in other mentally handicapped children. Brit. J. Ophthalmol. 51:469.
12-Glovsky, L. (1966) Audiological assessment of a mongoloid population. Training School Bulletin 63:27-36.
13-Hook, E.B. & Hamerton, J.L. (1977) The frequency of chromosomal abnormalities detected in consecutive newborn studies. **In:** Hook, E.G., Porter, I.H., (Editores). Population cytogenetics: studies in humans. Academic Press, New York, NY.
14-Jaeger, E.A. (1980) Ocular findings in Down's syndrome. Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 78:808-845.
15-Lowe, R. (1949) The eyes in mongolism. Br. J. Ophthalmol. 33:131-154.
16-Ormond, A.W. (1912) Notes on the ophthalmic condition of forty-two mongolian imbeciles. Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 32:69.
17-Rigrodsky, S., Prunty, F. & Glovsky, L. (1961) A study of the incidence, types and associated etiologies of hearing loss in an institutionalized mentally retarded population. Training School Bulletin 58:30-44.
18-Schultz, M.C. & Pueschel, S.M. (1984) Audiological Assessments. **In:** Pueschel, S. (Ed.) The young child with Down syndrome. Human Sciences Press, Inc.: New York, NY, pp. 335-341.
19-Shapiro, M.B. & France, T.D. (1985) The ocular features of Down's syndrome. Am. J. Ophthalmol. 99:659-663.
20-Skeller, E. & Oster, J. (1951) Eye symptoms in mongolism. Acta Ophthalmol. 29:149-161.

21-Smith, F.G. & Berg, J.M. (1976) Down's Anomaly. Edinburgh: Churchill Livingstone, pp. 14-41, 246-263.
22-Solomons, G., Zellweger, H., Jahnke, P.G. & Opitz, E. (1965) Four common eye signs in mongolism. Am. J. Dis. Child. 110:46-50.
23-Thelander, H.E. & Pryor, H.B. (1966) Abnormal patterns of growth and development in mongoloidism. An Anthropometric study. Clin. Pediat. 5:493.
24-Therman, E. (1980) Human Chromosomes. Structure, Behavior, Effects. Springer-Verlag: New York, NY.
25-Walsh, S.Z. (1981) Keratoconus and blindness in 469 instititionalized subjects with Down syndrome. J. Ment. Defic. Res. 25:243.

CAPITULO No. 10

ASPECTOS GENETICOS DE LOS DEFECTOS DE REFRACCION Y OTRAS ALTERACIONES OCULARES VARIAS

Gustavo Tamayo F., MD.
Marta L Tamayo F., MD, MSc.

I. INTRODUCCIÓN

La medida de la agudeza visual sirve como base para evaluar el proceso total de formación de imagen. La agudeza visual se determina por el objeto más pequeño que una persona puede ver a una distancia dada. Su alteración, puede ser consecuencia de un defecto al enfocar la luz (defecto de refracción), o de una variedad de enfermedades que afectan el paso de la luz de la cornea a la retina, o de ella al cerebro. El error refractario puede ser corregido colocando lentes en frente del ojo para enfocar mejor la luz en la retina, lo que se consigue en la mayoría de los pacientes. Aquellos otros cuya visión permanece defectuosa a pesar de una adecuada refracción, los llamaremos en este capítulo, pacientes de baja visión. La agudeza visual se define como la distancia a la cual es leído un objeto de tamaño estandarizado (generalmente una letra), dividido por la distancia a la cual debe ser leído normalmente. Así, la notación de 20/20 significa que el paciente ha leído a 20 pies una letra que una persona normal ve también a 20 pies. Para la medida de la visión se emplean numerosos tests. Los más usados: Cartillas de Snellen, la E, cartillas de reconocimiento de objetos, etc. Todos ellos dan una idea global de la capacidad visual del individuo, la cual estará alterada cuando se presentan anomalías de la refracción. En este capítulo, hablaremos de los errores refractivos más comunes, de sus implicaciones genéticas y de los síndromes que asocian frecuentemente estas alteraciones y otras manifestaciones sistémicas.

II. ERRORES REFRACTIVOS

El ojo es un sistema óptico en el cual, aproximadamente el 70% del poder refractivo corresponde a la cornea y el 30% al cristalino. En un ojo con refracción normal y con la acomodación relajada, los haces paralelos de luz que vienen del infinito, son enfocados sobre la retina. Este estado refractivo normal es llamado EMETROPIA.

Las desviaciones de lo normal, se llaman AMETROPIA y son: Miopía, Hipermetropia y Astigmatismo. La refracción depende de varios factores como la

curvatura corneal, la profundidad de la cámara anterior, del índice refractivo del cristalino y sus curvaturas anterior y posterior; además de la longitud axial del ojo. Ha sido demostrado que todos esos parámetros se heredan en forma separada y que hay un rango de valores normales para cada uno con distribución binomial. Sin embargo, los factores combinados siempre tienden hacia la emetropía, de forma tal que hay mas emetropes de lo esperado teóricamente. El poder corneal es cercano a las 48 dioptrias y la longitud axial normal varía entre 23.5 a 24.5 mm. Se considera por lo tanto, que la refracción se hereda de manera multifactorial; así pues, el cálculo de riesgos de recurrencia para los descendientes de afectados, solo puede ser considerado basado en tablas de frecuencias poblacionales y no hay datos directos o precisos, como si sucede en las herencias mendelianas o unifactoriales.

A. MIOPIA:

Es una anomalía de la refracción consistente en que, ya sea por una excesiva longitud ocular o por un excesivo valor dióptrico de las estructuras oculares, o por ambas a la vez, los rayos que llegan paralelos al ojo enfocan por delante de la retina. Con respecto a la frecuencia de la aparición de la miopía, cabe destacar la "influencia racial". Vemos un elevado porcentaje de esta ametropía en China, Japón, India y países europeos. Es muy rara en los negros africanos y mucho más infrecuente, casi 0%, en los indios mejicanos de raza pura (Gil del Río). La génesis de la miopía dista mucho de ser conocida. Además de la influencia racial, se han citado también "factores ambientales", los cuales tendrían realmente muy poca influencia; sin embargo, hace falta mayor investigación al respecto. La miopía, hace parte también de numerosos síndromes, veamos algunos ejemplos en la tabla 10-1. Ahora, estudiando los "factores hereditarios" en la génesis de la miopía, vemos la importancia de analizar separadamente sus distintas formas.

A-1. MIOPIA LEVE-MODERADA:

Al igual que la hipermetropía leve, debe ser considerada como una variante, dentro de los límites normales, de la distribución binomial (Sterger 1913). Es decir, es el resultado de una combinación de varias constantes ópticas, que a su vez dependen de varios factores genéticos. La influencia genética en la miopía leve, se ha demostrado por el hecho de que los gemelos uni-vitelinos son más simétricos desde el punto de vista óptico, que los bivitelinos [Waardenburg, 1950; Otsuka, 1956]. Este tipo de miopía es resultante de diferentes factores, por lo que no se comporta como un caracter hereditario simple. Al contrario de lo que ocurre con la refracción normal, o emetropía, el resultado de este sistema poligénico es una dominancia aparente. A pesar de ello, no puede ser considerada como herencia de tipo dominante. La tendencia a la miopía en la descendencia será tanto más probable cuanto más frecuente sea en la familia.

Si bien es preciso tener en cuenta una transmisión directa de la miopía en un cierto grado, resulta imposible calcular el valor de la probabilidad de que padezca miopía la descendencia, dado el número de factores que están en juego (Herencia multifactorial).

A-2. MIOPIA ELEVADA:

A diferencia de la miopía leve, la miopía elevada tiene una curva de distribución asimétrica en cuanto a la frecuencia. Ello divide en forma muy clara, genéticamente hablando, a los dos tipos de miopía. Este tipo de miopía también se llama "miopía maligna, degenerativa, o miopía progresiva", la cual se asocia con lesiones en la retina (especialmente desprendimiento retiniano), glaucoma y catarata.

La frecuencia de la miopía elevada en la población general es de 12%, lo que corresponde a una frecuencia aproximada de heterocigotos entre la población, de un 32% [Gil del Río]. Ello explicaría el papel poco importante de la consanguinidad en este tipo de herencia. En general la miopía maligna se transmite en forma recesiva autosómica [Mckusick], hecho confirmado con la aplicación del método Weinberg [Kerth]. Ello no excluye sin embargo herencia autosómica dominante en algunos casos, especialmente aquellos asociados a otras anomalías sistémicas u oculares, tales como: nictalopia, nistagmus, microoftalmia, glaucoma infantil, ectopia cristaliniana, retinitis pigmentosa, etc. Entre los trabajos importantes en el esclarecimiento de la herencia de la miopía elevada, deben considerarse los trabajos de Czellitzer (1922), Jablouski (1922), Franceschetti (1953), Francois (1961), y más recientemente el trabajo de Karlsson (1975) Debe sin embargo, tenerse en cuenta los trabajos de Kolata (1985), Raveola y Wiessel (1985) quienes demuestran en monos, que la deprivación visual o la distorsión de la luz en ojos en desarrollo, causa incremento de la longitud axial y por ende miopía. Ahora bien, no debemos confundir lesiones mecánicas como ptosis congénita, hemangioma palpebral o queratitis intersticial, cuya presencia causa alargamiento axial, con miopía degenerativa.

En la miopía maligna, la herencia ligada al cromosoma X es rara, pero ha sido reportada en algunas familias, sola o asociada a una forma estacionaria de ceguera nocturna (hemeralopia). También ha sido descrita la asociación con oftalmoplegia externa (síndrome de miopía-oftalmoplegia), por Salleras y Ortiz de Zarate en 1950, en una única familia que mostraba también ausencia de reflejos patelar y aquiliano, espina bífida y otras malformaciones congénitas especialmente cardíacas (Mckusick). Desde el punto de vista de pronóstico hereditario, en caso de existir miopía severa en los padres, teóricamente cabría esperar que los hijos fueran miopes; pero no siempre es así. Las excepciones a esta regla se explicarían por el hecho de que en la miopía elevada probablemente existen varios alelos de miopía en la población general, fenómeno llamado heterogeneidad genética. En conclusión, la única miopía con patrón hereditario mendeliano definido, es aquella que pudiera llamarse "sindromal", por encontrarse conformando invariablemente algún síndrome genético específico.

A.3- MIOPIA SINDROMAL:

A continuación mencionaremos los aspectos más importantes de algunos de los síndromes genéticos, que no solo se acompañan de miopía importante o severa, sino que simultáneamente producen alteraciones auditivas.

A.3-1 Síndrome de Marshall:

**Sinónimos:* Síndrome de miopía, catarata, aplanamiento de la base nasal con nariz característica y sordera neurosensorial.

**Características clínicas:*

Nariz marcadamente pequeña con aplanamiento de la base nasal, narinas antevertidas, hipoplasia mediofacial y alteraciones óseas. Los hallazgos oculares se caracterizan por disminución de la visión en la segunda década, cataratas juveniles subcapsulares y corticales posteriores que pueden resolverse espontáneamente. Miopía severa cercana a 10 dioptrias, alteraciones vítreas y en ocasiones desprendimiento retiniano. Alteraciones auditivas del tipo hipoacusia neurosensorial o mixta, de inicio temprano y usualmente progresiva, entre moderada y severa. Las pruebas vestibulares son normales.

**Etiología:* Herencia autosómica dominante.

**Edad de detección*: A veces en la temprana infancia, o entre la primera y segunda década.

**Estudios de ligamiento génico:* Desconocidos.

**Diagnóstico diferencial:* Sífilis congénita. Acrodisostosis. Condrodisplasia. Condrodisplasia puntata. Síndrome de Stickler. Síndrome de Alport.

**Referencias:* (1,4,5,6,7).

A3-2. Síndrome de Miopía- Escleras azules- Habitus Marfanoide y Sordera Neurosensorial:

**Sinónimos:* Descrito por Walker en 1971: Síndrome de hipermobilidad articular, aracnodactilia, queratoconus, miopía y sordera.

**Características clínicas:*

Basicamente presenta aracnodactilia e hipermobilidad articular congénita, especialmente en dedos, codos y rodillas, llegando incluso a producir genu recurvatum. Ocasional pectus excavatum. Las lesiones oculares consisten en queratoconus, miopía, ruptura posterior de la membrana de Descement y escleras azules. La hipoacusia es neurosensorial, de grado moderado pero progresiva que compromete especialmente las frecuencias altas.

**Etiología:* Herencia autosómica dominante con expresividad variable.

**Edad de detección:* En algunos casos al nacimiento. Primera década de la vida.

**Estudios de ligamiento génico:* Desconocidos.

**Diagnóstico diferencial:*Síndrome de Marfan. Homocistinuria. Síndrome de Ehlers-Danlos.

**Referencias:* (1,4,5,6,8).

A3-3. Síndrome de Flynn-Aird:

Sinónimos: Síndrome de Miopía, neuropatía periférica, anomalías esqueléticas y sordera.
Características clínicas:
Moderada cifosis, hipotrofia muscular, reflejos disminuidos, desgaste muscular y ocasionalmente afasia y episodios convulsivos. También se ha descrito cifoescoliosis, atrofia dérmica o subcutánea y calvicie. Las alteraciones visuales consisten en el 90% de los casos en miopía severa, cataratas bilaterales en el 50% y retinitis pigmentosa en el 20%. La miopía por lo general se presenta en la primera década pero es progresiva llegando a producir ceguera nocturna y constricción del campo visual. La hipoacusia es usualmente bilateral, neurosensorial, variable en severidad debido a que es progresiva.
Etiología: Herencia autosómica dominante con expresividad variable.
Edad de detección: Primeros años de vida.
Estudios de ligamiento génico: Desconocidos.
Diagnóstico diferencial:
Síndrome de Refsum. Síndrome de Werner. Síndrome de Kearns-Sayre. Síndrome de Usher.
Referencias: (1,4,5,6,9,12).

A3-4. Síndrome de Miopía-Sordera Neurosensorial congénita:

Sinónimos: Descrita por Eldridge, Berlin, Money y McKusick.
Características clínicas: Retardo mental variable, miopía alta cercana a las 15 dioptrias e hipoacusia de inicio temprano, no progresiva, de severidad variable con especial compromiso de las frecuencias altas. Pruebas vestibulares normales.
Etiología: Se ha sugerido lesión coclear. Al parecer herencia autosómica recesiva.
Edad de detección: Variable. Primera década.
Estudios de ligamiento génico: Desconocidos.
Diagnóstico diferencial: Síndrome de Alport.
Referencias: (1,4,5,6,10).

A3-5. Síndrome de Miopía-Hipertelorismo-Sordera NS Congénita:

Sinónimos: Descrita por Holmes y Schepens.
Características clínicas:
Moderada macrocranea con aplanamiento de la base nasal y ocasionales alteraciones ureterales o renales. Los hallazgos oculares son basicamente una alta miopía, alrededor de 10 dioptrias, estafiloma posterior, atrofia coroidea, cataratas subcapsulares, hipoplasia del estroma del iris, remanentes pupilares [membrana congénita pupilar]. Ocasionalmente sinequias nasales, coloboma del iris y desprendimiento retiniano. Llama la atención el hipertelorismo, pliegue epicántico y distancias intercantales aumentadas. Adicionalmente se acompaña de una sordera neurosensorial congénita de grado severo.
Etiología: Posiblemente autosómico recesivo.

**Edad de detección:* Primera década.
**Estudios de ligamiento:* No se conocen.
**Diagnóstico diferencial*: Síndrome de Waardenburg.
**Referencias:* (1,4,6,11).

Otras entidades genéticas que asocian miopía se presentan en la tabla 10-1.

B. HIPERMETROPIA:

Alteración consistente en que los rayos paralelos de luz de un objeto en el infinito, se enfocan detrás de la retina. Esto es debido a que el globo ocular es muy corto, o el poder convergente de la cornea y el cristalino es insuficiente. En cualquier caso, puede haber alguna mejoría durante el crecimiento, pues el ojo aumenta de tamaño hasta los 14 años aproximadamente y el poder convergente de la cornea cambia. La hipermetropía se presenta en la práctica con una muy elevada frecuencia (55%). Sin embargo, la mayor parte de las veces no da síntomas, pues la "acomodación" o aumento de poder de convergencia del cristalino, supera los defectos débiles. En forma análoga a la miopía, existen dos grupos de hipermetropes que se diferencian no solo clínicamente, sino también desde el punto de vista hereditario. Las formas leves y moderadas de hipermetropía, hasta 6 dioptrias, se transmiten en forma autosómica dominante, según demostró Jablouski en 1942 y Waardenburg en 1932. Por el contrario, la hipermetropía elevada se transmite en forma autosómica recesiva. La hipermetropía elevada puede asociarse a otras malformaciones oculares, frecuentemente microftalmos, a microcornea, catarata, etc. Cuando se asocia a glaucoma, por efecto de una cámara anterior estrecha, generalmente es de carácter mulfifactorial (Gil del Río). También puede la hipermetropía elevada acompañar malformaciones congénitas generales como disostosis craneofaciales, nistagmus, asimetría facial y otras.

C. ASTIGMATISMO:

Anomalía de la refracción en que la curvatura de cada superficie refractiva es diferente en los distintos meridianos. Por ello, el valor dióptrico es también diferente en cada meridiano. Dicho de otra manera, los rayos luminosos procedentes de un solo punto, no se encuentran en el mismo sitio al sufrir la refracción, al pasar por las estructuras oculares. El astigmatismo puede ser producido por la cara anterior de la cornea en las tres cuartas partes de los casos, mientras que la cuarta parte restante es producida por la cara posterior de la cornea, por el cristalino y aveces por la retina.

Aunque la curvatura corneal se modifica por la edad y por otros factores externos tales como presión de los párpados, presión intraocular, etc; sus variaciones son mínimas y por lo tanto la herencia juega en este aspecto un papel muy importante. La medida de la curvatura de la cornea tiene una dispersión binomial en la población general. Como ya Steiger demostró, esta curvatura corneal se transmite a las generaciones siguientes no solo en lo que respecta a potencia dióptrica sino también a

la posición de los meridianos principales del astigmatismo. Spengler en 1904 advirtió la presencia de esta ametropía en cinco generaciones. Posteriormente diversos autores, entre ellos Waardenburg (1932), Biro (1948) y Capaldi y Biuchi (1955) llegaron a la conclusión de que la herencia es autosómica dominante, aunque en unos pocos casos parece existir herencia autosómica recesiva [McKusick]. En estudios de gemelos univitelinos en 1950, Waardenburg demostró que la diferencia de refracción no sobrepasa las dos dioptrias, en tanto que en bivitelinos o en la población al azar, la diferencia puede ser hasta 10 dioptrias. Finalmente, las investigaciones realizadas sobre gemelos univitelinos han puesto de manifiesto la aparición concordante del astigmatismo hipermetrópico (Oberliof 1941) y también del astigmatismo míopico (Hoffmaner y Carey 1942).

D. ANISOMETROPIA:

Es la existencia de una diferencia de refracción entre los dos ojos. Ello plantea dos problemas: Aniseiconia (tamaño diferente de la imagen retiniana) y Ambliopía (ojo perezoso), esto es, baja visión de un ojo en comparación con el otro, sin que la corrección óptica sea capaz de igualarlas, en ausencia de daño orgánico aparente. La anisometropia puede ser CONGENITA, con clara influencia hereditaria, o ADQUIRIDA por lesión del globo ocular o por afaquia unilateral, entre otros motivos.

III. GLAUCOMA

Se define como una presión intraocular suficientemente elevada como para producir daño tisular ocular, sea transitorio o permanente. No es por tanto una entidad única y la sola tensión intraocular elevada, no puede ser llamada glaucoma sin daño tisular evidente.

Puede ser una condición primaria o secundaria a una variedad de enfermedades oculares o sistémicas (tabla 10-1).

A. GLAUCOMA CONGENITO:

**Modo de presentación:* Bilateral en 64% a 88%
**Frecuencia:* En varones de 60% a 70%
**Incidencia* de 1:5000 a 1:10000 nacidos vivos
**Patogénesis:* Desconocida. Existen varias teorías;
a) Membrana de Barkan: Bloqueo mecánico del trabéculo.
b) Ausencia congénita del canal de Schlemm
c) Angulo de la cámara anterior "embriónico": Inserción anterior de la base del iris.
**Condiciones asociadas* : (no siempre presentes)

a) Anomalías del iris.
b) Anomalía de Peter (Ver capítulo 11)
c) Facomatosis.
d) Síndrome de Lowe
e) Síndrome de Pierre Robin
f) Rubéola.(Ver tabla 10-2).

**Manifestaciones clínicas e histológicas:*

a)Buftalmos: Alargamiento del globo ocular (incluida la cornea) y aumento en profundidad de la cámara anterior.
b)Ruptura de la membrana de Descement: Estrías de Haab
c)Ectasia lumbar (Estafilomas).
d)Fibrosis de iris trabéculo y canal de Schlemm
e)Excavación del disco óptico y atrofia. Cursa con atrofia de retina, de coroides y del cuerpo ciliar.

**Mecanismo hereditario:* Autosómico recesivo. Esto ha sido demostrado por la incidencia en gemelos univitelinos, en la descendencia y en consanguinidad de los padres. Rara vez es de herencia autosómica dominante. Existe también la etiología infecciosa, como en la rubéola.

B. GLAUCOMA DE ANGULO ESTRECHO:

(Agudo o crónico). Ocurre más frecuentemente en ojos pequeños, hipermetrópicos, con cámara anterior estrecha y un cristalino desproporcionadamente grande. Como discutimos en errores refractivos, esos parámetros son heredados multifactorialmente y hay una fuerte tendencia familiar [Kerth]. En un estudio de hermanos de pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, el 32% tenia también ángulo estrecho y un 6% adicional tenia glaucoma de algún otro tipo.

C. GLAUCOMA CRONICO DE ANGULO ABIERTO:

**Presentación:* Casi siempre bilateral.
**Frecuencia:* 1% en la población general.
**Patogenia:* El sitio o sitios de resistencia al flujo de salida del humor acuoso, esta en las estructuras de drenaje de la cámara anterior: Trabéculo y/o canal de Schlemm.
**Mecanismo hereditario:* En la mayor parte de los casos la enfermedad se hereda en forma autosómica recesiva, aunque hay casos esporádicos.

a)Frecuentemente se reporta historia familiar de glaucoma de ángulo abierto.

b)En parientes de primer grado de enfermos de glaucoma, la incidencia es del 5% aproximadamente (La incidencia para la población general es del 0.5 - 1%). Se observa más frecuentemente entre hermanos que en hijos, debido a que por lo general se manifiesta después de los 40 años de edad.

c)Entre los miembros jóvenes de familias con glaucoma, es común encontrar una alta incidencia de dificultad en el flujo de salida del humor acuoso.

d)La respuesta de la presión intraocular a los corticoides, ha sido usada extensamente como marcador genético para glaucoma. Becker y Armaly, quienes han postulado que esa respuesta es controlada genéticamente, hallaron que el resultado puede ser predecido en los parientes de enfermos de glaucoma con base en la hipótesis de gen único. Sin embargo, otros estudios en gemelos, sugieren que los factores ambientales juegan un papel importante también, por lo que se concluye que es multifactorial.

En resumen, el glaucoma de ángulo abierto se asocia a muchos factores diferentes. Algunos se distribuyen en forma normal en la población general, como por ejemplo la presión intraocular, el flujo de salida (c y Po/c) y la excavación papilar. Otros, como la respuesta al esteroide tópico, parece heredarse en forma autosómica recesiva [Armaly]. Sin embargo, ninguno de estos factores en forma aislada, determina el glaucoma; la persona sería "propensa" a desarrollar la enfermedad si estos factores se encuentran en niveles de riesgo. Ese riesgo es mayor, si se tiene un pariente en primer grado con glaucoma, o si se tiene miopía alta y se es mayor de 40 años.

D. GLAUCOMA PIGMENTARIO:

Características similares en cuanto a herencia y predisposición al glaucoma crónico de ángulo abierto. Se caracteriza por presentar pigmento en el trabéculo y en el endotelio corneal con zonas de pérdida pigmentaria en el iris.

IV. ESTRABISMO.

***Definición:**

Es el desalineamiento de los ejes visuales de los ojos. Se estima que el estrabismo puede ocurrir con una frecuencia de 1 al 6% del total de niños nacidos vivos y aunque afecta por igual ambos sexos, algunos estudios parecen demostrar una mayor susceptibilidad en mujeres.

Su nomenclatura y por ende, su clasificación, se basa en la dirección que tome el eje, la frecuencia y la edad de inicio del problema. Estas "desviaciones" del eje visual pueden ser horizontales o verticales. Según la frecuencia con que se presenta, se dice que puede ser intermitente o constante. El estrabismo que se presenta desde el

nacimiento y hasta antes de los 6 meses de edad, es el llamado congénito; mientras que el que se presenta a edades posteriores, es llamado adquirido.

Etiología:

Todos los autores que estudian el tema, coinciden en afirmar que las causas de esta anomalía, son muy poco conocidas. Lo que si se tiene muy claro, es que la binocularidad o visión por fusión, es lograda en la infancia gracias a una buena agudeza visual y a un excelente alineamiento del eje de ambos ojos. En algunos casos parece haber alteración mecánica de músculos extraoculares como causa probable, pero en otros parece ser debido a parálisis de nervios craneales o anomalías a nivel del ganglio supranuclear. Es evidente que la etiología varia según la edad, pero también cambia la historia natural y el pronóstico. Así pues, el mayor peligro del estrabismo no tratado en niños, es la ambliopía, ya que ellos tenderán a suprimir una imagen con el fin de evitar la visión doble (diplopia). De cualquier manera, parece ser que en niños es más frecuente la desviación convergente de los ejes oculares, mientras que en adultos es más común la desviación divergente.

Unas veces el estrabismo es primario y sin causa aparente; en otros casos puede ser secundario a otras alteraciones como una reducción de visión central o periférica de un ojo; tal es el caso del retinoblastoma, toxoplasmosis, retinitis pigmentosa, glaucoma o errores refractivos severos asimétricos.

Estrabismo asociado a otras alteraciones:

Es interesante observar la presencia de estrabismo en casos en los que predomina alguna patología neurológica, alteraciones musculares, hiper o hipotonia e incluso, retardo mental.

- Con referencia al **retardo mental**, llama la atención la alta frecuencia de asociación con estrabismo. La causa de ese estrabismo no esta muy clara y se cree, que pudiera deberse a la alteración neurológica misma, lo que ocasiona problemas de convergencia ocular y reduce la capacidad de lograr la binocularidad necesaria.
- Con respecto a algunos **desordenes neuromusculares**, se sabe que el estrabismo es particularmente frecuente en parálisis cerebral, el cual pudiera deberse a la pobre coordinación neuro-muscular, lo que interfiere con los mecanismos de convergencia y divergencia.
- El estrabismo es un frecuente hallazgo en **síndromes craneofaciales**, especialmente del tipo craneosinostosis. Al parecer, el cierre prematuro de suturas y otras malformaciones óseas faciales, pueden afectar directamente la conformación de la cavidad orbitaria y la correcta implantación de músculos extraoculares, facilitando desviaciones en el eje ocular.
- Finalmente, debemos recalcar que el estrabismo también está presente en varias **cromosomopatías**, asociado o no a otras anomalías oculares y sistémicas. Así por ejemplo, se observa frecuentemente en:

**Síndrome 4p- (Deleción brazo corto cromosoma 4)*
**Trisomia 8 (47XX+8 o 47XY+8)*

**Síndrome 9p+ (Trisomia parcial: brazo corto cromosoma 9)*
**Síndrome 11p+ (Trisomia parcial: brazo corto cromosoma 11)*
**Síndrome 13q+ (Trisomia parcial: brazo largo cromosoma 13)*
**Síndrome 15q+ (Trisomia parcial: brazo largo cromosoma 15)*
**Síndrome 18q- (Deleción brazo largo cromosoma 18)*
**Síndrome 18p- (Deleción brazo corto cromosoma 18)*
**Trisomia 21 (47XX+21 o 47XY+21)*
**Síndrome poliX (Polisomia del cromosoma X: 49 XXXXY)*
**Monosomia X (45X0, Síndrome de Turner)*

****Estrabismo simple o aislado:***

Hace referencia al estrabismo como único hallazgo oftalmológico, sin asociación a anomalía sistémica alguna. Este estrabismo tampoco tiene causa definida. Algunos autores han querido implicar una herencia multifactorial o poligénica, pero hasta al momento ninguno ha logrado demostrar satisfactoriamente la influencia que los factores externos pudieran tener como etiología del problema. Por otra parte, algunas investigaciones sugieren que la raza negra tendría una menor predisposición a presentar estrabismo, comparativamente con la raza blanca; sin embargo, estudios posteriores no pudieron corroborar este dato.

Eso si, existe mayor predisposición a presentar estrabismo entre hermanos o familiares muy cercanos de personas afectadas, comparativamente con la población general. Así pues, parecería que la frecuencia entre parientes varia del 20 al 70%; cifras más altas que las encontradas en estudios poblacionales. Lo cierto es, que el análisis genealógico de una gran cantidad de familias con estrabismo, no ha logrado ser conclusivo y no es posible definir un mecanismo hereditario mendeliano o unigénico específico; algunas familias parecerían ser autosómicas recesivas, pero otros autores apoyan la hipótesis de una herencia autosómica dominante con muy baja penetrancia.

TABLA 10-1

SINDROMES GENETICOS QUE PRESENTAN ALTERACIONES VISUALES VARIAS

A. MIOPIA

*COHEN. Síndrome de :
Hipotonia, obesidad, incisivos prominentes.
*DOWN . Síndrome de:
Trisomia 21.
*ESPONDILOEPIFISIAL, Displasia congénita:
Alteraciones óseas, tronco corto y miopía.
*HOMOCISTINURIA:

Luxación del cristalino, osteoporosis y aumento en la excreción urinaria de homocistina.

*KNIEST. Displasia de:

Facies aplanada, platiespondilia y anomalías articulares.

*MARFAN, Síndrome de:

Aracnodactilia, hiper-extensibilidad articular, subluxación del cristalino, anormalidades aorticas.

*MARSHALL-SMITH, Síndrome de:

Cataratas, base nasal aplanada y sordera.

*NOONAN, Síndrome de:

Pectus excavatum, criptorquidia, estenosis pulmonar.

*RUBINSTEIN-TAYBI, Síndrome de:

Hipoplasia maxilar, engrosamiento digital, talla baja.

*SCHWARTZ-JAMPEL, Síndrome de:

Miotonia condrodistrófica.

*STICKLER, Síndrome de:

Artro-oftálmopatia hereditaria.

*WEILL-MARCHESANI, Síndrome de:

Talla baja, braquidactilia, esferofaquia.

B. GLAUCOMA

*MARSAHLL, Síndrome de.

(Ver sección A de la tabla)

*RIEGER, Anomalía de: Displasia del iris, anormalidades pupilares, hipodoncia.

STICKLER, Síndrome de: (Ver sección A de la tabla)

*WEILL-MARCHESANI, Síndrome de: (Ver sección A de la tabla).

Continuación Tabla 10.1 ....

C. ESTRABISMO

*APERT, Síndrome de:
Craniosinostosis, hipoplasia mediofacial, sindactilia.
*COHEN, Síndrome de
(Ver sección A de la tabla)
*CROUZON, Síndrome de:
Disostosis cráneo-facial
*FENILCETONURIA MATERNA, Efectos de:
*FREEMAN-SHELDON, Síndrome de:
Talon equino-varo, hipoplasia medio facial, cara en máscara.
*GOLTZ, Síndrome de:
Poiquiloderma, hipoplasia dérmica focal, sindactilia, anomalías dentales.
*INCONTINENTIA PIGMENTI, Síndrome de:
Pigmentación irregular de la piel, alopecia, anomalías dentales.
*MARSHALL, Síndrome de;
(Ver sección A de la tabla)
*MOEBIUS, Síndrome de:
Parálisis del 6o. y 7o. par craneal.
*NOONAN, Síndrome de:
(Ver sección A de la tabla)
*PRADER-WILLI, Síndrome de:
Hipotonia, obesidad, manos y pies pequeños.
*RUBEOLA FETAL, Síndrome de:
Sordera, cataratas, estrabismo, microftalmia, cardiopatía.
*RUBINSTEIN-TAYBI, Síndrome de:
(Ver sección A de la tabla)
*SMITH-LEMLY-OPITZ, Síndrome de:
Sindactilia, ptosis, hipospadias, criptorquidia.
*TRISOMIA 8.
*TURNER, Síndrome de:
monosomia XO (45 X0)
*WILLIAMS, Síndrome de:
Labios prominentes, anomalías cardiovasculares, voz gruesa.

Continuación Tabla 10.1 ....

D. MICRO-OFTALMIA

*CEREBRO-OCULO-FACIO-ESQUELETICO, Síndrome de:
Artrogriposis neurógena, microcefalia, microftalmia y catarata.
*CHARGE, Asociación de:
Coloboma, cardiopatía, atresia de coanas, sordera, anomalías neurológicas y anomalías genitourinarias.
*FRONTONASAL, Displasia:
Síndrome de linea media.
*GOLTZ, Síndrome de;
(Ver tabla 6-1 sección C).
*HALLERMAN-STREIFF, Síndrome de:
Microftalmia, nariz picuda y pequeña, hipotricosis, enanismo.
*MECKEL-GRUBER, Síndrome de:
Encefalocele, polidactilia, displasia quística renal.
*OCULO-DENTO-DIGITAL, Síndrome de:
Microftalmos, hipoplasia del esmalte dentario, camptodactilia del quinto dedo.
*PATAU, Síndrome de:
Trisomia 13.
*RUBEOLA FETAL, Síndrome de:
(Ver tabla 6-1, sección C)
*TRIPLOIDIA:
Alteración numérica cromosómica: 69 pares de cromosomas.
*WARBURG, Síndrome de:
Agiria, paquigiria, microftalmos, megalocornea, cataratas, colobomas y anormalidades retinianas.

REFERENCIAS

1-Keith C.G., Emery A.E.H. (1978): Genetics and ophthalmology. Churchill-Livingstone. Edinburgh. PP: 99-104.
2-Emery A.E.H., Rimoin D.L. (1990): Principles and practice of medical genetics. Second edition. Churchill Livingstone. Edinburgh. PP: 631-731.
3-Buyse M.L. (ed) (1990): Birth Defects Encyclopedia. Centre for Birth Defects Information Services Inc, and Blackwell Scientific Publications. Massachusetts.
4-Konigsmark B.W., Gorlin R.J. (1976): Genetic and metabolic deafness. W.B. Saunders company. Philadelphia.
5-Gorlin R.J., Cohen M.M., Levin L.S. (1990): Syndromes of the head and neck. Third edition. Oxford University Press. New York.
6-McKusick V.A. (1990): Mendelian inheritance in man. 9th edition. The Johns Hopkins University Press. Baltimore.
7-Ruppert E.S., Buerk E., Pfordrescher M.F. (1970): Hereditary hearing loss with saddle-nose and myopia. Arch. Otolaryngol. 92: 95-98.
8-Walker B.A. (1971): A syndrome of nerve deafness, eye anomalies, and marfanoid habitus with autosomal dominant inheritance. Birth Defects, 7(4): 137-139.
9-Flynn P., Aird R.B.(1965): A neuroectodermal syndrome of dominant inheritance. J.Neurol.Sci. 2: 161-182.
10-Eldridge R., Berlin C.I., Money J.W., McKusick V.A. (1968): Cochlear deafness, myopia, and intellectual impairment in an Amish family. Arch Otolaryngol. 88: 49-54.
11-Murdoch J.L., Mengel M.C. (1971): An unusual eye-ear syndrome with renal abnormality. Birth Defects 7(4): 136.
12-Heckenlively J.R. (1988): Retinitis pigmentosa. J. B. Lippincott Company. Philadelphia. PP:221-252.
13-Del Rio G. (1959):Optica fisiologica clinica:Refraccion y sus anomalias. Ediciones Toray S.A.
14-Marquez M. (1962): Oftalmologia clinica general y defectos de refraccion. Mejico. D.F.
15-Duke-Elder W. (1957): The practice of refraccion. C.V. Mosby. St. Louis.
16-Metz H.,Rosenbaum A.(1982):Pediatric ophthalmology.Medical Examination Publishing Company.
17-Hetherington J. (1982): Congenital glaucoma. En: Duane T ed: Clinical ophthalmology. Vol.3. J. B. Lippincott. Philadelphia.
18-Ing MR, Pang SW. (1978): The racial distribution of strabismus. In: Reinecke RD (ed) Strabismus.Proceedings of the third meeting of the international Strabismological association, May 10-12, kioto, Japan. Grune & Stratton, New York, P 107-110.
19-Spivey B E. (1980): Strabismus: Factors in anticipating its ocurrence. Australian Journal of Ophthalmology 8: 5-9.

CAPITULO No. 11

DEFECTOS GENETICOS DEL SEGMENTO ANTERIOR DEL OJO Y DEL CRISTALINO

Gustavo E. Tamayo F.,MD.

I. INTRODUCCION

En este capítulo nos referiremos a las alteraciones de la cornea, la esclera, el iris y el cristalino. Sin duda es un tema muy complejo y extenso, por lo que se ha tratado de resumir en forma muy esquemática las enfermedades genéticas que afectan esta parte del globo ocular. En las tablas 11-1 a la 11-4 se resumen los síndromes genéticos que cursan con alteraciones de la cornea, del iris y del cristalino. En general, debe tenerse claro que aunque algunas alteraciones son evidentes desde el nacimiento, otras solo se manifiestan en la edad adulta o después de la segunda década, cuando se hayan dado las condiciones que desarrollen la patología específica. Tal es el caso de entidades de origen metabólico (tanto para anomalías corneales como cristalinianas), de algunos efectos secundarios de alteraciones retinianas, etc.

II.- ALTERACIONES GENERALES DEL GLOBO OCULAR

Basicamente hacen referencia a defectos como la anoftalmia, microoftalmia y colobomas de párpados o de algunas estructuras del globo ocular.

La ANOFTALMIA, es una anomalía bastante infrecuente, la cual consiste en una falla total en la formación del globo ocular. La MICROFTALMIA, por el contrario, es más frecuente que la anterior y consiste basicamente en una reducción extrema del tamaño ocular, con un muy disminuido desarrollo del globo. Puede ser uni o bilateral y su etiología es variada. Suele observarse como un defecto aislado o asociado a otras anomalías, pudiendo ser de origen genético o infeccioso, del tipo rubéola fetal o toxoplasmosis.

Los COLOBOMAS, bien sean de párpado, cornea, iris, coroides o retina, corresponden a defectos de formación en los cuales típicamente hay un defecto del cierre de la estructura, dejando un espacio abierto, con áreas ausentes o muy poco desarrolladas. Un coloboma puede presentarse en forma aislada, pero frecuentemente se asocia a otros defectos con múltiples alteraciones sistémicas.

III. ALTERACIONES CORNEALES

La cornea es un tejido completamente transparente, sin vasos sanguíneos. El diámetro horizontal es aproximadamente de 11.5 mm y el vertical de 10.5mm. El grosor aproximado es de 0.5 mm en el centro y 0.7 mm en la periferia. El radio de curvatura es de 7.8 mm con poder dióptrico de 43 aproximadamente (70% del poder refractivo total del globo ocular). Como ya se explicó en el capítulo de anatomía del globo ocular, la cornea tiene 5 capas:

-Epitelio (con su membrana basal),
-Membrana de Bowman,
-Estroma,
-Membrana de Descement y
-Endotelio.

Las lesiones pueden presentarse a cualquiera de estos niveles, por lo tanto es bueno que veamos algunas de las patologías más comunes.

1.- DEFECTOS DE LA CORNEA

1.1- ESCLEROCORNEA:

Cornea opaca que no puede ser distinguida de la esclera; pudiendo estar afectada total o parcialmente. El ojo no muestra inflamación y la lesión generalmente esta vascularizada. Se asocia con anomalías oculares, muy a menudo: Cornea plana, microftalmos y glaucoma. Anomalía encontrada en algunos casos del síndrome de Nail-Patella, trisomia 18 y traslocación cromosómica no balanceada (17p.10q). Puede heredarse en forma autosómica recesiva en los casos severos y autosómica dominante en casos moderados.

1.2.-MICROCORNEA: (Micro-oftalmos anterior).

Llamada así cuando el diámetro corneal es menor de 11 mm. Puede presentarse aisladamente o asociada a otros defectos, como por ejemplo, coloboma o persistencia de la membrana pupilar. Su herencia suele ser autosómica dominante, aunque la forma autosómica recesiva también ha sido reportada.

1.3.-MEGALOCORNEA:

Diámetro mayor del normal, con cornea muy grande pero transparente. La presión intraocular es normal y no hay evidencia de glaucoma (este es un diagnóstico diferencial). Ocurre casi siempre en hombres y suele ser bilateral. Se acompaña a menudo de malformaciones menores del ángulo, por lo que se ha sugerido que sea una variante del buftalmos. Comúnmente se hereda en forma recesiva ligada a X; aunque se ha descrito formando parte del síndrome de Marfan, el cual es autosómico dominante y del síndrome ectopía lentis et pupilae, entidad autosómica recesiva.

1.4-CORNEA PLANA:

La cornea es plana o casi totalmente plana, debido a una detención en el desarrollo del ojo, además es esencialmente más pequeña y puede tener opacidades.
Se asocia a embriotoxón anterior, coloboma y catarata. Herencia autosómica dominante, pero existen algunos casos autosómicos recesivos. Causa problemas refractivos variables dependiendo del tamaño del globo.

1.5-EMBRIOTOXON ANTERIOR: (Arco juvenil):

Opacidad en forma de anillo, situado en la periferia corneal, en el estroma anterior, pero separada del limbo. Muy ocasionalmente ocupa el centro de la cornea. Se ha encontrado asociada a escleras azules, megalocornea, aniridia y a elevados niveles séricos de lípidos. Herencia: no muy clara, hay casos autosómicos dominantes y autosómicos recesivos.

1.6-ESTAFILOMA CONGENITO ANTERIOR:

Entidad de cornea opaca y que protruye hacia adelante. Tiene anomalías en el segmento anterior, tales como cristalino ausente, sinequias anteriores del iris y cornea con defectos anatómicos. Su etiología puede ser infección intrauterina. Herencia: Posiblemente autosómica recesiva, aunque se conoce una familia descrita como autosómica dominante.

1.7-ESCLEROCORNEA CONGENITA:

Cornea periférica vascularizada y opaca que no se puede distinguir de la esclera; opacidad que puede ser total o parcial. Se asocia a cornea plana, microftalmos y anomalías de la cámara anterior. Herencia: Autosómico recesivo en casos severos y autosómico dominante en casos moderados. Se ha reportado también con el síndrome de Nail-Patella, con traslocación no balanceada 17p.10q y con trisomia 18.

1.8-EMBRIOTOXON POSTERIOR- ANOMALIA DE AXENFELD- Y - ANOMALIA DE RIEGER:

Son anomalías del desarrollo o disgenesias periféricas de la cornea, del ángulo de la cámara anterior y del iris.
Varían desde solo prominencia de la linea de Schawalbe (embriotoxón posterior), hasta un grado de anomalía ligeramente mayor como la anomalía de Axenfeld, que es un embriotoxón posterior con ligeros defectos del iris periférico y sinéquias del iris a la cornea en el ángulo de la cámara anterior. Dichas anomalías pueden o no, estar acompañadas de glaucoma. Herencia: la mayoría no son heredados. Sin embargo, hay reportes de herencia autosómica dominante en casos con mayor compromiso del iris y autosómico recesivo, en casos menos severos. La Anomalía de RIEGER, incluye el síndrome de Axenfeld con hipo-desarrollo más marcado del iris (malformaciones pupilares, hipoplasia del iris, bandas de iris en el ángulo de la cámara, etc). Se acompaña con frecuencia de glaucoma. Se llama Síndrome de Rieger cuando tiene anomalías faciales, dentales y óseas. Herencia: Autosómica dominante.

1.9-DISGENESIAS CENTRALES DE LA CORNEA.- ANOMALIA DE PETER:

Consiste en opacidad corneal central, bilateral, con anomalía de las capas estromales profundas y ausencia local de endotelio, membrana de Descement y a veces membrana de Bowman. Presenta otras anomalías como hipoplasia del iris, catarata polar anterior y adherencia iridocorneal central (leucoma corneal central adherente). La causa es un defecto de la cresta neural, ectodermo y quizá mesodermo. Herencia: no muy bien definida y puede no ser heredado. Sin embargo unos casos sugieren herencia autosómica recesiva, pero otros autosómica dominante.

1.10-QUERATOCONO POSTERIOR LOCALIZADO:

Consiste en una depresión de la superficie corneal posterior en forma de cráter central o paracentral, con opacidad estromal. El endotelio y la membrana de Descement están presentes pero hay desarreglo del estroma y falta de membrana de Bowman. Herencia: Los reportes son escasos y sugieren herencia autosómica dominante. Otras causas pueden ser infección y trauma.

2.-DISTROFIAS CORNEALES

2.1.-EPITELIALES:

a) Distrofia epitelial juvenil hereditaria (Distrofia de Meesmann):

Se inicia en la primera década de la vida. Es bilateral y simétrica. Son vesículas pequeñas, redondas en el epitelio corneal. Pueden causar astigmatismo irregular y visión borrosa de la 4o. o 5o. década de la vida. Patrón hereditario: Autosómico dominante con penetrancia incompleta, tan baja como el 60%.

b) Distrofia de membrana basal epitelial (Distrofia de Cogan):

Parece ser más común en mujeres mayores de 30 años. Las lesiones se concentran en un área de la cornea y pueden ser puntos, figuras como mapas o incluso opacidades como huellas digitales. Produce síntomas por erosión epitelial recurrente. Es probablemente causada por la síntesis de una membrana basal anormal. Patrón hereditario no definido, pero la enfermedad puede ser autosómica dominante.

2.2-MEMBRANA DE BOWMAN:

a) Distrofia de Reis-Bucklers:

Enfermedad bilateral, simétrica y del eje visual que aparece en la primera década de la vida y se asocia con erosiones epiteliales recurrentes y dolorosas. La superficie corneal es irregular, con opacidades blanco azulosas de varias formas (anillo, creciente, alveolar, policíclica, vidrio esmerilado, etc). Se produce por cambios degenerativos en las capas basales del epitelio, con ausencia de la membrana basal y reemplazo de la Bowman por fibras como colágeno. Patrón hereditario: Autosómico dominante con alta penetrancia.

2.3-ESTROMALES:

a) Distrofia granular: (Groenouw I):

Enfermedad bilateral, simétrica, con opacidades blancas en el estroma superficial de la cámara central y espacios transparentes entre las opacidades. Aparece en la primera década de la vida, pero las opacidades van aumentando de tamaño, coalesciendo y extendiéndose a las capas corneales más profundas. Se produce por el acúmulo de una sustancia hialina (proteína colágena) y algunos fosfolípidos en el estroma. Herencia: Autosómica dominante.

b)Distrofia en Lattice:

Son pequeñas líneas refractibles, además de puntos blancos con ligera opacidad central situados en el estroma anterior. Con el tiempo progresan haciéndose más gruesas y menos diferenciadas, hasta generalizarse la opacidad. Se produce por depósito en el estroma de sustancia amiloide de origen desconocido. Herencia: Autosómica dominante, de expresividad variable. Algunos miembros de la familia pueden tener el gen y presentar mínimas o nulas manifestaciones clínicas.

c) Distrofia macular (Groenouw II):

Afecta la porción central de las capas anteriores del estroma con manchas blanco grisáceas de bordes no definidos, las que en la tercera década de la vida, se extienden hacia el endotelio y lateralmente hacia el limbo. Las manchas son depósitos de mucopolisacaridos, posiblemente Keratan sulfato I. Asociada a mucopolisacaridosis. Patrón hereditario: Autosómico recesivo.

d) Distrofia cristalina central:

Opacidad anular central, compuesta predominantemente de cristales policromáticos. Ocurre típicamente en la porción anterior del estroma. Con frecuencia se asocia con dos condiciones sistémicas: Hiperlipidemias y genu valgo. Histológicamente los cristales son depósitos de colesterol y se encuentran también grasas neutras en todo el estroma. Patrón hereditario: Autosómico dominante, aunque se han reportado algunos casos aislados.

e)Distrofia en fleco:

Puede ser bilateral o unilateral y simétrica o no. Se caracteriza por puntos como de "caspa", blanco grisáceos en el estroma. Se asocia a menudo a otras lesiones corneales. Histopatológicamente se han encontrado queratinocitos con cantidades excesivas de glicosaminoglicanos y lípidos. Herencia: Autosómica dominante.

f) Distrofia central opaca (de Fancois):

Lesiones pequeñas, opacas, grisáceas, sin estructura definida localizadas en el tercio central del estroma corneal. No hay histopatología definida. Herencia: Autosómica dominante, aunque existen algunos casos esporádicos.

g) Distrofia pre-Descement:

Aparece tardíamente en la vida y por eso se ha supuesto que se trata más de una degeneración que de una verdadera distrofia. Se han descrito varios tipos:

1-Pecas grisáceas en el estroma profundo que lucen como figuras de nieve.

2-Córnea farinata. (cambio degenerativo)

3-Distrofia pre-Descement asociada con ictiosis y ocasionalmente con pseudoxantoma elástico.

Las opacidades pueden acompañar otras distrofias. A la histopatología se encuentran grasas neutras y fosfolípidos. Herencia: La forma no degenerativa es autosómica dominante.

h) Distrofia corneal posterior amorfa:

Areas de opacificación irregulares como sábanas, en las capas profundas del estroma, involucrando la membrana de Descement. Patrón hereditario: Autosómico dominante.

i) Distrofia estromal hereditaria congénita:

Aparece al nacimiento como opacidad del estroma corneal central bilateral. El estroma tiene dos tipos de lamelas de colágeno anormal. Patrón hereditario: Autosómico dominante.

2.4.-ENDOTELIALES:

a) Distrofia polimorfa posterior:

Acúmulos de lesiones redondas, en número de 2 a 20, que parecen vesículas, rodeadas de un halo difuso grisáceo. La enfermedad puede progresar lentamente o detenerse. Se asocia con otras lesiones oculares como sinequias del iris, queratinopatía en banda, cornea guttata, queratocono posterior, etc. Histológicamente se característica porque las células endoteliales lucen como células epiteliales. La asociación con adherencias iridianas, síndrome de clivaje anterior y glaucoma, indica disgenesia mesenquimal de causa desconocida. Patrón hereditario: Autosómico dominante con alta penetrancia, aunque algunos reportes sugieren herencia autosómica recesiva.

b)Distrofia endotelial congénita hereditaria:

La clave clínica es el edema epitelial y estromal al nacimiento. Toda la cornea esta comprometida, la membrana de Descement esta engrosada y el mosaico endotelial ausente o irregular. Patrón hereditario: 1-Autosómico dominante: Ocurre en los primeros años de vida, progresa lentamente y no se acompaña de nistagmus. 2-Autosómico recesivo: Presente al nacimiento, permanece estacionaria y se acompaña de nistagmus.

c)Cornea guttata:

La cornea toma aspecto de bronce trabajado, con pigmento disperso, excrecencias endoteliales y células endoteliales irregulares en forma y tamaño. Suele ser esporádica o de herencia autosómica dominante.

d) Distrofia de Fuchs (epitelio-endotelial):

Afecta la córnea central de personas de edad. Es enfermedad de varias fases: Primero aparece pigmento y excrecencias como guttas en la cornea posterior; la membrana de Descement se engrosa y opaca; luego aparece edema estromal y del epitelio; finalmente crece tejido conectivo subepitelial. El cambio patológico esta en las células endoteliales que producen nuevo tejido colágeno con la apariencia clínica de una membrana de Descement engrosada. Herencia: algunos casos autosómicos dominantes, pero la enfermedad ocurre 3 a 4 veces más frecuentemente en mujeres que en hombres.

3- SINDROMES QUE ASOCIAN ALTERACION CORNEAL Y SORDERA

3.1- SINDROME DE HARBOYAN:

**Sinónimos:* Síndrome de Distrofia corneal congénita y Sordera NS progresiva.

**Características clínicas:*

Opacidad corneal congénita con severas alteraciones de la visión. La hipoacusia es lentamente progresiva, de severidad entre moderada y profunda, con especial compromiso de las frecuencias altas. Las pruebas vestibulares son usualmente normales.

**Etiología:* Autosómico recesivo.

**Edad de detección:* Al nacimiento por la opacidad corneal. La sordera hacia los 10 años de vida.

**Diagnóstico Diferencial:* Otras distrofias corneales. Mucopolisacaridosis I, VI.

**Referencias:* (1,2,3)

3.2- DEGENERACION CORNEAL FAMILIAR-ANORMALIDAD DEL METABOLISMO CALCICO - SORDERA:

**Sinónimos:* Entidad descrita por Hallermann y Doering.

**Características clínicas:*

Degeneración senil de la cornea, con sordera de severidad variable, alteración del metabolismo calcico aunque los niveles séricos son normales.

**Etiología Probable:* Autosómica dominante de baja penetrancia.

**Referencias:* (1,2)

3.3- QUERATOCONO-ESCLERAS AZULES-HIPERELASTICIDAD LIGAMENTOSA Y SORDERA CONDUCTIVA:

**Sinónimos:* Descrito por Greenfield, Romano, Stein y Goodman.

**Características clínicas:*

Escoliosis, espondilolistesis, hiperextensibilidad articular y ocasionalmente hernias. Las alteraciones oculares se caracterizan por escleras azules, queratocono con perforación corneal en los estadíos avanzados y catarata traumática. Sordera conductiva, progresiva de severidad entre leve y moderada.

**Etiología:* Autosómico recesivo.

**Diagnóstico diferencial:* Síndrome de Marfan. Síndrome de Ehlers-Danlos. Osteogénesis imperfecta. Síndrome de Rieger.

**Referencias:* (1,2,5,6).

IV.- ALTERACIONES DEL IRIS

1.-CORECTOPIA:

Desplazamiento de la pupila, usualmente bilateral y simétrico. En la pupila desplazada puede observarse tiras blancas de tejido. Rara vez es un transtorno aislado

y frecuentemente se acompaña de ectopía lentis (ectopía lentis et pupillae). Patrón hereditario: Autosómico dominante.

2- ANIRIDIA:

Es un nombre mal puesto, ya que en realidad hay tejido iridiano presente, aunque hipoplásico. Se caracteriza por mala agudeza visual, hipoplasia del nervio óptico y nistagmus, el cual puede deberse a hipoplasia macular. Es común observar opacidades cristalinianas, pannus corneal y glaucoma. El 20% de los casos esporádicos de aniridia pueden tener tumor de Wilms. Sin embargo, este es más frecuente cuando se presenta una deleción parcial del brazo corto del cromosoma 11, como en el síndrome de "aniridia, anomalías genitourinarias y retardo mental". La patogénesis de la aniridia puede ser falla en el desarrollo del neuroectodermo o desarrollo anómalo del mesodermo. Patrón hereditario: La mayoría son autosómicos dominantes con un alto grado de penetrancia, mientras que otros son esporádicos.

3-MICROCORIA CONGENITA (Miosis congénita):

Pupila pequeña (menos de 2 mm), que no reacciona y dilata pobremente. Es generalmente bilateral. El estroma iridiano es liso. Se produce por ausencia parcial o total del músculo dilatador. Herencia: Autosómica dominante o esporádico.

4-ANISOCORIA:

Cuando el tamaño de las pupilas es diferente en 20% o más. Patrón hereditario: Autosómico dominante.

5-ATROFIA ESENCIAL DEL IRIS:

Clínicamente ocurre desplazamiento de la pupila con atrofia del estroma iridiano y probable perforación. Puede llegar a glaucoma. Mas frecuente en mujeres, usualmente unilateral y de comienzo en la vida adulta. Cuando ocurre en hombres suele iniciarse más temprano y ser bilateral. Herencia: Posiblemente ligado a X.

6-COLOBOMA PARCIAL O COLOBOMA INCOMPLETO:

Algunos casos con sinequias anteriores y anomalías de la cámara anterior (se asocia con la enfermedad de Rieger). Patrón hereditario: Autosómico dominante.

V. ALTERACIONES DEL CRISTALINO

1-MICROESFEROFAQUIA:

Enfermedad bilateral de cristalino pequeño y redondo, produciendo miopía. Se ha reportado asociado a alteraciones sistémicas, como el síndrome de Marfan, homocistinuria, síndrome de Alport, síndrome de Klinefelter y síndrome de Weill-marchesani. La causa parece ser un detenimiento en el desarrollo del cristalino antes del 5o. o 6o. mes de vida, cuando es todavía esférico. Herencia: Como anomalía única puede ser autosómico dominante o autosómico recesivo.

2-COLOBOMA DEL CRISTALINO:

Puede ocurrir con otros colobomas del globo o como fenómeno aislado. Esta situado en la posición típica (hora 6) y parece deberse a debilidad de las fibras zonulares. Puede llegar a ectopía del cristalino. Herencia: Autosómica dominante.

3-ECTOPIA LENTIS (Cristalino luxado o subluxado):

Puede ocurrir como fenómeno aislado o asociado a otras enfermedades. En todos los casos se debe a debilidad de la zónula que permite al cristalino moverse hacia el lado opuesto. Clínicamente se observa iridodonesis, facodonesis y miopía. También puede presentarse con catarata o con glaucoma. Patrón hereditario: Como fenómeno aislado es autosómico dominante. Cuando se acompaña de coloboma del cristalino suele ser autosómico dominante, pero con ectopía pupilar es autosómico recesivo.

3.1-SINDROMES GENETICOS QUE CURSAN CON CRISTALINO LUXADO:

A.- SINDROME DE MARFAN:

**Clínica:* Cristalino luxado, talla alta, pérdida de grasa subcutánea, aracnodactilia, articulaciones laxas, cifoescoliosis y debilidad de la túnica media de la aorta con aneurismas disecantes.

**Lesiones oculares*: Cristalino subluxado con microfaquia, procesos iridianos anormales en el ángulo, miopía axial, esclera azul y desprendimiento de retina.

**Patrón hereditario:* Autosómico dominante con alta penetrancia.

B.- SINDROME DE WEILL-MARCHESANI:

**Clínica:* Se caracteriza por estatura pequeña, braquicefalia, dedos cortos con movilidad articular limitada. Lesiones oculares: El cristalino además de estar subluxado es pequeño y esférico y particularmente propenso a catarata y a desplazamiento anterior hasta causar bloqueo pupilar.

**Patrón hereditario:* Autosómico recesivo con expresión parcial en los heterocigotos portadores.

C.- SINDROME DE EHLERS-DANLOS:

**Clínica:* Se caracteriza por hiperextensibilidad de piel, hipermovilidad de articulaciones, tejidos frágiles y diátesis hemorrágica.

**Lesiones oculares:* La piel de los párpados es hiperelástica y es frecuente observar pliegue epicántico. Luxación del cristalino se reporta en unos pocos casos. Otros fenómenos oculares son escleras azules, microcornea, estrabismo, estrías angioides y placas blancas en la coroides. También puede haber queratocono y desprendimiento de retina. Sin embargo, la principal complicación es la fragilidad de los tejidos oculares, que con un trauma pequeño puede originarse una seria lesión.

**Patrón hereditario:* Se describen varios tipos diferentes de Ehlers-Danlos, heredados en forma autosómica dominante, ligada a X o recesiva autosómica.

D.-ERRORES DEL METABOLISMO:

**Homocistinuria:*

-Es un error congénito del metabolismo de los aminoácidos sulfurados. Es causado por deficiencia de la enzima cistationina, intermediario en el paso de la homocistina a cistina.

-Clínicamente se caracteriza por talla excesivamente alta y extremidades delgadas. Con frecuencia sufren de osteoporosis. Retardo mental se encuentra en el 50% de los casos. La principal causa de muerte es la oclusión vascular de tipo trombótico.

-Lesiones oculares: Aproximadamente el 90% de los casos tienen el cristalino subluxado bilateralmente. Puede encontrarse remanentes zonulares en el borde del cristalino o sobre el cuerpo ciliar. Los pacientes presentan miopía y degeneración retiniana con o sin desprendimiento. Otros hallazgos son atrofia óptica, glaucoma secundario, catarata, aniridia y coloboma.

-Patrón hereditario: Autosómico recesivo.

**Hiperlisinemia:*

-Una aminoacidopatía infrecuente. Se caracteriza por esferofaquia y cristalino subluxado. Los niños afectados también sufren de retardo mental y físico. Patrón hereditario: Autosómico recesivo.

**Deficiensia de Sulfito-Oxidasa:*

Solo se conoce el reporte de un caso en el cual el niño presentó severo retardo físico y mental, y cristalino subluxado.

4.- CATARATAS:

Una gran proporción de las cataratas congénitas e infantiles son genéticamente determinadas (Tablas 11-3 Y 11-4), correspondiendo al 51% en una serie reportada por Keith y al 25% en una serie reportada por Merin y Crawford. El grupo de cataratas genéticas, esta compuesto de: 1) Cataratas aisladas sin asociar otra anomalía. 2) Cataratas asociadas con síndromes generales y cromosómicos. 3) Cataratas con otras anomalías oculares. 4) Desordenes metabólicos. Estos últimos, no se tratarán en este capítulo, puesto que ya fueron descritos anteriormente.

4.1- CATARATA AISLADA SIN OTRAS ANORMALIDADES:

Las opacidades del cristalino han recibido varios nombres dependiendo de su posición y de su forma. Sin embargo, frecuentemente, el mismo tipo de opacidad puede tener diferentes causas.

A. CATARATA POLAR ANTERIOR:

Es frecuente. La opacidad rara vez interfiere con la visión. Puede tener varias formas. A veces se divide en dos secciones debido a nuevas fibras del cristalino que crecen. También puede parecer "separada" de la masa cristaliniana por cápsula nueva producida por el cristalino. La causa puede ser contacto en la vida intrauterina entre la

cornea y el cristalino o adherencias del cristalino a la membrana pupilar. Patrón hereditario: Autosómico dominante.

B. CATARATA POLAR POSTERIOR:

Pueden ocurrir solas o asociadas con remanentes de la arteria hialoídea. Son estacionarias y rara vez interfieren con la visión. Algunas progresan y forman gran opacidad en la corteza posterior en la adolescencia o vida adulta temprana. Patrón hereditario: Casi siempre autosómico dominante. Se han reportado ocasionalmente casos autosómicos recesivos.

C. CATARATA CENTRAL PULVERULENTA:

Afecta núcleo fetal y embrionario, con múltiples puntos blancos pequeños dispersos entre las suturas en Y. Se conoce como catarata de Coppock. La visión rara vez esta afectada.

Patrón hereditario: Autosómico dominante.

D. CATARATA NUCLEAR TOTAL:

Núcleo blanco y opaco. La opacidad puede extenderse fuera de las suturas en Y. No progresa después del nacimiento por lo que cada vez parece más pequeña. La visión puede estar severamente afectada. Herencia: Autosómica dominante, con algunos casos autosómicos recesivos.

E. CATARATA LAMELAR O ZONULAR:

Forma de opacidad muy común. Solo las capas perinucleares están afectadas de manera que a la lámpara de hendidura se ve opacidad elongada con centro claro y aspecto en radios de bicicleta. Patrón hereditario: Hay casos autosómico dominantes, autosómico recesivos y ligados a X.

F. CATARATA TOTAL:

Generalmente se debe a infección intrauterina. Puede ser autosómica dominante o recesiva.

G. OTRAS OPACIDADES:

Se han descrito sutúrales, axiales, floriformes y cristalinas. Generalmente no interfieren con la visión. Patrón hereditario: Autosómico dominante, aunque las sutúrales han sido descritas en portadoras de deficiencia de galactoquinasa.

4.2- CATARATA ASOCIADA A ALTERACIONES SISTEMICAS:

Las cataratas se encuentran en muchos síndromes generalizados (tabla 16-4). En algunos, ellas están presentes al nacer o en la infancia temprana, pero en otros, aparecen tarde en la vida. Describiremos brevemente algunas de estas entidades genéticas, en las cuales la catarata es un hecho prominente o se acompaña de otros fenómenos oculares. Algunos de los síndromes de la tabla ya han sido descritos, por lo que en esta sección nos limitaremos a analizar los que no han sido detallados en otros capítulos.

A. SINDROME DE CONRADI. (Condrodistrofia calcificans congénita):

De manera característica se detecta a los Rx la aparición de puntos en las epifisis, asociado con ictiosis y retardo mental. Cataratas en el 25 a 50% de los casos. Herencia: Autosómica recesiva.

B. SINDROME DE NAIL-PATELLA:

Denominado Osteo-onico-displasia hereditaria. Típicamente se observa uñas displásicas, rótulas hipoplásicas y mal colocadas, hipoplasia de la articulación del hombro y aumento de tamaño de las crestas iliacas. Diferentes anomalías oculares se han descrito: Catarata, microfaquia, microcornea, queratocono, esclerocornea, ectropión uveal (signo de Lester), heterocromía del iris, anisocoria, ptosis, hipertelorismo y pliegue epicántico.

C. SINDROME DE RUBINSTEIN-TAIBY:

Retardo físico y mental con agrandamiento de la falange distal del grueso artejo. Las manifestaciones oculares son: Fisura palpebral antimongoloide, estrabismo, epicanto y pestañas alargadas. Ocasionalmente hay catarata, coloboma, ptosis, obstrucción nasolacrimal, enoftalmos y atrofia óptica.

D. DISTROFIA MIOTONICA:

Se caracteriza por miotonia, distrofia muscular, calvicie frontal y atrofia testicular. Es frecuente la catarata y ocasionalmente hay retinitis pigmentosa. Herencia: Autosómica dominante.

E. ESFEROCITOSIS CONGENITA:

Síndrome de ictericia congénita hemolítica. El defecto básico no es aún muy bien entendido. Con frecuencia se reportan cataratas, las que probablemente se deban a la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. No se le ha definido un patrón hereditario específico.

4.3.- CATARATA ASOCIADA CON ANORMALIDADES OCULARES:

Se incluyen en este grupo las cataratas polares acompañadas de restos de la membrana pupilar y las polares posteriores con restos de la arteria hialoídea. Comúnmente, se observan cataratas con coloboma de iris y coroides, con defectos de zónula, de ectopía lentis o con aniridia. Además, en la persistencia hiperplásica del vítreo primario, casi siempre hay cataratas.

TABLA 11-1

SINDROMES GENETICOS QUE PRESENTAN ALTERACIONES DE CORNEA E IRIS

A. MEGALOCORNEA

*FIBROCONDROGENESIS:
Agrandamiento corneal, proptosis ocular, baja talla, anomalías vertebrales y de extremidades, anomalías craneofaciales.

B. MICROCORNEA Y QUERATOCONO

*NOONAN, Síndrome de: (Ver tabla 10-1, sección A).
*OCULO-DENTO-DIGITAL, Síndrome: (Ver tabla 10-2, sección A).
*XERODERMA PIGMENTOSO:
Cambios atróficos y pigmentarios de piel, fotosensibilidad en la infancia, fotofobia, tumor actínico, alteración en la reparación del DNA.

C. OPACIDAD CORNEAL

*COCKAYNE, Síndrome de:
Sordera, cataratas a temprana edad, envejecimiento prematuro, fotosensibilidad de la piel y degeneración pigmentaria retiniana.
*FABRY, Enfermedad de:
Angioqueratoma corporal difuso.
*MUCOLIPIDOSIS III:
Síndrome Pseudo-Hurler. (Ver capítulo metabólicas)
*MUCOPOLISACARIDOSIS I:
Síndrome de Hurler. (Ver capítulo metabólicas)
*MUCOPOLISACARIDOSIS I.S:
Síndrome de Scheie. (Ver capítulo metabólicas)
*MUCOPOLISACARIDOSIS IV:
Síndrome de Morquio. (Ver capítulo metabólicas)
*MUCOPOLISACARIDOSIS VI:
Síndrome de Maroteaux-Lamy. (Ver capítulo metabólicas)
*RUBEOLA FETAL, Síndrome de: (Ver tabla 10-1)

TABLA 11.2

SINDROMES GENETICOS QUE CURSAN CON ALTERACIONES DEL IRIS

A. COLOBOMA DEL IRIS

*ANIRIDIA,ATAXIA CEREBELAR Y RETARDO MENTAL, Síndrome de:
Hipoplasia del iris, agenesia renal total o parcial, ataxia cerebelar y retardo mental.
*ANIRIDIA Y TUMOR DE WILMS, Asociación de:
Iris rudimentario o hipoplásico, fotofobia, nistagmus ocasional, tumor de Wilms.
*CHARGE, Asociación de: (Ver tabla 10-2, sección A).
*GOLTZ, Síndrome de: (Ver tabla 10-1, sección C).
*PATAU, Síndrome de:
Trisomia 13.
*RIEGER, Displasia de: (Ver tabla 10-1, sección B).
*TRIPLOIDIA: (Tabla 10-2, sección A)
*WARBURG, Síndrome de: (Ver tabla 10-2, sección A).

TABLA No. 11-3

ETIOLOGIA DE CATARATAS CONGENITAS

CAUSAS	KEITH* %	MERIN&CRAWFORD* %
INFECCIONES CONGENITAS	25	19
DESORDENES METABOLICOS	09	03
CATARATAS GENETICAMENTE DETERMINADAS, SIN OTRA ANOMALIA ASOCIADA	11	08
CATARATA COMO PARTE DE SINDROMES GENETICOS	07	05
ASOCIADA A ANOM. CROMOSOMICAS	22	04
ASOCIADA A PATOLOGIA PERINATAL	06	23
ASOCIADA OTRA ANOM. OCULAR	13	06
ESPORADICA- ETIOLOGIA NO DEFINIDA	07	32

* No. total de casos revisados: KEITH: 55; MARIN & CRAWFORD: 386

TABLA 11-4

SINDROMES GENETICOS QUE CURSAN CON CATARATA

1.- ENANISMO - TALLA BAJA:

a.- Hallerman-Streiff (Síndrome de Francois)
b.- Síndrome de Cockayne.

2.- ENFERMEDADES OSEAS:

a.-Síndrome de Conradi.
b.-Deformidades apicales.
c.-Disostosis Mandibulofacial.
d.-Oxicefalia.
e.-Osteopetrosis.
f.-Síndrome de Nail-Patella.
g.-Síndrome de Rubinstein-Taiby.
h.-Síndrome de Weill-Marchesani.
i.-Síndrome de Marshall.

3.- ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO:

a.-Síndrome de Marfan.
b.-Osteogénesis imperfecta.

4.- ENFERMEDADES CON COMPROMISO DEL SNC:

a.-Síndrome de T-Sjogren
b.-Síndrome de Marinesco-Sjogren
c.-Síndrome de Usher.
d.-Síndrome de Hallgren (Usher tipo III ?)

5.- DISTROFIAS MUSCULARES:

a.-Distrofia Miotónica.

6.- GENODERMATOSIS:

a.-Incontinentia pigmenti
b.-Síndrome de Rothmund-Thomson.
c.-Síndrome de Werner.
d.-Ictiosis congénita.
e.-Displasia Ectodérmica Anhidrotica congénita.

7.- VARIOS:

a.-Síndrome de Alport.
b.-Esferocitosis congénita

REFERENCIAS

1-Konigsmark B.W., Gorlin R.J. (1976): Genetic and metabolic deafness. W. B. Saunders Company. Philadelphia.
2-Gorlin R.J., Cohen M.M., Levin L.S. (1990): Syndromes of the head and neck. Third edition. Oxford University Press. New York.
3-Harboyan G.,Mamo J., der Kaloustian V., Karam F. (1971): Congenital corneal dystrophy. Progressive sensorineural deafness in a family. Arch. Ophthalmol 85: 27-32.
4-Hallermann W., Duering P. (1963): Primare band formige Hornhautdegeneration, Schwerhorigkeit und gestorter calciumumsatz-ein hereditarer symptomemkomplex. Ber. Dtsch. Ophthalmol. Ges. 65: 285-288.
5-McKusick V.A. (1990): Mendelian inheritace in man. The Johns Hopkins University Press. Baltimore.
6-Greenfield G., Romano A., Stein R., Goodman R.M. (1973): Blue sclerae and keratoconus: Key features of a distinct heritable disosder of connective tissue. Clin. Genet. 4: 8-16.
7-Duke-Elder S., Leigh A.G. (1965): Corneal dystrophies: ectatic conditions. Vol 8. C. V. Mosby. St. Louis.
8-Fino B.,Yanoff M. (1979): Ocular histology: a text and atlas. Harper and Row. Hagerstown, Md.
9-Keith G. (1978): Genetics and ophthalmology. Churchill Livingstone. Edinburgh.
10-Smolin G., Thoft R. (1983): The cornea: Scientific foundations and clinical practice. Little Brown Company. England.
11-Metz H., Rosenbaum A. (1982): Pediatric ophthalmology. Medical Examination Publishing Company. England.
12-Nelson L., Folberg R. (1983): Ocular developmental anomalies. En: Duane T., Jaeger E. eds: Biomedical foundations of ophthalmology. Vol. 3. Harper and Row. England.
13-Rodriguez M., Waring G., Hackett J. (1983): Cornea. En: Duane T., Jaeger E. eds: Biomedical foundations of ophthalmology. Vol.3. Harper and Row. England.
14-Grayson M. (1979): Diseases of the cornea. C.V. Mosby. St. Louis.
15-Kenyon K., Fogle J., Guayson M. (1982): Dysgenesis dystrophies and degenerations of the cornea. En: Duane T., Jaeger E. eds: Clinical ophthalmology. J.B. Lippincott. Philadelphia.
16-Emery E.A.H., Rimoin D. (1990): Principles and practice of medical genetics. Vol.1. Churchill Livingstone. Edinburgh.

CAPITULO No. 12

DEFECTOS OCULARES Y AUDITIVOS DE ORIGEN NEURO-GENETICO

Marta L Tamayo F., MD, MSc.

I. INTRODUCCION

Una gran cantidad de alteraciones del nervio óptico y de retina, hacen parte de entidades determinadas genéticamente. De hecho, dentro de las múltiples causas de ceguera una gran proporción corresponde a estas anomalías. Por otra parte, existe una considerable cantidad de alteraciones neurológicas que a su vez son importante causa de sordera.

Dentro de las consideraciones que debemos tener en cuenta, esta el hecho de que las alteraciones neuro-oftalmológicas en una gran proporción, corresponden a defectos genéticos metabólicos. Por otra parte, también es cierto que una gran cantidad de enfermedades metabólicas genéticas, suelen cursar con serias limitaciones neuro-oftalmológicas. Así pues, ante estos casos siempre debe descartarse la presencia de una alteración bioquímica genética. Sin embargo, existen otras anormalidades neurológicas que son parte de algún síndrome genético específico, algunos de los cuales serán tratados en el presente capítulo.

Los signos clínicos evidenciables en nuestros pacientes son importantes, ya que a menudo pueden orientarnos hacia el tipo de lesión existente. Así por ejemplo, un signo como el nistagmus, nos esta hablando de algún compromiso neurológico o de una lesión visual de base. [Ver tabla 12-1]. Por otra parte, también es importante considerar otro tipo de patologías, entre otras la atrofia óptica, ceguera nocturna, malformaciones congénitas de mácula o del nervio óptico, tumores oculares, etc.
Veamos algunas consideraciones generales sobre el tema en este capítulo, dejando para otros capítulos subsiguientes lo relativo a alteraciones de la retina.

TABLA 12-1

SINDROMES GENETICOS QUE PRESENTAN NISTAGMUS

*ANIRIDIA- TUMOR DE WILMS, Asociación de:
(Ver capítulo 10)
*BARDET-BIEDL, Síndrome de:
Alteraciones pigmentarias de la retina, nistagmus, obesidad, polidactilia.
*CEREBRO-OCULO-FACIO-ESQUELETICO, Síndrome:
(Ver capítulo 10)
*COCKAYNE, Síndrome de:
(Ver capítulo 10)
*CHEDIAK-HIGASHI, Síndrome de:
Albinismo parcial, inclusiones leucocitarias granulares gigantes.
*HALLERMAN-STREIFF, Síndrome de;
(Ver capítulo 10).
*MARINESCO-SJOGREN, Síndrome de:
(Ver capítulos 10 y 11).
*NOONAN, Síndrome de:
(Ver tabla 11-1).
*ZELLWEGER, Síndrome de:
Síndrome cerebro-hepato-renal.

II. ALTERACIONES NEURO-OFTALMOLOGICAS

A.- MALFORMACIONES CONGENITAS:

Son varias; basicamente debemos considerar las siguientes:

Coloboma de la Macula:

Es una malformación consistente en ausencia o no formación de alguna área macular, de modo que se observa una área redondeada u ovalada que abarca la fóvea, en la cual no se aprecia coroides. Esta área, unas veces esta intensamente pigmentada, pero en ocasiones puede tener una apariencia blanca. La causa no esta muy clara, pero puede ser debido a infecciones intrauterinas del tipo toxoplasmosis. Algunos reportes sugieren herencia autosómica dominante, pero esta parece ser solo cuando el defecto esta asociado a otras malformaciones sistémicas.

Hiperplasia posterior congénita del vítreo primario:

Anormalidad antiguamente denominada "septum retiniano congénito", la cual puede observarse uni o bilateral. Aunque se cree que el defecto es más frecuente

unilateral, debe examinarse detenidamente el otro ojo, ya que no es raro encontrar en él desprendimientos retinianos. Consiste basicamente en la presencia de un pliegue o doblez en la retina, el cual usualmente va desde el disco óptico hasta terminar muy cerca de la ora serrata, afectando el patrón de vascularización normal del ojo. Clínicamente el oftalmólogo debe hacer el diagnóstico diferencial con una retinopatía de la prematurez. Esta es otra malformación en la cual no hay un claro patrón hereditario, aunque se cree que haya una cierta tendencia familiar. Algunos autores han sugerido un mecanismo autosómico recesivo.

****Coloboma del nervio óptico:***

Aunque esta malformación puede presentarse en forma aislada, por lo general suele estar asociada a colobomas coroido-retinianos o a severas alteraciones cerebrales. Para los casos aislados no hay un mecanismo hereditario típico y el defecto tiende a tener una presentación esporádica. Cuando forma parte de otras alteraciones sistémicas, puede ser autosómico recesivo o dominante.

**** Hipoplasia del nervio óptico:***

Es una malformación ocular relativamente frecuente. El nervio óptico no esta completamente desarrollado y se evidencia al examen oftalmológico, un disco pálido y pequeño, rodeado de un halo grisáceo, con un patrón vascular usualmente alterado. Esta alteración puede ser uni o bilateral y su obvia consecuencia, es una muy reducida capacidad visual en la infancia. La anormalidad puede presentarse en forma aislada, sin patrón de herencia específico; de cualquier modo debe tenerse muy claro si es un defecto primario, o si es secundaria a una lesión retiniana. No es infrecuente que la hipoplasia se asocie a otras malformaciones y conforme algún síndrome genético específico. En cada caso, siempre debe buscarse la presencia de anormalidades del tipo anencefalia, holoprosencefalia, hidrocefalia y aniridia.

B.- ATROFIA OPTICA:

El nervio óptico es, esencialmente una extensión del cerebro, en especial de la sustancia blanca. Esto hace que sea frecuente encontrar atrofia óptica cuando existe alguna anormalidad del sistema nervioso central. De hecho, sabemos que una gran cantidad de enfermedades multisistémicas se encuentran asociadas a atrofia óptica, lo que hace aún más difícil una completa clasificación del problema. Sin embargo, pudiéramos decir que las atrofias ópticas deben diferenciarse basicamente en primarias y secundarias. Así pues, una atrofia óptica puede ser:

-Secundaria a un problema neurológico no hereditario. [Tumores intracraneanos, esclerosis múltiple, etc].

-Secundaria a una enfermedad neurológica hereditaria. [Atrofias olivo-ponto-cerebelosas, entre otras].

-Atrofia óptica hereditaria primaria, siempre asociada a anormalidad neurológica.

-Atrofia óptica hereditaria primaria, ocasionalmente asociada a anormalidad neurológica.

Debido a la extensión y complejidad del tema, en este capítulo hablaremos solo de las atrofias ópticas de estricto origen genético. Veamos las más comunes:

Atrofia óptica hereditaria primaria:

El término "primaria", hace referencia al hecho de que ésta alteración no es secundaria a alguna otra enfermedad hereditaria, aunque con frecuencia se asocia a otras alteraciones heredo-degenerativas del sistema nervioso central. Este tipo de atrofia suele tener un inicio insidioso, aunque en algunos casos se instala en forma aguda. La etiología y la fisiopatología del problema no esta aún esclarecida, pero llama la atención que algunos autores han querido implicar alteraciones del metabolismo de la vitamina B12 (cianocobalamina) como causa de la alteración, dado que la elevación plasmática de esta vitamina, parece aumentar el grado de atrofia en algunos pacientes (2,5,6,7). En este grupo están, entre otras, algunas ataxias cerebelares que cursan con retinitis pigmentosa o parálisis oculomotora. También incluye degeneraciones espinocerebelares, neuropatías motoras o sensoriales y degeneraciones del octavo par craneal. El mecanismo hereditario implicado es variable y principalmente depende del tipo de enfermedad asociada.

Atrofia óptica congénita de Leber (LOA):

Dentro de las degeneraciones neuroretinianas, la Atrofia de Leber ocupa un destacado lugar. Se trata evidentemente de una entidad que tiene unas características clínicas especiales, ya que suele tener un dramático comienzo súbito y abrupto, nunca es progresiva y no presenta un patrón hereditario definido. La enfermedad usualmente comienza como una neuritis retrobulbar, en forma aguda o subaguda, a pesar de lo cual no hay dolor. Hay reportes de inicios agudos que toman solo unas pocas horas. En su comienzo la enfermedad tiene la apariencia de una papilitis y por regla general, la atrofia no es un signo temprano, ya que esta se va instaurando gradualmente en forma temporal o total.

La edad de presentación es hacia los 5 años de edad, pero más comúnmente se observa alrededor de los veinte. Se sabe que los hombres se afectan con más frecuencia que las mujeres, en una proporción de 6:1. El paciente suele presentar escotomas centrales en su campo visual y como consecuencia de ello, una discromatopsia del eje verde-rojo. En la fase aguda, la tortuosidad de los vasos es una hallazgo patognomónico. Suele mantenerse buena visión periférica y en el 50% de los casos hay compromiso simultáneo del otro ojo, en un lapso no mayor de unos pocos meses.

El mecanismo de herencia implicado, sigue siendo un fascinante tema de discusión y estudio. Se sabe que la enfermedad se trasmite invariablemente através de mujeres portadoras y se ha observado que no hay trasmisión de varón a varón, lo que inicialmente sugiere una herencia ligada a X. Pero lo más sorprendente es, que las hijas mujeres de hombres afectados, parecieran **no** ser portadoras, dado que su descendencia masculina nunca esta afectada. Por el contrario, cuando una mujer ha

recibido el gen de una madre portadora, ella **si** presenta hijos varones afectados; tanto es así, que se estima en promedio, que la mitad de los hijos varones de mujeres portadoras, son afectados. El estudio de varios casos en Colombia, parece demostrar una herencia autosómica recesiva en diferentes regiones del terrotorio nacional.

El seguimiento durante muchos años de familias afectadas, parece demostrar la importancia del DNA mitocondrial en la herencia de esta entidad. De hecho, el hombre afectado es incapaz de trasmitir el gen a su descendencia, sean hombres o mujeres. Pero, la mujer que tiene el gen, lo trasmite a sus hijos varones haciéndolos afectados, y a sus hijas mujeres, las hace portadoras. Por consiguiente, una posible explicación es que la enfermedad parece heredarse a través del DNA mitocondrial, el cual se trasmite escencialmente por línea materna; pero de ninguna manera puede descartarse que exista una estrecha relación entre el DNA nuclear y el mitocondrial.

Finalmente, el consejo genético en esta enfermedad debe basarse más o menos en los siguientes parámetros:
-Al hombre afectado, debe decírsele que muy probablemente no va a tener hijos afectados, ni hijas portadoras, ni nietos afectados.
-A las hermanas de un hombre afectado, debe explicársele que ellas tienen una probabilidad entre el 50 y el 100% de ser portadoras; por consiguiente en caso de serlo, el riesgo de tener hijos varones afectados es del 50%.

Atrofia óptica congénita o tipo infantil temprano:

Afortunadamente es bastante infrecuente. Suele presentarse en épocas muy tempranas de la vida causando severa pérdida visual, nistagmus, palidez del nervio óptico, tortuosidad vascular y un electroretinograma (ERG) normal. Se estima que su herencia puede ser autosómica recesiva.

Atrofia óptica dominante (DOA):

Aunque en un principio se aceptó la existencia de una forma congénita y otra juvenil, actualmente parece existir solo un tipo de atrofia óptica dominante, con extrema variabilidad en la edad de aparición. La enfermedad parece afectar por igual hombres y mujeres, tiene un inicio insidioso y un curso lentamente progresivo. Clínicamente se observa reducción leve o moderada de la agudeza visual, palidez temporal del disco óptico, escotomas periféricos ocasionalmente y discromatopsia adquirida del eje azul-amarillo. El ERG suele ser normal. Tratándose de una entidad autosómica dominante, una persona afectada tiene un riesgo del 50% de trasmitir el gen a sus hijos.

C.- SINDROMES QUE ASOCIAN ATROFIA OPTICA y SORDERA

1-Degeneración Optico-Cocleodentada:

**Sinónimos:* Entidad descrita por Muller y Zeman.
**Características clínicas:*

Desarrollo normal hasta los 6 meses de edad, cuando se hace notorio el compromiso motor. Cuadriplegia externa lentamente progresiva especialmente de extremidades inferiores. Contracturas en flexión, hipotonia muscular, en ocasiones espasticidad, roto-escoliosis y deterioro mental progresivo hasta la demencia. El compromiso ocular consiste en atrofia óptica que se inicia después del año, llegando a producir ceguera antes del quinto año de vida. La hipoacusia es neurosensorial, se presenta en la primera década de la vida y también es progresiva.
**Etiología:* Herencia autosómico recesiva.
**Diagnóstico diferencial:* Enfermedades de depósito o del metabolismo de los lípidos.
**Referencias:* (1,5,7,11).

2-Síndrome de Norrie:

**Sinónimos:* Síndrome o degeneración Oculo-Acústico-Cerebral. Pseudoglioma.
**Características clínicas:*
El síndrome se caracteriza por opacidad del cristalino, masa retrolental proliferativa, iris atrófico y compromiso auditivo. Aproximadamente un tercio de los pacientes presentan retardo mental, con un deterioro que se inicia antes de los cinco años de edad. Las lesiones oculares son severamente incapacitantes en forma progresiva. El niño puede ser normal al nacimiento, pero muy pronto presenta alteraciones fundoscópicas retinianas y una masa blanca vascularizada retrolental bilateral. En ocasiones se presenta anisocoria, estrechamiento de la cámara anterior del ojo, hemorragia vítrea y membrana vascularizada localizada detrás del cristalino. En la edad preescolar ya hay cataratas, opacidad corneal y más tardíamente atrofia del iris, sinequias, glaucoma y hasta desprendimiento retiniano. Hacia los diez años de edad el compromiso ocular es muy severo, el niño es completamente ciego y en ocasiones requiere enucleación. La hipoacusia también es progresiva, usualmente neurosensorial y de grado moderado a severo, aunque debido al compromiso mental con frecuencia es difícil su evaluación.
**Etiología:* Recesiva ligada a X. Mapeada en la región 11.4 del brazo corto del cromosoma X.
**Diagnóstico diferencial:* Trisomia 13 o Síndrome de Patau. También retinoblastoma y retinopatía rubeolica.
**Referencias:* (1,5,8,9,10,11).

3- Síndrome de Rosenberg-Chutorian:

**Sinónimos:* Síndrome de Atrofia óptica, Polineuropatia y sordera neurosensorial.
**Características clínicas:*
Atrofia muscular de las extremidades, desarrollo psicomotor retardado, hiporeflexia generalizada y al EMG hay disminución de las velocidades de conducción. Los hallazgos oculares consisten inicialmente en nictalopia con deterioro progresivo de la agudeza visual, atrofia óptica y ocasionalmente constricción del campo visual. La

limitación auditiva se hace evidente desde la infancia y progresa a severa hipoacusia neurosensorial bilateral.
**Etiología:* Herencia recesiva ligada a X.
**Diagnóstico diferencial:*
Síndrome de Charcot-Marie-Tooth. Atrofia óptica hereditaria. Síndrome de Atrofia óptica, Hipoacusia y neuropatía periférica del adulto, descrito por Hagemoser y colaboradores.
**Referencias:* (1,5,11,12,13).

4- Atrofia óptica- Diabetes juvenil- Sordera NS:

**Características clínicas:*
Diabetes mellitus desde muy temprana edad y ocasionalmente diabetes insipidus. Se inicia la pérdida visual durante la primera o segunda década de la vida, llegando a presentar severa limitación en la vida adulta. La atrofia óptica es bilateral y usualmente posterior a la diabetes. La hipoacusia neurosensorial se presenta en el primer año de vida, progresando hasta un compromiso simétrico y bilateral de grado moderado a severo. Las pruebas vestibulares pueden estar alteradas.
**Etiología:* Posible herencia autosómico recesiva.
**Diagnóstico diferencial:* Síndrome de Bardet-Biedl. Síndrome de Laurence-Moon. Síndrome de Alstrom.
**Referencias:* (1,5,11,14).

----
5 - Atrofia óptica progresiva y Sordera NS congénita:

**Sinónimos:*Descrito por Konigsmark, Knox, Hussels y Moses, en 1974.
**Características clínicas:*
Atrofia óptica lentamente progresiva de inicio en la primera década o menos frecuentemente en la segunda y limitación en la visión de colores. El compromiso auditivo consiste en una sordera neurosensorial severa, progresiva y bilateral.
**Etiología:* Herencia autosómica dominante.
**Diagnóstico diferencial:* Otras entidades que producen atrofia óptica y sordera, como : Síndrome de atrofia óptica, ataxia y sordera. Síndrome de atrofia óptica, polineuropatía y sordera. Síndrome de atrofia óptica, diabetes mellitus y sordera. Degeneración opticococleodentada.
**Referencias: (1,5,11,15).*

6- Atrofia óptica-Ataxia-Sordera NS Progresiva:

**Sinónimos:* Descrito por Sylvester en 1958.
**Características clínicas:*

Moderado retardo mental, nistagmus, hipotrofia muscular y reflejos osteotendinosos aumentados. También se ha descrito cifosis, lordosis, escoliosis y pie cavo. La limitación visual se inicia en la primera década de la vida, con constricción del campo visual. La sordera es neurosensorial y variable en el grado de severidad.
**Etiología:* Autosómico dominante.
**Diagnóstico diferencial:* Ataxia de Friedreich. Otras neuropatías con atrofia óptica.
**Referencias:* (1,5,11,16).

D.- ENFERMEDADES NEURO-OFTALMOLOGICAS DE ORIGEN METABOLICO:

1- Enfermedad de Tay-Sachs:

**Clasificación:* Existe una forma clásica (Gangliosidosis GM2 tipo 1) y diversas variantes.
**Características clínicas:*
Usualmente se manifiestan como un transtorno neuro-degenerativo que se inicia alrededor de los 5 meses. Clínicamente presenta hipotonia, espasticidad, ataxia, pérdida progresiva de la visión, episodios convulsivos, hiperacusis o respuesta exagerada a los sonidos y un marcado retardo psicomotor. El compromiso ocular es frecuente en esta enfermedad y a la fundoscopia se encuentra en la retina el signo más tempranamente evidenciable, que es la llamada "mancha rojo-cereza". Posteriormente se hace más notoria la palidez del disco óptico y la ceguera. La severidad de la enfermedad es tal, que usualmente el niño muere a muy temprana edad, alrededor de los tres años.
**Patología:* A la autopsia se encuentra con frecuencia un agrandamiento cerebral marcado, e inclusiones intracelulares.
**Etiología:* Herencia autosómica recesiva. La entidad es mucho más común entre los judíos Ashkenazi, calculándose en esta población una frecuencia de portadores de 1 en 60.
**Detección:* Medición de la actividad de la hexosaminidasa A.
**Estudios de ligamiento génico:* La enzima Hexosaminidasa A ha sido mapeada en el cromosoma 15, brazo largo (15q23-q24). La proteína activadora del gangliosido GM2, ha sido mapeada en el cromosoma 5.
**Referencias:* (2,5,7,9,10,11,18,19).

2- Enfermedad de Gaucher:

**Clasificación:*
De acuerdo a la edad de aparición se reconocen tres tipos. El tipo I o del adulto, también llamado benigno o crónico no-neuropático (Representa el 90% del total). El tipo II o agudo, de aparición hacia los 6 meses de edad con severo compromiso neurológico

y visceral que lleva rápidamente a la muerte. Y el tipo III o subagudo, más benigno aunque también tiene compromiso neurológico.
**Características clínicas:*
Basicamente se encuentra hepatoesplenomegalia, trombocitopenia, leucopenia y células de Gaucher (histiocitos gigantes con citoplasma de apariencia arrugada) en el sistema retículo endotelial. La forma aguda es rápidamente fatal, mientras que las otras permiten una sobrevida un poco mayor. Los hallazgos oculares en la forma aguda, usualmente consisten en pinguéculas (manchas amarillas de la esclera) y estrabismo debido al compromiso oculomotor presente. En la forma adulta ocasionalmente se observan pinguéculas también.
**Etiología:* Herencia autosómica recesiva.
**Estudios de ligamiento génico:* La B-glucosidasa ácida (GBA) ha sido mapeada en el brazo largo del cromosoma 1, 1q21.
**Referencias:* (3,7,9,11,18,20).

3- Enfermedad de Niemann-Pick:

**Clasificación:*
Se han descrito cuatro o cinco tipos. El más común (75%) es el tipo A, o forma infantil aguda con compromiso neurológico y hepatoesplenomegalia. La forma B es crónica sin alteraciones neurológicas, mientras que en la forma C se presenta un compromiso neurológico crónico. Las otras formas son sumamente raras.
**Características clínicas:*
En la forma aguda hay retardo del crecimiento pondo-estatural, hepatoesplenomegalia y fiebre. El deterioro neurológico es progresivo, mientras en la retina se observa una característica infiltración lípida perifoveal.
**Patología:* Se ha observado cuerpos membranosos citoplasmicos en los tejidos del ojo, tanto en las células ganglionares y amacrinas, como en la cornea, esclera y coroides. Igualmente es característico el acumulo celular en hígado, bazo, ganglios y medula ósea.
**Etiología:* Autosómico recesivo. Mucho más frecuente en judíos Ashkenazi.
**Estudios de ligamiento:* La fosfodiesterasa esfingomielinasa (SMPD1) parece estar en el cromosoma 17.
**Referencias:* (4,7,11,18,21).

4-Enfermedad de Fabry:

**Características clínicas:*
Acroparestesias con severo dolor en los dedos, telangiectasias, angioqueratoma y opacidad corneal. Cuando ocurre depósito graso en el riñón es frecuente encontrar proteinuria secundaria a la neuropatía. Existe una dilatación aneurismática de las venas de la retina y de la cornea, con depósito graso corneal muy semejante al producido por

la ingesta de cloroquina. Las mujeres heterocigotas pueden mostrar solamente esta infiltración grasa corneal.
**Diagnóstico:* Se comprueba al demostrar una deficiencia de la enzima alfa-galactosil-hidrolasa, en suero o cultivo de fibroblastos.
**Etiología:* Herencia recesiva ligada a X. Usualmente penetrancia completa y expresividad variable en los varones y algunas manifestaciones en las portadoras.
**Estudios de ligamiento génico:* La alfa-galactosidasa ha sido mapeada en el brazo largo del cromosoma X; Xq21.3-q22.
**Referencias:* (2,4,7,11,18,22).

E.- ALTERACIONES DE LA VISION DE COLOR:

Las células de la retina responsables de la visión de los colores, son las llamada "conos". En general, cualquier color en el espectro visible de 400 a 800 nm, puede ser identificado por la combinación de tres colores primarios. El ser humano tiene tres clases de conos para los colores verde, azul y rojo, los cuales tiene una especial sensibilidad en los siguientes rangos:

El espectro del verde: 535 a 550 nm.
El espectro del rojo: 570 a 590 nm.
El espectro del azul: 440 a 450 nm.

Adicionalmente, se sabe que en la retina existen otras células responsables de la identificación de colores opuestos, de modo que unas células permiten la sensación opuesta de rojo a verde y otras la de azul a amarillo. Las alteraciones de la visión de colores son de dos categorías: las tricromáticas y las dicromáticas.

****Anomalías Tricromáticas:***

Hace referencia a las protranomalías, las deuteranomalías y las tritanomalías. La teoría tricromática de la visión de colores, explica que el ser humano, requiere la mezcla de los tres colores primarios, para distinguir cualquier otro color en el espectro visible. La alteración encontrada en los individuos afectados, es que la cantidad de cada color requerido no esta dentro de los rangos normales. Así pues, un paciente deuteranómalo requiere la mezcla de verde y rojo para ver el amarillo, pero la cantidad de verde que necesita es mayor de la normal; por el contrario, el paciente protanómalo, requerirá más rojo de lo normal.

****Discromatopsias:***

Basicamente, las personas afectadas requieren la mezcla de dos colores primarios para identificar cualquier otro color dentro del espectro visible. Los estudios han demostrado en estas personas afectadas, la presencia de solo dos, de los tres tipos normales de conos. Así pues, en la protanopia hay ausencia de rojo, en la deuteranopia ausencia de verde y en la tritanopia ausencia de azul.

-Los deuteranopes (deficientes en verde), usan el rojo y azul.
-Los Protanopes (deficientes en rojo), usan verde y azul.

-Los tritanopes (deficientes en azul), usan verde y rojo.

Ahora bien, en cuanto al mecanismo de herencia de estas enfermedades, se sabe que los defectos del verde y rojo, son recesivos ligados a X. Esta herencia incluye la deuteranomalía, deuteranopia, protanomalía y protanopia. En cuanto a los defectos del azul, son sumamente raros y se cree que la titranomalía se hereda como recesiva ligada a X, pero la tritanopia parece ser autosómica dominante.

F.- RETINOBLASTOMA:

***Definición y presentación clínica:**

El retinoblastoma, es el más maligno de los tumores de la retina sensorial, suele presentarse en la infancia, antes de los 6 años de edad y tiene dos formas: una heredada (40% de los casos) y otra no (60% de los casos). Por fortuna, es relativamente fácil diagnosticarlo a tiempo y con buen tratamiento sobrevive cerca del 90% de los pacientes. Se sabe que en el 65% de los casos el tumor es unilateral y bilateral en el 35% restante. En el niño se observa el llamado "reflejo de ojos de gato", que clínicamente significa un reflejo especial de la luz através de la pupila; esto es debido a que el tumor se localiza detrás del cristalino y se observa como una masa blanca vascularizada que agranda el globo ocular y algunas veces, produce calcificaciones que son evidenciables a los Rx. En los casos bilaterales, con frecuencia se observan múltiples focos tumorales en todo el ojo. Lo que debe tenerse presente, es que puede haber unos pocos meses de intervalo entre el compromiso de ambos ojos, ya que no siempre es exactamente simultáneo.

***Incidencia:**

La incidencia del tumor es muy variada en las diferentes poblaciones estudiadas. En Europa se ha estimado un rango que va desde 1:80.000 nacidos vivos hasta 1:12.000. Algunos autores sugieren una frecuencia especialmente alta en la raza negra, pero aún no se sabe si esto tiene alguna relevancia genética, o si es producto de las precarias condiciones de salud de las poblaciones estudiadas, que hacen que el tumor se detecte muy tardíamente, ya muy afectados (7,12,13,14).

***Pronóstico:**

El pronóstico en general, es variado y depende del estado de cada caso en particular. No es infrecuente que el tumor se disemine por toda la retina, comprometa el nervio óptico, de metastasis al cerebro, cráneo, otros órganos y ganglios linfáticos. Dada esta malignidad, el tratamiento más común es la enucleación, complementada con radio, quimio o crioterapia.

***Genética y mecanismo de herencia:**

La distribución familiar del tumor es innegable; lo que no esta muy claro es la relación entre uni y bilateralidad, ya que personas afectadas unilateralmente pueden

tener hijos con tumor bilateral o viceversa. Lo cierto es, que los casos bilaterales tienden a ser más claramente heredados.

La teoría actual es llamada "de doble mutación". Esto es, que la mayoría de los tumores unilaterales son el resultado de una mutación somática en el feto (se estima al menos el 85%), pero en los casos bilaterales la mutación sería germinal, es decir, en el material genético que llevan los gametos; defecto mismo que seguiría siendo heredado por varias generaciones subsiguientes, en forma autosómica dominante. Lo interesante de esto es, que algunos padres de niños afectados, no necesariamente muestran signos clínicos de la enfermedad e incluso, pueden tener solo cambios mínimos, lo que ha hecho que sean simplemente llamados "portadores del gen". Lo cierto es que el gen, aunque esté presente, no siempre se manifiesta; en efecto, el gen es de reducida penetrancia y de expresividad muy variada (15,16).

Los estudios citogenéticos y moleculares del retinoblastoma, han demostrado que el gen esta localizado en el brazo largo del cromosoma 13, más exactamente en la banda q14. Unos casos de deleción se han asociado a múltiples anomalías congénitas, mientras que otros solo presentan el tumor (23,24). Esta localización cromosómica, muestra que el gen del retinoblastoma esta muy cerca al gen de la "Estearasa D"; por este motivo, se ha querido implicar como causa del tumor, a alteraciones en la actividad de esta enzima, en los casos en que se ha confirmado la deleción cromosómica. Finalmente, los investigadores moleculares han logrado clonar secuencias de DNA que corresponden al gen del retinoblastoma, las cuales tienen aproximadamente 200 pares de bases; estas se están usando en la identificación de portadores del gen en familias de alto riesgo (30,31).

Consejo genético:

La asesoría genética en los casos familiares de retinoblastoma, es tarea compleja. En general, debe diferenciarse claramente si se trata de tumor uni o bilateral. Todo paciente afectado sobreviviente, debe considerarse como un potencial diseminador del gen, por lo que su descendencia siempre debe ser examinada muy de cerca por el oftalmólogo. Obviamente, los casos de más alto riesgo son los hijos de personas con tumor bilateral, o aquellos hijos de pacientes con tumor unilateral pero historia familiar positiva. Algunos autores sostienen que en casos familiares, es decir con historia positiva de tumor uni o bilateral, deben tenerse en cuenta las siguientes consideraciones:

-Para los casos familiares, uni o bilaterales: El riesgo de tener hijos afectados esta entre un 40 a 45%. El riesgo de que los hijos no afectados sean portadores, es cercano al 10%. Y, el riesgo de que esos hijos portadores, tengan a su vez hijos afectados, es del 7%.
-Para un caso bilateral esporádico, es decir sin historia familiar, existiría un riesgo empírico entre el 5 y 6%, de tener hijos afectados.
-Para un caso unilateral esporádico, también sin historia familiar, el riesgo de tener hijos afectados sería de solo 0,6%.

-En general, el riesgo de que un hijo no afectado tenga hijos afectados, es sumamente bajo. Sin embargo, alrededor del 40% de los hijos sanos de un padre con tumor bilateral, estarían en alto riesgo; mientras que también lo estarían el 8% de hijos sanos de padres afectados de tumor unilateral (4,7,11).

III. LA SORDERA EN LA ENFERMEDAD NEUROLOGICA

Existen múltiples enfermedades neurológicas que cursan con alguna clase de hipoacusia. En el siguiente resumen se enumeran algunos de los síndromes menos infrecuentes, que cursan principalmente con alteraciones auditivas y ataxia:

A.- ENFERMEDADES QUE ASOCIAN ATAXIA Y SORDERA

---

1) Ataxia, pie cavo y sordera NS del adulto:

Se ha descrito una sordera neurosensorial de inicio en la adolescencia, asociada a ataxia cerebelar de inicio en la edad adulta. El síndrome suele presentarse con pie cavo y en algunos casos con cataratas y desordenes de lenguaje. Herencia: Posiblemente Autosómica recesiva (32).

2) Síndrome de Richard-Rundle:

Caracterizado por una ataxia lentamente progresiva, retardo mental progresivo de inicio usualmente después de los 5 años de edad, hipogenitalismo, deformidades óseas de pies y sordera neurosensorial. Aunque existen muy pocos casos descritos, parece ser una entidad de herencia autosómica recesiva (33).

3)Ataxia, oligofrenia, esclerosis miocardica y sordera NS:

Una entidad bastante infrecuente, descrita en 1963, consistente en ataxia cerebelar, hipotonia, deterioro mental marcado, cambios pigmentarios en la retina, hipertrofia ventricular cardíaca e hipoacusia neurosensorial progresiva. Los reportes originales sugieren una herencia autosómica recesiva, ya que los padres eran normales pero consanguíneos y había varios hijos afectados (34).

4)Ataxia, Psicosis o demencia, cataratas y sordera NS:

Síndrome extremadamente raro, reportado en una familia con más de nueve personas afectadas. Consiste en una ataxia cerebelar, nistagmus, psicosis paranoide en unos y demencia en otros, cataratas polares posteriores, ictiosis e hipoacusia en la edad adulta. Esta familia mostró herencia autosómica dominante (35).

5)Ataxia, hipotonia, hiporeflexia y sordera NS:

Entidad también bastante infrecuente, reportada en 1935, parece ser una entidad diferente a la ataxia de Friedreich, dado que en ella, la ataxia se acompaña de hipoacusia progresiva severa. La ataxia comienza en la segunda década de la vida, se acompaña de cataratas, sordera al parecer progresiva desde la infancia, hipotonia, disminución del reflejo aquileano, disartria y ocasionalmente cifoescoliosis y pie cavo. Parece tener una herencia autosómica recesiva (36).

6)Ataxia, insuficiencia renal, hiperuricemia y Sordera NS:

Entidad descrita en varios miembros de una misma familia, en 1970 por Rosenberg. Consiste en la presencia de ataxia lentamente progresiva desde la temprana infancia, asociada a disártria, ocasionalmente cardiomiopatía, hipoacusia neurosensorial en la segunda o tercera década de la vida, hiperuricemia sin alteraciones de la enzima HGPRT y función renal anormal. Posiblemente sea una enfermedad autosómica dominante de expresividad muy variable (37).

7)Ataxia, retardo mental y Sordera NS:

Consiste basicamente en una ataxia infantil progresiva de inicio temprano, con contracturas de miembros inferiores y defecto sugestivo de alteración de neurona motora superior, sordera progresiva, osteoporosis y retardo mental. Su mecanismo de herencia no esta muy claro, pudiendo ser autosómica recesiva o recesiva ligada a X (38).

REFERENCIAS

1-Bernal J.E. (1993): Genética clínica simplificada, segunda edición. Editorial Pregen. Bogotá.

2-Emery E.A.H., Rimoin D.L. (eds). (1990): Principles and practice of Medical Genetics. Second edition. Churchill Livingstone. Edinburgh.

3-Gorlin R.J., Cohen M.M., Levin L.S. (1990): Syndromes of the head and neck. Third edition. Oxford University Press. New York.

4-Keith C.G.,Emery A.E.H.(1978): Genetics and ophthalmology. Churchill Livingstone. Edinburgh.

5-Jones K.L. (1988): Smith`s recognizable patterns of human malformations. Fourth edition. W. B. Saunders company. Philadelphia.

6-Wilson J., Linnell J C., Matthews D M. (1971): Plasma cobalamins in neuro-ophthalmological diseases.The lancet, i, 259-261.
7-McKusick V.A. (1990): Mendelian inheritance in man. 9th edition. The Johns Hopkins University Press. Baltimore.
8-Konigsmark B.W., Gorlin R.J. (1976): Genetic and metabolic deafness. W. B. Saunders Company. Philadelphia.
9-Heckenlively J.R. (1988): Retinitis pigmentosa. J.B. Lippincott Company. Philadelphia.
10-Jimenez-Sierra J.M., Ogden T.E., Van Boemel G.B. (1989): Inherited retinal diseases.- A diagnostic guide. The C.V. Mosby Company. St. Louis.
11-Buyse M.L. (ed). (1990): Birth defects encyclopedia. Center for Birth Defects Information Services, Inc, and Blackwell Scientific Publications. Massachusetts.
12-Albert DM, Lahav M, Lesser R, Craft J, (1974): Recent observations regarding retinoblastoma. Transactions of the Ophthalmological Society, UK 94: 909.
13-Grover S, Hardas UD. (1972): Childhood malignancies in central India. Journal of the National Cancer Institute, 49: 923-958.
14-Newell GR, Roberts JD, Baranovsky A,(1972):Retinoblastoma: Survival in Negro children compared with whites. Journal of the National Cancer Institute, 49:989-992.
15-Knudson AG Jr, (1971): Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma. Proceedings of the National Academy of Sciences, 68: 820-823.
16-Matsunaga E, (1980): On stimating penetrance of the retinoblastoma gene. Humangenetik 56: 127-128.
17-Hers M.G., Van Hoof F. eds.(1973): Lysosomes and storage diseases. Academic Press. New York.
18-Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D. (1989): The Metabolic basis of inherited disease. Sixth edition. McGraw-Hill. New York.
19-Ohno K., Suzuki K.(1988): Mutation in G(m2) gangliosidosis B1 variant. J.Neurochem.50: 316-318.
20-Zirman A., et al. (1989): Prediction of severity of Gaucher`s disease by identification of mutations at DNA level. Lancet II: 349-352.
21-Levade T., Salvayre R., Douste-Blazy (1986): Sphingomyelinases and Niemann-Pick disease. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 24: 205-220.
22-Bishop D.F., et al. (1986): Human alpha-galactosidades A: nucleotide sequence of a cDNA clne encoding the mature enzyme. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83: 4859-4863.
23-Niebuhr E, Ottosen J (1973): Ring chromosome D(13) associated with multiple congenital malformations. Annals of Genetics 16: 157-166.
24-Orye T, Delbeke MJ, Candenabeele B (1974): Retinoblastoma and long arm deletion chromosome 13. Attempts to define the deleted segment. Clinical Genetics 5:457-464.
25-Goebel M.M., Fix J.D., Zeman W. (1974): The fine structure of the retina in neuronal ceroid-lipofuscinosis. Am. J. Ophthalmol. 77: 25-39.
26-Fine R.N., Wilson W.A., Donnell G.N. (1968): Retinal changes in glycogen storage disease type 1. Am. J. Dis. Child. 115: 321.

27-Toussaint D., Danis P. (1965): Ocular histopathology in generalised glycogenosis (Pompe`s disease). Arch. Ophthalmol. 73: 342.
28-Levi N.S., Krill A.E., Beutler E. (1972): Galactokinase deficiency and cataracts. Am. J. Ophthalmol 74: 41.
29-Houghton S., Levy H.L. (1975): Rennes-like variant of galactosemia: clinical and biochemical studies. J.Pediatr. 87: 50-57.
30-Lalande M, Donlon T, Petersen RA, Liberfarb R, Manter S, Latt SA(1986):Molecular detection and differentiation of deletions in band 13q14 in human retinoblastoma. Cancer Genetics and Cytogenetics 23: 151-157.
31-McGee TL, Yandell DW, Dryja TP (1989): Structure and partial genomic sequence of the human retinoblastoma susceptibility gene. Gene 80: 119-128.
32-Schimke RN (1974): Adult onset hereditary cerebellar ataxia and neurosensory deafness. Clin Genet, 6: 416-421.
33-Richards BW and Rundle AT (1959): A familial hormonal disorder associated with mental deficiency, deaf mutism and ataxia. J. Ment Defic Res, 3: 33-55.
34-Jeune M, tommasi M, Freycon F, Nivelon J (1963): Syndrome familial associant ataxie, surdite oligophrenie, Sclerose myocardique d`evolution fatale chez l`un des enfants. Pediatrie 18: 984-987.
35-Stromgren E, Dalby A, Dalby MA, Ranheim B (1970): Cataracts, deafness, cerebellar ataxia, psychosis and dementia- a new syndrome. Acta Neurol Scand, Suppl 43: 261-262.
36-Pires W, Carvalho AH (1935): Doenca de Friedreich com surdez em dois irmaos. Rev Neuropsiquiatr e Sao Pablo. 1: 435-441.
37-Rosenberg AL, Bergstrom L, Troost BT, Bartholomew BA (1970): Hyperuricemia and neurologic defects. N Engl J Med, 282: 992-997.
38-Berman W, Haslam RH, Konigsmark BW, Capute AJ, Migeon CJ (1973): A new familial syndrome with ataxia, hearing loss and mental retardation. Arch Neurol 29: 258-261.

CAPITULO No. 13

ENFERMEDADES HEREDODEGENERATIVAS DEL CUERPO VITREO Y LA RETINA

Gustavo Alvira Escovar, MD.
Alvaro Rodríguez González, MD.
Francisco Rodriguez Alvira, MD

I. INTRODUCCION

Debido a la íntima unión que existe entre el Cuerpo Vítreo y la Retina, es a menudo difícil determinar con exactitud cual es la estructura que se encuentra primariamente involucrada en el proceso nosológico. Discutiremos en este capítulo las condiciones hereditarias que comprometan estas dos estructuras oculares.

II. ALTERACIONES VITREO-RETINIANAS MAS COMUNES

1.- DEGENERACION TIPO "LATTICE" O EN "ENREJADO":

**** Generalidades:***

La degeneración en "Enrejado" de la retina (DER), es la más común de todas las degeneraciones vitreoretinianas (DVR), con una incidencia aproximada del 6% al 8% en la población general (1). No se ha demostrado algún tipo de preferencia racial y tanto hombres como mujeres son similarmente afectados (1,2,3,4). Esta condición es usualmente bilateral y se encuentra comúnmente en ojos miopes (4,5). La DER, es frecuentemente asociada con el desprendimiento de la Retina (DR), se encuentra en un 20% a un 25%, de los pacientes con DR (6). Aunque existe una gran cantidad de publicaciones sobre la DER, los estudios genéticos sobre este desorden son casi inexistentes. La herencia no esta muy definida, las nuevas evidencias sugieren que el patrón hereditario puede ser autosómico dominante (7,8), o quizás poligénico (9).

**** Clínica:***

El cuadro clínico es variable, lo que lo ha llevado a tener nombres diferentes, como son la degeneración "Huellas de Caracol" (Snail-track), erosiones retinianas,

excavaciones locales de la retina y excavación de la base del vítreo (10). El proceso patológico parece es el mismo en todas ellas, por lo que actualmente ya no se subclasifica la DER (11). La entidad se caracteriza por un adelgazamiento focal de la retina, sobre cuyos bordes se observa una firme adhesión vitreoretiniana. En su interior puede apreciarse cantidades variables de pigmentación; lesiones a manera de escarcha de coloración blanco-amarillenta; manchas blancas redondeadas, ovales o lineales; pequeños agujeros redondeados de tipo atrófico y múltiples líneas de color blanco que se entrecruzan. Se pueden observar desgarros retinianos en el 1% de los casos (1).

**** Diagnóstico y tratamiento:***

El diagnóstico se efectúa en general por la observación directa de la lesión. El manejo de estas lesiones que en general no interfieren con la función visual, se efectúa únicamente por la posibilidad de que éstas lleven al desprendimiento de la retina. Así que en pacientes con riesgo, se aplica crioterapia o láser de manera preventiva, para aumentar la adherencia del neuroepitelio al epitelio pigmentario de la retina.

2.- SINDROMES QUE ASOCIAN ALTERACIONES DEL TEJIDO CONECTIVO:

**** Generalidades:***

Algunas de las enfermedades sistémicas que comprometen el tejido conectivo, pueden estar asociadas con entidades hereditarias que afecten el vítreo y la retina. Esta asociación fué reportada ya desde 1939 por Friedman (25). Maumenee en 1979 identificó diferentes enfermedades con un gen único autosómico dominante, donde el tejido conectivo displásico primariamente comprometía el cartílago articular (26). Siendo que el tipo II de colágeno es común tanto en el cartílago como en el vítreo, Maumenee sugirió que algunas de estas entidades resultarían de diferentes mutaciones, quizás del mismo gen o de genes vecinos, en aquellos involucrados en el metabolismo del Colágeno tipo II. El problema fundamental en estas entidades en segmento posterior, radicaría en que el vítreo se encuentra licuado e inestable tendiendo a la sinéresis vítrea en edades tempranas. Esta inestabilidad vítrea, resulta en tracción sobre la retina que puede llevar a grandes desgarros posteriores y desprendimientos de la retina. Aquí podemos considerar las siguientes entidades:

2.A- Síndrome de Marfan:

Entidad con patrón hereditario de tipo autosómico dominante. Estos pacientes son longilíneos, con pobre desarrollo muscular, aneurismas aórticos, problemas cardíacos y laxitud en las articulaciones. Dentro de los hallazgos oculares encontramos: subluxación cristaliniana, esclera adelgazada y trastornos pigmentarios periféricos. Presentan licuación vítrea a edades tempranas; así, la sinéresis vítrea junto con adherencias vitreoretinianas anormales a nivel ecuatorial, llevan con frecuencia a desprendimientos regmatógenos de la retina (27).

2.B- Síndrome de Ehlers - Danlos:

Autosómico Dominante. Estos pacientes presentan características similares al Marfan, pero además se observa en ellos, piel hiperelástica y una pobre cicatrización de todos los tejidos conectivos incluyendo la cornea y esclera. A nivel ocular encontramos: Subluxación de cristalino, estrías angioides, esclera adelgazada y miopía alta debida a la presencia de estafilomas posteriores; además de sinéresis vítrea a temprana edad. La tracción vítrea en esta entidad puede causar hemorragias y desgarros retinianos. Los desprendimientos de la retina son a menudo bilaterales (27).

2.C- Síndrome de Stickler:

También llamado la Artro-oftalmopatía Progresiva Hereditaria (AOPH). Stickler describió esta entidad en 1965 luego del estudio de una familia en cinco generaciones. Encontró que el patrón hereditario es autosómico dominante con penetrancia completa y expresividad variable (28). En la descripción original, los pacientes presentaban alteraciones esqueléticas, orofaciales y oculares. Este síndrome se ha dejado para alteraciones oculares y esqueléticas únicamente, pues las orofaciales han sido asociadas a síndromes de clivaje o de Pierre-Robin (29,30,31,32).

Los signos oculares en el Síndrome de Stickler, son esencialmente los mismos a los encontrados en la DVR de Wagner, como son: bandas vítreas, alteraciones pigmentarias periféricas, envainamiento vascular periférico, atrofia coroidoretiniana, cataratas preseniles y miopía alta, que en esta entidad, varía entre -8 y -18 dioptrias, estrabismo y desprendimiento retiniano en más de un 50% de los casos (32,33,34). La degeneración vítrea es el hallazgo clínico ocular más frecuente y puede ocurrir antes de los 20 años de edad. Las características esqueléticas del síndrome son el hallazgo radiográfico de epifisis aplanadas, metáfisis amplias y especialmente la displasia espondilo-epifisial (35). Se ha asociado con sordera neurosensorial; generalmente en pacientes menores de 30 años la hipoacusia es asintomática, pero después de los 50 años, todos los pacientes son sintomáticos (36).

El diagnóstico al igual que en las condiciones anteriormente descritas, se basa en el examen del fondo ocular. El Campo Visual es usualmente normal, aunque pueden existir anormalidades periféricas correspondientes a la atrofia coroidoretiniana. Las pruebas electrofisiológicas se comportan de manera similar a la DVR de Wagner (37). El manejo de la AOPH, se basa en la evaluación y detección temprana del enfermo, así como en la consejería genética. En cuanto al tratamiento profiláctico, es de extrema importancia la vigilancia de la retina por la posibilidad de desprendimiento en más del 50% de los casos.

---

3. DEGENERACION VITREORETINIANA HEREDITARIA "COPO DE NIEVE":

**** Generalidades:***

La DVR Copo de Nieve ("Snowflake"), fué descrita por Hirose en 1974, como una enfermedad familiar. Hasta el momento solo un número limitado de familias han sido extensamente estudiadas (48,49,50,51,52). El patrón hereditario es autosómico dominante, aunque existe una variabilidad marcada en la expresión fenotípica y en la severidad de sus manifestaciones. Comúnmente esta enfermedad no se manifiesta antes de los 25 años de edad. Típicamente la enfermedad es de progresión lenta. Al parecer en la DVR Copos de Nieve, los primeros cambios ocurren a nivel de las capas retinianas más internas, seguido luego, por una degeneración microfibrilar vítrea progresiva (53).

**** Clínica:***

Se caracteriza por la presencia de múltiples pequeños puntos blanco amarillentos que se parecen a copos de nieve, los que aparecen primero en la periferia de la retina, se localizan por lo general a nivel ecuatorial, y aunque pueden distribuirse de manera uniforme, se sitúan con mayor frecuencia en los cuadrantes inferiores de la retina.

De acuerdo con la progresión de los cambios fundoscópicos preponderantes, esta entidad ha sido dividida en cuatro fases:

1. Areas extensas de "Blancos" con y sin presión.
2. Presencia de "copos de nieve".
3. Envainamiento de los vasos retinianos y aumento de la pigmentación en el fondo ocular.
4. Aumento aún mayor de la pigmentación y desaparecen aparentemente los vasos retinianos periféricos.

Se ha descrito además, una alta incidencia de cataratas preseniles y desprendimiento retiniano, este último con pobres resultados quirúrgicos.

**** Diagnóstico y tratamiento:***

Examen detallado del fondo ocular. La perimetría cinética, muestra defectos periféricos más evidentes en el campo superior (50). Las pruebas de adaptación a la oscuridad revelan un umbral elevado para los bastones, excepto durante las fases tempranas de la enfermedad. En el ERG, se encuentra que la onda "B" escotópica es de baja amplitud. Las ondas "B" fotópicas pueden mostrar igualmente amplitudes disminuidas, en algunos pacientes. El tratamiento esta dirigido a la prevención del desprendimiento de la retina, del cual se desconoce su verdadera incidencia, aunque esta parece ser muy alta. Pollack y colaboradores (51), han sugerido el tratamiento de todos los agujeros retinianos en esta entidad así sean pequeños y redondos, para prevenir al máximo el desprendimiento.

---

4. VITREORETINOPATIA EXUDATIVA FAMILIAR:

**** Generalidades:***

La Vitreoretinopatía Exudativa Familiar (VREF), fue descrita por primera vez en 1969 por Criswick y Schepens, en 6 pacientes de dos familias, con una anormalidad bilateral y lentamente progresiva del vítreo y la retina (54). Esta entidad se parece en sus cambios fundoscópicos a la Retinopatía de la Prematuridad. Gow y Oliver en 1917 identificaron el patrón hereditario como Autosómico Dominante de penetrancia completa. Ellos caracterizan el curso de la enfermedad en diferentes estadíos, variando desde una degeneración del polo posterior retiniano con desprendimiento vítreo posterior y opacidades vítreas en copo de nive, hasta la vascularización de la retina periférica con un componente fibro-vascular que arrastra la mácula temporalmente, causando el desprendimiento de la retina (55).

**** Clínica:***

Deutmann en 1985 estudio 12 familias con la VRFE y describió tres estados progresivos (56):

1. Desprendimiento del vítreo posterior con membranas vítreas, algunas traccionando la retina.
2. Membranas vítreas de mayor grosor, junto con cicatrices fibrovasculares, vasos tortuosos en el sector temporal, abundantes exudados subretinianos y ectopia macular.
3. Fibrosis vítrea. Exudados subretinianos e intraretinianos y desprendimiento de la retina.

El cuadro en la fase final de la enfermedad sería: hemorragia vítrea, desprendimiento traccional y regmatógeno de la retina, además de organización preretiniana masiva.

**** Diagnóstico y tratamiento:***

El diagnóstico se basa en la observación fundoscópica de las alteraciones descritas. En la mayoría de los casos asintomáticos, se aconseja un seguimiento cercano, así como el tratamiento con crioterapia de las áreas avasculares y cerclaje epiesclares cuando se requiera. De acuerdo con Miyakubo, el 12% o más de las cegueras en pacientes menores de 30 años, pueden ser atribuidas a la VRFE, aunque esta alta incidencia no la han reportado otros autores (57,58).

---

5. VITREORETINOPATIA INFLAMATORIA NEOVASCULAR AUTOSOMICA DOMINANTE (VRINAD):

**** Generalidades:***

Bennett y colaboradores publican en 1990, la descripción de una nueva entidad, luego del estudio de 61 miembros de tres familias, en donde encontraron 28 afectados. Las investigaciones llevadas a cabo sobre el árbol genealógico de las tres familias, demostró que cada una de ellas comparte ancestros comunes y que la enfermedad tiene un patrón hereditario autosómico dominante (59). Esta nueva entidad presenta hallazgos similares a la inicialmente descrita por Kaufman y colaboradores (60), y luego por Blair y su grupo (61), bajo el nombre de Vítreo-retino-coroidopatía Autosómica Dominante. La similitud consiste en que igualmente se presenta escape generalizado de los vasos retinianos, edema macular, neovascularización retiniana periférica,

cambios pigmentarios degenerativos, células en el vítreo, hemorragias y cataratas; pero en ésta, los cambios electroretinográficos son muy cercanos a lo normal aun en estadíos tardíos, Kaufman tampoco observó uveitis anterior ni desprendimientos de la retina.

**** Clínica:***

Aunque la VRINAD, puede presentarse en pacientes en la segunda década de la vida, la mayoría de ellos son asintomáticos hasta la tercera o cuarta década. Después de los 60 años, más del 80% de los pacientes comprometidos, presentan agudeza visual peor a 20/200. El primer cambio fundoscópico que se aprecia, es el cierre de los vasos retinianos periféricos temporales, que lleva a cambios pigmentarios en el área, los que tardíamente se extienden hacia las arcadas, sin que la pigmentación se aprecie en el área macular. La mácula a menudo se observa engrosada, e incluso hay edema macular cistóide que se puede demostrar angiográficamente. La neovascularización es un hallazgo prominente, se ha encontrado sobre la papila y en un gran porcentaje de los casos, en la retina periférica cerca de la Ora Serrata. En los pacientes de mayor edad, la neovascularización del segmento anterior es muy común y el 45% de los pacientes mayores de 60 años presentan rubeosis (59). La inflamación intraocular se presenta en todos los pacientes, en un principio se aprecian células en la cavidad vítrea y en las fases más avanzadas de la enfermedad, se observan acúmulos celulares que tienen la apariencia de una Hialitis Asteroide. Catarata y glaucoma son dos hallazgos comunes.

****Diagnóstico y Tratamiento:***

El campo visual es normal en las fases tempranas, pero a partir de la sexta década de la vida se aprecia una constricción severa. La angiografía fluoresceínica es normal en los estadíos tempranos, pero con el transcurso de la enfermedad puede apreciarse un escape generalizado de los vasos en el polo posterior, especialmente sobre el disco óptico.

El ERG suele ser normal en los pacientes menores de 14 años, aunque precozmente se aprecia una depresión selectiva en la amplitud de la onda "B" por encima de la línea base. Es importante la investigación de diabetes e hipertensión arterial, entidades que podrían presentar cuadros similares. El manejo se basa en el diagnóstico temprano y el consecuente consejo genético, así como el tratamiento de las complicaciones. Los esteroides se han utilizado como antiinflamatorios y aunque se ha visto respuesta en algunos, estos deben mantenerse crónicamente con los problemas inherentes al uso prolongado de los mismos. La respuesta al tratamiento del desprendimiento de la retina, en general es pobre y los resultados visuales finales muy limitados.

III. RETINOSQUISIS Y OTRAS DEGENERACIONES VITREO RETINIANAS

La retinosquisis es una patología que debe ser clasificada dentro de las malformaciones de la retina determinadas genéticamente. El término retinosquisis se refiere a una fisura, hendidura o clivaje de la retina neurosensorial a nivel de la capa plexiforme externa, debido a algún proceso degenerativo, la cual la mayoría de las veces, semeja un desprendimiento retiniano.

Algunos autores la llaman "Enfermedad de velos vítreos congénitos vascularizados" (62,63). La primera descripción de la enfermedad fue realizada por Haas en 1898 y Pagenstecher en 1913 presentó la primera familia afectada (64,65). Posteriormente, en 1938, Mann y McRae hicieron una perfecta descripción clínica de la enfermedad, pero quienes primero hablaron de la naturaleza hereditaria y explicaron su modo de transmisión, fueron Sorsby en 1951, Levi en 1952 y Jager en 1953 (66,67,68,69). Fue el mismo Jager quien en ese año la denominó Retinosquisis. Ricci en 1960 reagrupó una serie de enfermedades que guardan cierta similitud, en lo que denominó "distrofias vítreo-retinianas" y allí, además de la retinosquisis Juvenil ligada a X, agregó la enfermedad de Goldman-Favre y la de Wagner (8). Más recientemente se han incluido otras distrofias dentro de este grupo, con las que debe hacerse un diagnóstico diferencial basado en la clínica, en investigaciones electrofisiológicas y genéticas.

Desde entonces la clasificación ha sido algo confusa y probablemente, la más acertada a nuestro modo de ver, sea la de Lisch y Ullerich, quienes separan la retinosquisis primaria de la secundaria y dentro de las primarias, diferencian las hereditarias de las no hereditarias (70). Dentro del enfoque genético que le hemos dado a este tema, nos interesa entonces revisar las que tienen un mecanismo de herencia definido de acuerdo al siguiente esquema:

**AUTOSOMICAS DOMINANTES:*
a)Retinosquisis foveal familiar.
**AUTOSOMICAS RECESIVAS:*
b)Retinosquisis foveal familiar
c)Retinosquisis con hemeralopía temprana
d)Retinosquisis senil autosómica recesiva.
**RECESIVAS LIGADAS A X:*
e)Retinosquisis juvenil ligada a X.

La incidencia mundial de los casos comunicados ha ido en aumento. En 1963 Franceschetti presentó 100 casos y en 1965 Francois reporto 106 varones afectados (71). Deutman enfatiza la dificultad de calcular la incidencia, pues hasta 1971 había coleccionado sin esfuerzo 48 casos personales entre varias familias diferentes (72). En 1969 Vainio-Mattila y colaboradores reportaron 100 casos en una misma familia (73).
La retinosquisis juvenil parece presentarse en todas las razas. Constantaras en 1972, calculó en 250 el número de casos encontrados en blancos de Europa, Australia y los Estados Unidos (74). También hay reportes en indios Cherokees, en Japoneses, en

Indonesios y en Mejicanos (72,74,75,76). Se conocen comunicaciones en Venezuela, Argentina y Chile, pero parece que en Puerto Rico y Brasil la enfermedad no ha sido descrita y se desconoce la real incidencia en nuestro tipo racial (77).

1.-RETINOSQUISIS AUTOSOMICA DOMINANTE:

***Generalidades:**

La descripción original fue hecha por Yassur en 1982, quien presento una familia de 8 afectados en tres generaciones, en la que era evidente la transmisión de varón a varón propia de esta herencia (78).

***Clínica:**

Por lo general, la enfermedad se presenta en hombres jóvenes usualmente en forma simétrica y bilateral, con mínima progresión, siendo en la mayoría de los casos una alteración estable. El proceso suele iniciarse en el cuadrante inferior-temporal, a veces en el superior, en forma de una membrana o velo delgado trasparente, que se extiende dentro del vítreo. Ese velo contiene los vasos retinianos y frecuentemente pequeños puntos blancos; en el vítreo es común observar desprendimientos posteriores. En esta variedad de la enfermedad, es común encontrar quistes gigantes retinianos, probablemente causados por la secreción de un mucopolisacárido similar al ácido hialurónico, en la porción interna del quiste retiniano; Proceso degenerativo que se extiende a las áreas más cercanas y a la periferia. La severidad del daño retiniano es variable, pero generalmente todos los afectados tienen retinosquisis y degeneración periférica. Ha sido demostrada maculosquisis en tres individuos y cambios pigmentarios maculares en 6 de 8 afectados (70,79). La incidencia de esta variedad no esta aún determinada. Malbran y colaboradores describieron en 1970 un caso bilateral de macroquistes de la retina con retinosquisis e hipermetropía elevada, realizando una revisión de la literatura en la época (80).

2.-RETINOSQUISIS FOVEAL FAMILIAR:

***Generalidades:**

Esta variedad fué reportada por lewis en 1977, en tres hermanas afectadas de disminución de la agudeza visual y distrofia foveal bilateral muy semejante a la retinosquisis ligada a X, en una familia de padres sanos no consanguíneos (81). Por su parte, Noble en 1978 describió otros dos casos con distrofia de bastones y conos asociada a la retinosquisis, en una familia consanguínea (82).

***Clínica:**

Los signos clínicos principales son una disminución de la agudeza visual, visión de color subnormal y metamorfopsia. Usualmente en el ojo se observan unos pliegues radiales foveales (semejantes a los de la variedad ligada al sexo), hendiduras retinianas y múltiples microquistes en distribución radial. Por lo general, no hay retinosquisis periférica y tampoco alteraciones de los vasos retinianos, del epitelio pigmentario ni del vítreo (63,81,82). Se inicia en la primera década de la vida y tiene una progresión muy

lenta, presentando en etapas más avanzadas, escotomas centrales irregulares en el campo visual, visión de color anormal y una adaptación a la oscuridad que fluctúa entre normal y anormal (81). No hay tratamiento conocido y su diagnóstico diferencial es con la variedad ligada a X.

3- DEGENERACION VITREORETINIANA DE WAGNER:

**** Generalidades:***

En 1938, Wagner reportó una enfermedad hereditaria desconocida hasta ese momento y que afectaba principalmente el vítreo y la retina. Su publicación se basó en el estudio de 26 miembros de una familia Suiza, encontrando que 13 de ellos presentaban los hallazgos patológicos típicos en esta entidad (12). La degeneración vitreoretiniana (DVR) de Wagner sigue el patrón de herencia autosómico dominante con alta penetrancia, que según algunos autores varía entre 93% y 100% (12,13,14,15).

Los estudios histopatológicos en esta enfermedad llevados a cabo por Boehringer (16), concluyen que probablemente se deba a un profundo defecto del desarrollo de la formación del vítreo secundario. Esta observación esta de acuerdo con Balazs (17), quien más tarde propuso que la síntesis del colágeno vítreo se determina, antes de que el desarrollo ocular se complete; de esta manera al crecer el globo, la densidad de los filamentos de colágeno disminuiría a tal punto, que la distancia entre las fibrillas seria muy grande para mantener el estado normal de Gel. Igualmente, anormalidades en la síntesis del Acido Hialurónico, pueden desestabilizar el estado del Gel, aún siendo la concentración de colágeno normal. Así los hallazgos en la enfermedad de Wagner se pueden explicar bien sea por la síntesis inadecuada tanto de Acido Hialurónico como de colágeno, o de ambos. Por otra parte, Alexander (15) observó en sus casos cambios pigmentarios tempranos, junto con atrofia progresiva de los vasos coroideos, así como elongación y envainamiento de los vasos retinianos. Basado en sus observaciones propuso que DVR de Wagner, era causada por una atrofia coroidea que inducía anormalidades en los fotorreceptores y en las células de Muller, las cuales resultaban en un desarrollo anormal del vítreo secundario.

**** Clínica***:

Las características que originalmente fueron descritas por Wagner en sus 11 pacientes y que conforman el cuadro clínico, son:

a. Licuación del vítreo, este se observa ópticamente casi vacío.

b. Presencia de membranas vítreas preretinianas blanco grisáceas que se adhieren a la membrana limitante interna.

c. Mácula normal.

d. Cambios patológicos de la periferia retiniana consistentes en pigmentación y envainamiento de los vasos.

e. Cataratas preseniles.

Aunque por lo regular, los cristalinos en los pacientes jóvenes son normales, las opacidades se presentan entre los 20 y 40 años, como manchas puntiformes blanquecinas que se localizan en la cápsula posterior. La mayoría de estos pacientes presentan miopía que puede ser de tipo progresivo, aunque en general es menor de -4 dioptrias (18). Jansen describió un grupo de pacientes con signos oculares similares, pero en hipermétropes (19,20). Los datos sobre la incidencia del desprendimiento de la retina (DR) son contradictorios y varían marcadamente según los autores; Schepens y Neetens han observado DR hasta en un 25% de sus casos (21). Igualmente Lisch menciona al DR como una complicación frecuente de esta entidad, sobre todo en casos asociados a miopía (22). Sin embargo, Maumenee y colaboradores afirman que los pacientes con la DVR de Wagner no tienen una mayor incidencia de DR (23). La contradicción se encuentra aparentemente en la inclusión o no de casos con el síndrome de Stickler, el cual parece presentar desprendimiento retiniano en un porcentaje considerable de casos.

**** Diagnóstico y tratamiento:***

El diagnóstico de esta entidad se basa en el examen fundoscópico del paciente. La visión de colores es normal (24). Debido al compromiso de la retina periférica, en el campo visual se observa ocasionalmente pérdida parcial o completa del campo periférico (19). Los exámenes electrofisiológicos, tanto el Electroretinograma (ERG) como las pruebas de adaptación a la oscuridad, son normales en edades tempranas, pero tardíamente se alteran, afectándose primariamente la respuesta de bastones (13,24). El manejo incluye en primera instancia el consejo genético e investigación familiar. Las complicaciones retinianas se tratan de manera profiláctica, con Láser o crioterapia y de encontrarse DR, se emplearía las técnicas usuales de retinopexia o vitrectomía. Con las cataratas se siguen los parámetros normales para su extracción, pudiendo ser necesario el procedimiento a temprana edad.

4.- DEGENERACION VITREO TAPETO RETINIANA DE GOLDMANN-FAVRE:

**** Generalidades:***

Esta, fué descrita por Goldmann (38) en 1957, un año más tarde Favre reportó dos hermanos con cambios vitreoretinianos representativos de un nuevo tipo de degeneración hereditaria vitreoretiniana (39).

La enfermedad es usualmente bilateral, lentamente progresiva y afecta ambos sexos por igual. Por regla general, la Degeneración de Goldmann-Favre tiene un patrón hereditario de tipo autosómico recesivo, sin embargo, se han descrito casos pseudodominantes (40) y esporádicos (41). Los estudios histopatológicos llevados a cabo por Peyman y colaboradores en 1977 (42), demostraron atenuación de la capa nuclear externa y ausencia de fotoreceptores. Basados en estos hallazgos y en la presencia normal tanto de el epitelio pigmentario de la retina así como de la coriocapilaris, estos investigadores sugirieron que la etiología era primariamente una degeneración retiniana.

Por lo tanto, alteraciones en las células de Muller pueden ser la causa de las anormalidades vítreas, así como de la retinosquisis periférica.

**** Clínica:***

Los pacientes con DVR de Goldmann-Favre, presentan una pérdida visual progresiva debido a la retinosquisis, además de cambios cristalinianos progresivos y de una degeneración coroidoretiniana pigmentaria que se asemeja al cuadro clínico de la Retinitis Pigmentosa (RP) (43). El sintoma inicial es la nictalopia o hemeralopia temprana, a menudo detectada durante la primera década de la vida. (44). La retinosquisis afecta tanto la retina periférica como la central, cuadro similar al de la Retinosquisis ligada al cromosoma X. Las lesiones quísticas maculares pueden encontrarse aisladas o ser contiguas con las periféricas y en ocasiones, la mácula puede dar la apariencia de cobre martillado (38,39). La retinosquisis macular es la causa de la pobre visión central y de los escotomas. En la periferia las áreas con retinosquisis muestran por lo general agujeros redondeados en las capas más externas, causales de defectos absolutos en el campo visual. El vítreo se observa licuado, convirtiendo el espacio vítreo en ópticamente vacío, algo similar a lo que sucede en la DVR de Wagner.

**** Diagnóstico y tratamiento:***

El diagnóstico es eminentemente clínico, basado en el examen oftalmológico. El campo visual muestra alteraciones centrales o periféricas como ya se mencionó, pero en general sigue patrones similares a los de la RP, e igual sucede con la prueba de adaptación a la oscuridad. La alteración en la visión de color esta relacionada con el grado de afectación macular. En los exámenes con el Farnsworth-Munsell 100, se aprecia alteración en los colores azul-amarillo, y con las planchas pseudoisocromáticas defectos en el rojo verde (45).

El ERG se encuentra severamente alterado a temprana edad y hasta puede aplanarse por completo (46). La respuesta de los bastones se afecta primariamente. Aunque el electro oculograma (EOG) puede comprometerse también de manera considerable, las alteraciones en el ERG son características (43,45). Si bien no existe un tratamiento curativo para esta entidad, es de gran importancia, como en cualquier enfermedad hereditaria, el diagnóstico temprano y el consejo genético. Aunque no es frecuente, el DR puede presentarse y su pronóstico es reservado (47). El tratamiento profiláctico de las rupturas en las capas externas en las áreas quísticas, en general no es recomendado.

5.-RETINOSQUISIS SENIL- AUTOSOMICA RECESIVA:

****Clínica:***

La retinosquisis senil, en general es asintomática y constituye más un hallazgo casual en pacientes ancianos, siendo bilateral en el 90% de los casos (83). En las etapas iniciales de la enfermedad, el espacio quístico es atravesado por finas fibras grises que se van rompiendo gradualmente, dando lugar a que las capas interna y externa se separen, formando un quiste más elevado y mejor conformado; es un

proceso que por lo general no progresa y permanece en el mismo estado por varios años. Su lenta progresión quizás se deba a que representa una coalescencia de microquistes retinianos sin que exista una verdadera anormalidad secretoria, como la que se observa en la retinosquisis autosómica dominante o en la ligada al sexo (75,83).

Aunque inicialmente se postuló una etiología no genética, existe alguna evidencia que sugiere en esta variedad una herencia autosómica recesiva. La retinosquisis senil ha sido observada en portadoras y en familiares de pacientes con retinosquisis juvenil ligada a X (84).

6.-RETINOSQUISIS JUVENIL LIGADA A X:

***Clínica:**

La retinosquisis juvenil ligada al cromosoma X, es una rara enfermedad hereditaria que afecta a hombres, mientras que las madres portadoras son fenotípicamente normales. Puede ser detectada desde el nacimiento y por lo general en la primera década de la vida, aunque Newsome describe una forma congénita (62). Las alteraciones conducen a importante reducción de la agudeza visual. Su pronóstico visual es pobre, debido a que el área comprometida en el clivaje de las capas retinianas es bastante extensa y frecuentemente involucra la mácula que presenta un aspecto quístico estrellado o en radios de bicicleta. Algunos autores refieren retinosquisis foveal en todos los afectados; mientras que Ellsworth opina que solo se presenta en el 50% (63,84,85,86,87).

La formación de microquistes y pliegues radiales del área macular, es el primer signo de la enfermedad. Con la evolución, en los casos severos el compromiso retiniano se extiende y puede hacerse total, con poca tendencia a la aparición de transtornos pigmentarios. Este compromiso periférico, se observa en cerca del 50% de los pacientes, con mayor frecuencia en el cuadrante infero-temporal. Algunos casos únicamente presentan compromiso macular, especialmente en etapas tempranas de la enfermedad. Otra manifestación ocular temprana, son un brillo plateado retiniano y manguitos perivasculares grisáceos. En media periferia pueden aparecer manchas dendríticas, exudación y telanguiectasias. Con la aparición de la verdadera retinosquisis, se desarrolla un pliegue vítreo-retiniano en la extrema periferia, velos vítreos y cavidades retinianas que dejan al descubierto sus vasos, los que al romperse producen hemorragia vítrea.

Las cavidades quísticas pueden ser extensas y luego aparecer un desprendimiento de retina, aunque otras veces se observan desgarros retinianos en áreas parcialmente afectadas. Se ha intentado corregir esta patología con fotocoagulación, cerclajes y vitrectomía que a veces estabilizan la situación, pero no es posible detener con estas medidas la evolución de un proceso determinado genéticamente. La enfermedad que muy rara vez se acompaña de estrabismo, nistagmus y pseudopapilitis, puede finalizar en catarata, glaucoma y ceguera; situación

en la que puede ser necesaria la enucleación. El estudio histopatológico, muestra la enfermedad preponderantemente en las capas más internas de la retina. Por ello, el ERG característicamente muestra una reducción escotópica de la onda B y una onda A normal, aunque puede ser no registrable en los casos de extensa destrucción retiniana. El EOG puede ser normal o levemente anormal, dependiendo del estadío de la enfermedad. La visión de color es anormal y en el campo visual se evidencian escotomas centrales o periféricos.

En una extensa familia estudiada en Colombia, se han encontrado interesantes hallazgos patológicos en mujeres, ya que clínicamente se trata de una enfermedad recesiva ligada a x. Aunque la mayoría de los autores no reportan anormalidades oftalmológicas en ellas, otros como Giesen, Sabates y Stepanik han encontrado ligeros cambios periféricos, alteraciones maculares y retinosquisis senil. En 1962, Forsius, Vainio-Mattila y Erikson hallaron en una familia con retinosquisis juvenil ligada a X, a una mujer homocigota para gen debido a la consanguinidad de sus progenitores, quienes eran un padre afectado y una madre portadora. En ésta familia, compuesta por más de 110 miembros, hemos examinado a 70, observando variadas manifestaciones clínicas en algunas portadoras del gen. En ellos hemos encontrado 17 afectados de retinosquisis, todos en forma bilateral, en grado variable. Todos los afectados eran varones, excepto dos mujeres con la típica enfermedad. Sus edades varian entre 6 y 75 años.

Más recientemente se han publicado varios casos de mujeres afectadas de retinosquisis. En 1980, Hirose y colaboradores reportaron dos mujeres que aparentemente tenían una enfermedad de Goldman-Favre (88). En 1988, Han y colaboradores observaron una mujer con retinosquisis foveal y retinosquisis senil periférica (89). En el mismo año, Lusky y colaboradores reportaron una mujer con retinosquisis juvenil bilateral más un quiste vítreo (90). El diagnóstico de retinosquisis ligada a X ha sido ampliamente demostrado en la familia mencionada, desde el punto de vista clínico, paraclínico e histopatológico. El análisis molecular se encuentra en estudio, por lo que no se tiene aún una clara explicación para dichas alteraciones patológicas en las mujeres afectadas. Bien pudiera tratarse de un fenómeno de Lyonización desfavorable, de una deleción a nivel de DNA en el gen normal o de una homocigosidad para el gen anormal.

REFERENCIAS

1-Byer N.E. (1979): Lattice degeneration of the retina. Surv. Ophthalmol. 23: 213-248.

2-Byer N.E. (1965): Clinical study of lattice degeneration of the retina. Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol. 69: 1064-1081.
3-Foos R.Y., Simons K.B., Wheeler N.C. (1983): Comparision of lesions predisposing to rhegmatogenous retinal detachmen by race of subjects. Am. J. Ophthalmol. 96: 644-649.
4-Straatsma B.R.,Zeegen P.D., Foos R.Y., Feman S.S., Shabo A.L. (1974): Lattice degeneration of the retina. Am. J. Ophthalmol. 77: 619-649.
5-Folk J.C., Burton T.C. (1982): Bilateral phakic retinal detachment. Ophthalmology. 89: 815-820.
6-Benson W.E., Morse P.H. (1978): The prognosis of retinal detachment due to lattice degeneration. Ann. Ophthalmol. 10: 1197-1200.
7-Falls H.F. (1966): The genetics of lattice degeneration. En: Kimura S.J., Caygill M.M. eds:Retinal Diseases: Symposium on differential diagnostic problems of posterior uveitis. Lea & Febiger. Philadelphia.
8-Ricci A. (1969): Classification des degenerescences vitreo-retinienees et chorio-retinienees en relation avec le decollement de retine. Mod. Probl. Ophthalmol 8: 183-205.
9-Murakami F., Ohba N. (1982): Genetics of lattice degeneration of the retina. Ophthalmologica. 185: 136-140.
10-Shukla M., Ahuja O.P. (1981): A possible relationship between lattice and snail track degenerations of the retina. Am. J. Ophthalmol. 92: 482-485.
11-Robertson J.E., Meyer S.M. (1989): Hereditary vitreoretinal degenerations. En: Ryan S.J. ed: Retina. Mosby. vol 1 .p 469.
12-Wagner H. (1938): Ein bischer unbekanntes Erbleiden des Auges (Degeneratio hyaloideo-retinalis hereditaria) beobachtet im Kanton Zurich. Klin. Monatsbl. Augenheilkd 100: 840.
13-Hirose T., Lee K.Y., Schepens C.L. (1973): Wagner`s hereditary vitreoretinal degeneration and retinal detachment. Arch. Ophthalmol. 89: 176-183.
14-Waxman S.L., Bergen R.L. (1980): Wagner`s vitreoretinal degeneration. Ann. ophthalmol. 12: 1150-1151.
15-Alexander R.L., Shea M. (1965): Wagner`s disease. Archs. Ophthal. Chicago 74: 310.
16- Boehringer M.R., Dieterle P., Landolt E. (1960): Zur Klinik und Pathologie der Degeneratio hyaloideoretinalis hereditaria (Wagner). Ophthalmologica 139: 330-338.
17-Balazs E.A., Denlinger J.L. (1984): The vitreous. En: Davson H. ed: The Eye. vol IA. Academic Press.London. pp 533-589.
18-Sebag J. (1989): The vitreous. Structure, function and pathobiology. Springer-Verlag. pp101.
19-Jansen L.M.A.A. (1962): Degeneratio hyaloideo-retinalis hereditaria. Ophthalmologica 144: 458-464.
20-Jansen L.M.A.A. (1966): Het Syndrom van Wagner (degeneratio hyaloideoretinalis hereditaria) Assen: Van Gorcum.
21-Schepens C.L.,Neetens A.(1987):The vitreous and vitreoretinal interface.Springer-Verlag.

22-Lisch W. (1983): Hereditary Vitreoretinal degenerations. Karger. pp 50.
23-Maumenee I.H., Stoll H.U., Mets M.B. (1982): The Wagner syndrome versus hereditary arthroophthalmopathy. Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 80: 349-365.
24-Pinkers A., Jansen L.M.A.A. (1974): Wagner`s syndrome. (Degeneratio hyaloideoretinalis hereditaria) Doc. Ophthalmol. 37: 245-259.
25-Friedman B. (1939): Familial retinal degeneration leading to detachment and cataract formation. Arch. Ophthalmol. 22: 271-273.
26-Maumenee I.H. (1979): Vitreoretinal degeneration as a sign of generalized connective tissue diseases. Am. J. Ophthalmol. 88: 432-449.
27-Schepens C.L. (1983): Retinal Detachment and Allied Diseases. W.B. Saunders. Philadelphia.
28-Stickler G.B., Belau P.G., Farrel F.J., Jones J.D., et al. (1965): Hereditary progressive arthro-ophthalmopathy. Mayo Clin. Proc. 40: 433-455.
29-Deutman A.F. (1983): Dystrophie des Glaskorpers und der Netzhaut von Patienten mit Wolfsrachen. Augenheilkunde in Klinik und Praxis. Band 3. Teil I. Georg Thieme Verlag Stuttgart. New York. p 5-64.
30-Edmund J. (1961): Familial retinal detachment. Acta Ophthal. (Kbh) 39.
31-Turner G. (1974): The Stickler Syndrome in a family with the Pierre-Robin syndrome and severe myopia. Aust. Paediatr. J. 40: 103-108.
32-Blair N.P., Albert D.M., Lieberfarb R.M., Hirose T. (1979): Hereditary progressive arthro-ophthalmopathy of Stickler. Am. J. Ophthalmol. 88: 876-878.
33-Herrmann J., France T.D., Spranger J.W., et al. (1975): The Stickler syndrome (hereditary arthroophthalmopathy) Birth Defects 11(2): 76-103.
34-Opitz J.M., France T., Herrmann J., et al. (1972): The Stickler syndrome. N. Engl. J. Med. 286: 546-547.
35-Spencer W.H. (1985): Vitreous. En: Spencer W.H. ed: Ophthalmic Pathology. An atlas and textbook. W. B. Saunders. Philadelphia. pp 548-588.
36-Stickler G.B., Pugh D.G. (1967): Hereditary progressive arthroophthalmopathy. II. Additional observations on vertebral abnormalities, a hearing defect, and a report of a similar case. Mayo Clin.Proc. 42: 495-500.
37-Robertson J.E., Meyer S.M. (1989): Hereditary vitreoretinal degenerations. En: Ryan S.J., ed: Retina. Mosby. vol I pp 475.
38-Goldmann H. (1957): La biomicroscopie du corps vitre et du fond de l`oiel. Bull. Mem. Soc. Fr. Opthalmol. 70: 265-272.
39-FavreM.(1958):A propos de deux cas de degenerescence hyaloideoretinienne. Ophthalmologica. 135: 604-609.
40-Fiore C., Ricci A. (1976): La degenerescence hyaloideo-tapeto-retinienne de Goldmann et Favre. Arch. Ophthalmol. (Paris). 36: 127-136.
41-Neetens A., Burvenich H, et al. (1980): La degenerescence hyaloideo-tapeto-retinienne de Goldman-Favre. Bull. Mem. Soc. Fr. Ophthalmol. 92: 185-190.
42-Peyman G.A., Fishman G.A., et al. (1977): Histopathology of Goldmann-Favre syndrome obtained by full-thickness eye-wall biopsy. Ann. Ophthalmol. 9: 479-484.
43-Deutmann A.F. (1977): Vitreoretinal dystrophies. En: Krill A.E.: Krill`s hereditary retinal and choroidal diseases. Harper & Row Publishers Inc. Philadelphia.

44-Nasr Y.G., Cherfan G.M., et al. (1990): Goldmann-Favre maculopathy. Retina 10: 178-180.
45-Bloome M.A., Garcia C.A. (1982): Manual of retinal and choroidal dystrophies. Appleton Century Crofts. New York.
46-Fishman G.A., Jampol L.M., Goldberg M.F. (1976): Diagnostic features of the Favre-Goldmann syndrome. Br. J. Ophthalmol. 60: 345-353.
47-Tasman W., Shields J.A. (1980): Disorders of the peripheral fundus. Harper & Row. Hagerstown, MD.
48-Hirose T., Lee K.Y., Schepens C.L. (1974): Snowflake degeneration in hereditary vitreoretinal degeneration. Am. J. Ophthalmol. 77: 143-153.
49-Gheiler M., Pollack A., Uchenik D., et al. (1982): Hereditary snowflake vitreoretinal degeneration. Birth Defects 18: 577-580.
50-Hirose T., Wolf E., Schepens C.L. (1980): Retinal functions in Snowflake degeneration. Ann. Ophthalmol. 12: 1135-1146.
51-Pollack A., Uchenik D.,Chemke J., et al. (1983): Prophylactic laser photocoagulation in hereditary snowflake vitreoretinal degeneration: a family report. Arch.Ophthalmol. 101:1536-1539.
52-Robertson D.M., Link T.P., Rostvold J.A. (1982): Snowflake degeneration of the retina. Ophthalmology 89: 1513-1517.
53-Schepens C.L., Neetens A.(1987):The vitreous and vitreoretinal interface. Springer-Verlag. pp 260.
54-Criswick V.G., Schepens C.L. (1969): Familial exudative vitreoretinopathy. Am. J. Ophthalmol. 68: 578.
55-Gow J., Oliver G.L. (1971): Familial exudative vitreo-retinopathy. Arch. Ophthalmol. 86: 150-155.
56-Deutman A.F. (1987): Diagnostic differentiel des lesions de la peripherie avasculaire de la retine. LXXXX le Congres de la Societe Francaise d`Ophtalmologie. paris, France.
57-Miyakubo H., Hashimoto K., Miyakubo S. (1984): Retinal vascular pattern in familial exudative vitreoretinopathy. Ophthalmology 91: 1524- 1530.
58-Rajiv A., tasman W.S., McNamara J.A. (1989): Nonrhegmatogenous retinal detachment. En: Ryan S.J.ed: Retina. Mosby. vol III. pp 572.
59-Bennett S.R., Folk J.C., Kimura A.E., Russell S.R., et al. (1990): Autosomal dominant neovascular inflamatory vitreoretino-pathy. Ophthalmology 97: 1125-1136.
60-Kaufman S.J., Goldberg M.F., Orht D.H., et al. (1982): Autosomal dominant vitreoretinochoroidopathy. Arch. Ophthalmol. 100: 272-278.
61-Blair N.P., Goldberg M.F., Fishman G.A.,et al. (1984): Autosomal dominant vitreoretinochoroidopathy. Br. J. Ophthalmol. 68: 2-9.
62-Newsome D.A. (1988): Retinal dystrophies and degenerations. Raven Press, new York.
63-McKusick V.A. (1990): Mendelian Inheritance In Man. 9th edition. The Johns Hopkins University Press. Baltimore.
64-Haas J. (1898): Ueberdas Zusammenvozkommen von veranderungen der retina und choroidea. Arch. Augenheilk 37: 343-344.

65-Pagenstecher H.E. (1913): Ueber eine unter dem Bilde der Netz hankablosung Verlautende erblicn erkzankerng der retina. Graefes Arch. Ophthalmol. 86: 457-462.
66-Mann I., MacRae A.(1938): Congenital vascular veils in the vitreous. Br. J. Ophthalmol 22: 1-10.
67-Sorsby A., Klein M., Gann J.H., Siggins G. (1951): Unusual retinal detachment, possible sex linked. Brit.J. Ophthal.35: 1-10.
68-Levi J. (1952): Inherited retinal detachment. Brit. J. Ophthalmol 36: 626-635.
69-Jager G.M. (1953): A hereditary retinal disease. Trans. Unit. King. 73: 617-619.
70-Lish W., Ullerich K. (1979): Hereditare periphere retinoschisis. Klin. monatsbe Augenheilkd 174(3): 351-358.
71-Franceschetti A., Francois J., Babel J. (1963): Les heredodegenersces chorioretiniennes. Masson et cic. Paris.
72-Deutman A.F. (1971): The hereditary dystrophies in the posterior pole of the eye. Van Gorcum, Assen, The netherlands. pp. 48-49.
73-Vainio-Mattila B.A., Eriksson A.W., Forsius H. (1969): X-chromosomal recessive retinoschisis in the region of Pori. Acta Ophthalmol 47: 1135-1148.
74-Constantaras J. (1972): Juvenile sex linked recessive retinoschisis in a block family. Am. J. Ophthalmol.74: 1166-1178.
75-Cibis P.A.(1965): Retinoschisis:Retinal cysts. Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 63: 417.
76-Green J.L., Jampol L.M. (1979): Vascular opacification and leakage in X-linked (juvenil) retinoschisis. Br. J. Ophthalmol. 63: 368-373.
77-Cortes R. (1977): Retinoschisis juvenil hereditaria. rev. Oft. Venez. Vol XXXV No.2: 135-142.
78-Yassur Y., Nissenkorn I., Ben-Sira I., Kaffe S., Goodman R.M. (1982): Autosomal dominant inheritance of retinoschisis. Am.J. Ophthalmol 94: 338-343.
79-Forsius H., et al (1962): X-linked hereditary sex-linked retinoschisis. Brit. J. Ophthalmol 46: 678-681.
80-Malbran E., Priany P., Lombardi A. (1971): Macroquistes de retina, retinoschisis e hipermetropia elevada. Arch. Oftalmol. B. Aires. 7: 180-190.
81-Lewis R.A., Lee G.B., Martonyi C.L., Barnett J.M., Falls H.F. (1977):Familial foveal retinoschisis. Arch Ophthalmol 95: 1190-1196.
82-Noble K.G., Carr R.E., Siegel I.M.(1978): Familial foveal retinoschisis associated with rod-cone dystrophy. Am. J. Ophthalmol 85: 551-557.
83-Byer N.E. (1986): long-term natural history study of senile retinoschisis with implications for management. Ophthalmologica 93: 1127-1137.
84-Ellsworth R.M., Weiss R.A., Wu G.(1990):Retinoschisis. En: Buyse M.L.(ed): Birth defects encyclopedia. Center for Birth Defects Information Services Inc, and Blackwell Scientific Publications, Massachusetts.
85-Rodriguez A. (1981): Retinoschisis juvenil ligada al sexo. Conferencia magistral, congreso Sociedad Colombiana de Oftalmologia. Bogota, Colombia.
86-Harris G.S., Yeung J.W. (1976): Maculopathy of sex-linked juvenile retinoschisis. Canad J Ophthalmol 10: 1-10.

87-Ewing C.C., Ives E.J.(1970): Juvenile hereditary retinoschisis. Trans.Ophthalmol.Soc. U.K. 89:29-39.
88-Hirose T., Schepens C.L., Brocklurst R.J., Wolf E., Tolentino F.I. (1980): Congenital retinoschisis with night blindness in two girls. Ann. Ophthalmol. 12: 848-856.
89-Han D.P., Sieving P.A., Johnson M.V., Martonyi C.L. (1988): Foveal retinoschisis associated with senile retinoschisis in a woman. Am. J. Ophthalmol. 106(1): 107-109.
90-Lusky M., Weinberger D., Kremer T. (1988): Vitreous cyst combined with bilateral juvenile retinoschisis. J. Pediatr-Ophthalmol-Strabismus 25(2): 75-76.

CAPITULO No. 14

RETINITIS PIGMENTOSA Y OTRAS RETINOPATIAS
ASPECTOS CLINICOS Y METODOS DIAGNOSTICOS

Ricardo Infante, MD.
Gustavo Alvira Escovar, MD.

I. RETINITIS PIGMENTOSA

Cuando hablamos de retinitis pigmentosa, generalmente nos referimos a un grupo de enfermedades caracterizadas por ser hereditarias, progresivas en cuanto al compromiso de la función de los fotoreceptores retinianos y de otras células de la retina, e igualmente atrofia de diversas capas retinianas. Como resultado de este proceso, el paciente afectado de retinitis pigmentosa va a manifestar trastornos en la visión nocturna (nictalopia), pérdida del campo visual y alteraciones en la función visual central (1).

A.- HISTORIA

Siendo la ceguera nocturna la manifestación y hallazgo más relevante de retinitis pigmentosa, la primera descripción de ésta a nivel familiar se encuentra en un trabajo de Ovelgun en 1744.

Sin embargo, la primera descripción de retinitis pigmentosa se atribuye a Donders en 1855 y 1857 (2). Este autor es quien introduce el término de retinitis pigmentosa por primera vez para describir la enfermedad. Schon y Von Ammon en 1938, presentan descripciones similares. A partir del descubrimiento del Oftalmoscopio por Helmholtz en 1851, aparecen en la literatura descripciones de lo que parece ser cuadros compatibles con retinitis pigmentosa, como las de Van Trigt en 1853 y Ruete en 1854 (3). El carácter hereditario de la enfermedad ha sido igualmente motivo de investigación desde un comienzo (4,5,6,7,8). El término de retinitis pigmentosa ha sido motivo de debate puesto que la enfermedad en si misma, no representa un cuadro inflamatorio activo como quiere definirlo su nombre y es así, como ha recibido otras denominaciones tales como: "degeneración tapeto-retiniana" dado por Leber en 1916, "degeneración primaria pigmentaria", "retinosis hemeralópica", "abiotrofia retiniana pigmentosa" y otras (10,11).

Además, el término de retinitis pigmentosa comprende todo el grupo de enfermedades degenerativas que terminan produciendo un cambio pigmentario

retiniano. Sobre si esta clasificación es correcta o no, es algo que discutiremos posteriormente. El desarrollo de pruebas electrofisiológicas como el electroretinograma, fué un paso muy importante para el estudio y clasificación de esta enfermedad y encontramos nombres tales como: Karper, Gouras, Carr, Krill, Berson y otros, ligados a este campo y cuyas investigaciones han ampliado los conocimiento en relación con esta entidad, no solamente desde el punto de vista electrofisiológico, sino también en el comportamiento hereditario (11,12,13).

B. METODOS DIAGNOSTICOS

Puesto que la retinitis pigmentosa se expresaba clínicamente con un cuadro pigmentario al fondo del ojo muy caracter'stico, su diagnóstico estaba casi siempre basado en este hecho. Sin embargo, la historia de ceguera nocturna en ausencia de cambios pigmentarios ha llevado a que se realicen pruebas psicof'sicas y electrofisiológicas, así como estudios genéticos para el diagnóstico de esta enfermedad. Mencionaremos a continuación algunas de las pruebas utilizadas, así como los métodos y significados de alguna de ellas.

B.1- ELECTRORETINOGRAMA (ERG):

Lo definimos como un potencial eléctrico originado en la retina como respuesta a un estímulo luminoso de corta duración, y recogido por unos electrodos a nivel de la cornea. La prueba está basada en la capacidad de respuesta eléctrica de las células retinianas, su disposición dentro de la retina y la capacidad de transmisión de las diferentes estructuras oculares, tanto del estímulo empleado como la de la respuesta obtenida. Si una porción de la retina recibe un estímulo luminoso, todo el componente celular es activado generando corriente de respuestas, las cuales recogidas a nivel de la cornea por un electrodo son llevadas a un sistema amplificador de voltajes y registradas en un osciloscopio (14). Dicha respuesta obtenida va a tener diferente morfología dependiendo de varios factores, entre otros a saber:

1. *Intensidad del estímulo: el estímulo puede verse disminuido por el uso de filtros, o pacificación en los diferentes medios transparentes del ojo, mal funcionamiento del equipo o de los electrodos.*
2. *Estado de adaptación de la retina a la luz (electroretinograma fotópico), o a la obscuridad (electroretinograma escotópico).*
3. *Intervalo entre un esí'mulo y el siguiente.*
4. *Estado de la retina estudiada.*

El ERG clínico usual, tiene tres diferentes curvas las cuales son originadas por diferentes elementos celulares en la retina y los cuales de acuerdo a la entidad clínica estudiada, se van a ver afectados dando como resultado cambios en la respuesta. Estos componentes son:

-*Onda A:* también conocida como potencial receptor tardío. Se trata de una deflexión negativa que sigue al potencial receptor temprano, el cual aparece después de producirse el estímulo luminoso. Parece tener su origen en la capa de fotoreceptores; el potencial receptor de los bastones cae lentamente y se recupera lentamente; el potencial receptor de los conos cae rápidamente y se recupera rápidamente. Esta onda es resistente a estados de anoxia o a los efectos tóxicos por drogas.
-*Onda B:* es una deflexión positiva que sigue a la Onda A y parece tener su origen en las células bipolares y de Muller. Se ve afectada por todos aquellos trastornos circulatorios que con lleven un proceso anoxico.
-El tercer componente del electroretinograma lo constituyen los *potenciales oscilatorios*, localizados en la porción ascendente de la Onda B y que no son otra cosa que, pequeñas deflexiones positivas originados aparentemente en la capa plexiforme interna.
-Bajo ciertas condiciones y con el uso de electrodos especiales, es posible registrar un cuarto componente, la *Onda C*, lenta y que representa actividad del epitelio pigmentario de la retina.

El ERG lo medimos en términos de amplitud (microvoltios) y de latencia (milisegundos), fundamentalmente para las Ondas A y B que son las que más importancia tiene cl'nicamente. Ahora bien, el electroretinograma fotópico se realiza en condiciones de adaptación a la luz y mide en términos generales la actividad de los conos. La actividad de los bastones bajo estas condiciones queda obstaculizada por la iluminación del recinto donde se realiza la prueba. Esta porción del ERG es de amplitudes bajas, tanto por la Onda A como para la Onda B, (46 a 70 microvoltios para la Onda A y 120 a 193 microvoltios para la Onda B). Los tiempos implicitos fotópicos son mucho más rápidos que en el electroretinograma escotópico (15). En la figura 14.1, se presenta un ERG.

El ERG escotópico se realiza en condiciones de adaptación a la obscuridad por 30 minutos y utilizando destellos azules débiles o blancos por debajo del umbral de los conos. Es una respuesta mediada por los bastones y en términos generales no hay Onda A, mientras que la Onda B es dos a tres veces mayor que la obtenida en el electroretinograma fotópico (367 microvoltios). Utilizando un destello intenso en condiciones de obscuridad, se obtienen una Onda A y B mayores que las obtenidas en el electroretinograma escotópico o fotópico(15). Estudiamos igualmente en el electroretinograma la respuesta de la retina a estímulos repetitivos que aumentan progresivamente en frecuencia; representa basicamente actividad de conos, los cuales son capaces de diferenciar estímulos hasta de 70 ciclos por segundo. Los bastones no pueden diferenciar estímulos más allá de 8 ciclos por segundo.

B.2- PRUEBA DE ADAPTACION A LA OSCURIDAD:

Mide el umbral de la sensibilidad de la retina a una pequeña mancha luminosa en condiciones de oscuridad. La base fisiológica de esta prueba, esta en la recuperación rápida de los conos después de una exposición a luz intensa y la lenta adaptación de

los bastones a luz intensa; ambos, en condiciones de adaptación a la obscuridad. La curva que se origina es bimodal, midiéndose primero la sensibilidad de los conos. A los nueve minutos comienza a observarse la actividad de los bastones, que aumentan su sensibilidad progresivamente, alcanzando el máximo, aproximadamente a los 40 minutos. Cualquier lesión de la retina que comprometa en forma generalizada a los bastones, puede causar ceguera nocturna, la cual puede ser cuantificada por esta prueba.

No es de extrañar que pacientes con retinitis pigmentosa en etapas medias o tempranas de su enfermedad, no tengan ceguera nocturna y tengan pruebas de adaptación a la oscuridad normales. Ha sido demostrado que pacientes con retinitis pigmentosa, pueden tener pruebas de adaptación a la oscuridad normales y prolongadas; en estos últimos, esto puede representar una alteración en el metabolismo de la rodoxina. Igualmente, para algunos autores es importante la edad subjetiva de la aparición de la ceguera nocturna como factor pronóstico del riesgo de herencia de la retinitis pigmentosa (16), lo que es importante desde el punto de vista de consejer'a genética. Estas consideraciones se tratan en el capítulo siguiente. Es importante anotar que, cualquier lesión tóxica o inflamatoria que comprometa la retina en buena proporción y por ende, dañe un buen número de bastones, puede dar como resultado un retardo en la prueba de adaptación a la oscuridad.

B.3- ELECTROOCULOGRAMA (EOG):

Es una prueba que nos muestra el funcionamiento del epitelio pigmentario de la retina y mide el potencial estable que existe entre la porción anterior y posterior del ojo. Si colocamos electrodos cutáneos en el ángulo interno y externo de ambos ojos y estos rotan alternamente 20 grados y a la izquierda en forma consecutiva, el ojo actuará como un dipolo. Los cambios de potencial van a ser recogidos por los electrodos cutáneos y serán registrados como deflexiones positivas o negativas, de acuerdo con la rotación del ojo. La amplitud de estas deflexiones va a variar dependiendo de si la prueba se practica en condiciones de luz o de oscuridad. La relación entre la máxima amplitud en condiciones de luz y la m'nima en condiciones de oscuridad constituye el índice de Arden, cuyo valor varia entre 1.8 y 2.0. Aquellos valores por debajo de 1.5 son definitivamente anormales e indicarían un daño a nivel del epitelio pigmentario. El EOG es una prueba auxiliar para pacientes con retinitis pigmentosa.

B.4- PRUEBA DE VISION DE COLOR:

Al ser afectados los conos por procesos degenerativos retinianos, se producen alteraciones en la visión de color, las cuales pueden ser detectadas por pruebas específicas como las de Ishihara, láminas pseudoisocromáticas, Farnsworth 15 y 100 y el anomaloscopio de Nagel. En retinitis pigmentosa la tritanomalía (eje azul-amarillo) es el defecto más frecuentemente encontrado, aunque ocasionalmente se puede encontrar deuteranomalia y protanomalia en algunos pacientes (17).

B.5- CAMPOS VISUALES:

El segundo más importante síntoma en retinitis pigmentosa, después de la nictalopia, es la pérdida progresiva de campo visual. Esta tiende a ser simétrica en ambos ojos; sin embargo, los cambios en el campo visual van a estar directamente relacionados con el estado de la enfermedad. A continuación listamos los cambios típicos del campo visual en retinitis pigmentosa (18, 19):

- *Constricción de campos visuales con o sin islas perifé ricas.*
- *Depresión del campo superior*
- *Escotoma ecuatorial medio (parcial o avanzado en los casos que permanecen islas centrales y periféricas).*
- *Compromiso o agrandamiento de la mancha ciega*
- *Cambios seudo-altitudinales*
- *Pérdida arqueada, representando pérdida paramacular conectada con la mancha ciega*

.

En la retinitis pigmentosa típica, las islas de visión macular son resistentes a los cambios degenerativos. El que esto sea debido a propiedades fisiológicas de la mácula o redundancia de fotoreceptores, no esta bien entendido. De otro lado, algunos pacientes reportan la presencia de fotopsias en su campo de visión periférico medio, similares a aquellas presentes en la migraña oftálmica con la diferencia de que son continuas en lugar de episódicas. Estas fotopsias van desapareciendo en la medida en que los escotomas del campo se hacen más extensos.

B.6- FOTOS A COLOR Y ANGIOGRAFIA FLUORESCEINICA:

Ambas pruebas proporcionan una documentación de las variaciones del aspecto de fondo de ojo en las diferentes etapas de la enfermedad. El fondo de ojo característico de la retinitis pigmentosa es: atrofia óptica, constricción del árbol vascular arterial y venoso y depósitos de pigmento en forma de espículas de hueso distribuidos a todo lo largo de los vasos. A veces, se puede encontrar una vasculopatía similar a la de la enfermedad de Coats, con exudación lipídica y microhemorragias que pueden llegar a ser tan dramáticas, que lleven al paciente a un glaucoma neovascular y ptisis-bulbi, como ha sucedido en uno de nuestros pacientes con Síndrome de Usher. El cuadro angiográfico, nos documenta acerca de defectos de transmisión del epitelio pigmentario con escape difuso tardío, presencia de membranas epiretinianas y edema macular. Igualmente, permite detectar atrofias coriocapilares y bloqueo a la fluorescencia por depósitos anormales intracelulares de lipofucina (fenómeno de la "coroides oscura" copia del fundus flabimaculatus). En la figura 14.2, se presenta un fondo de ojo típico de Retinitis Pigmentosa.

C.- HALLAZGOS CLINICOS

C.1- Ceguera nocturna (Nictalopia):

Es el síntoma más sobresaliente de la RP, con el que existe una correlación, entre la edad de aparición y el carácter genético de la misma. Igualmente, los pacientes con retinitis pigmentosa típica manifiestan dificultades en su visión nocturna entre la

primera y segunda décadas de la vida. Sin embargo, este dato parece variar de acuerdo a los diferentes autores. Aquellos pacientes con degeneración conos-bastones, mantienen usualmente una razonable visión nocturna hasta tanto su campo visual no se contraiga por debajo de los 10 grados. Este síntoma, puede ser igualmente atribuible a la miopía asociada a un número importante de casos de retinitis pigmentosa, con umbral de conos normal en la prueba de adaptación a la oscuridad.

Correlacionando la nictalopia con el tamaño del campo visual, aquellos pacientes con pequeños campos visuales parecen tener más problemas con la visión nocturna (20,21). Este hallazgo es insidioso y progresivo, y aparece tempranamente en la infancia en casos severos de retinitis pigmentosa. En la gran mayoría de los casos, los defectos más tempranos del campo visual, en perimetría quinética, son escotomas relativos de la media periferia que se agranda, profundiza y coalecen, hasta formar escotomas en anillos. Estos igualmente crecen hacia la periferia dejando libres pequeñas áreas de visión (22). En otros pacientes, los defectos de campo visual comienzan en la región pericentral con severo compromiso de su agudeza visual, lo que los incapacita en forma muy temprana. Estos últimos, pertenecen a un grupo de pacientes con severa pérdida de conos al electroretinograma. Los cambios en el campo visual son mejor apreciados a través de los años y en muy raras ocasiones, se pueden observar cambios dramáticos en cuesti/on de meses.

C.2- Pérdida de visión central:

En términos generales, la preservación de una buena visión a determinada edad depende del tipo de retinitis pigmentosa. Así, pacientes con retinitis pigmentosa en sector, mantienen por toda la vida buena agudeza visual. También, pacientes con retinitis pigmentosa autosómica dominante a la edad de 60 años, poseen mejor visión que pacientes de la misma edad con retinitis pigmentosa de carácter recesivo (24). Marmor describe caída de la agudeza visual a niveles de 20/200, en pacientes de 4 a 10 años, en casos de retinitis pigmentosa con herencias dominante y recesiva. Parece existir un acuerdo entre los diferentes autores en cuanto a la severidad de pérdida de agudeza visual, de la retinitis pigmentosa recesiva ligada al sexo (24, 25).

La agudeza visual central, se afecta igualmente por diferentes cuadros como el edema macular quístico, escape vascular retiniano difuso, contracción de la membrana limitante interna y presencia de membranas epiretinianas. Síndromes como: el de Bardet-Biedl y enfermedad de Baten, cursan con pérdida marcada de la visión central desde muy tempranas fases.

FIGURA 14.1 - Ondas normales de un E.R.G.

FIGURA 14.2 - Fondo de Ojo de Una Retinitis Pigmentosa

C.3- Defectos de visión de color: (Véase métodos diagnósticos)

C.4- Hallazgos del fondo de ojo:

El cuadro clásico del fondo que caracteriza a la retinitis pigmentosa, esta conformado por atrofia del nervio óptico, atenuación de los vasos retinianos, fino punteado difuso a nivel del epitelio pigmentario, migración intraretiniana de pigmento y acúmulo del mismo en forma de espículas de hueso siguiendo el curso de los vasos y atrofia del epitelio pigmentario y de la coreocapilar, dejando expuesta la circulación coroidea. Todos estos hallazgos se producen en forma secuencial desde etapas tempranas de la enfermedad, con algunas variaciones de acuerdo al tipo de retinitis pigmentosa. Cambios adicionales pueden ser la presencia de exudación y hemorragias

asociados a una vasculopatía periférica, similar a la de la enfermedad de Coats, presencia de telangiectasias a nivel de la papila óptica (retinitis pigmentosa tipo cono-bastones), excresencias o cuerpos hialinos a nivel del disco óptico, aveces llamados hamartomas astrociticos o drusas (5, 7, 16, 26).

C.5- Hallazgos vítreos:

Al nivel de cuerpo vítreo, sobresale la presencia de un fino espolvoreado uniformemente distribuido, desprendimiento total del vítreo, partículas en bola de nieve, filamentos entrelazados en el espacio retrocortical y condensaciones vítreas en forma de huso.

C.6- Hallazgos del segmento anterior:

Catarata supcapsular posterior bilateral en la gran mayoría de los casos, llegando a constituir un hallazgo frecuente del segmento anterior. Su evolución varia con la edad y el tipo de retinitis pigmentosa. El glaucoma crónico de ángulo abierto es otro de los hallazgos reportados en retinitis pigmentosa, pero ocasionalmente su diagnóstico se dificulta por los cambios al nivel del nervio óptico y las alteraciones del campo visual producidas por la enfermedad en si misma.

C.7- Refracción:

La literatura reporta la asociación de miopía y astigmatismo, especialmente en casos de retinitis pigmentosa ligada al sexo, de amaurosis congénita de Leber y una forma de retinitis pigmentosa autosómica recesiva. Otras retinitis pigmentosa congénitas están asociadas a hipermetropía.

C.8- Hallazgos sistémicos:

La pérdida de la audición y la retinitis pigmentosa, acompañan diversos cuadros con alteraciones sistémicas. También se sabe que algunos pacientes con retinitis pigmentosa tienden a padecer enfermedad tiroidea. Se conocen en la literatura diversos casos de alteraciones metabólicas asociadas a degeneración de conos y bastones. En general, no es infrecuente encontrar la retinitis pigmentosa, más como un signo que como una enfermedad, ya que en una gran proporción de casos es parte de alguna enfermedad sistémica mayor, de origen genético o no (27, 28, 29).

D.- CLASIFICACION DE RETINITIS PIGMENTOSA

La retinitis pigmentosa puede ser clasificada teniendo en cuenta los siguientes factores a saber:

1. *Edad de aparición*
2. *Comportamiento electroretinográfico*
3. *Tipo de compromiso retiniano*
4. *Comportamiento hereditario*

A continuación haremos una muy breve descripción de las características clínicas de cada cuadro de acuerdo al tipo de clasificación (2,9,10,13,22).

D.1- Retinitis pigmentosa, según la edad de aparición:

**. Amaurosis congénita Leber:*

Descrita en 1869 por Theodor, comprende un grupo de entidades que producen ceguera desde muy temprana edad (antes del primer año), nistagmo, reflejos pupilares pobres o ausentes, fondo de ojo de apariencia normal o cambios degenerativos tapeto retiniano y un patrón de herencia autosómico recesivo. Todo esto, corresponde a la descripción original por Leber. Existe una profunda depresión del ERG y de acuerdo a la forma genética de presentación, puede encontrarse otras alteraciones como son: el queratocono, coloboma macular, alteraciones renales, sordera, retardo mental, estados convulsivos y otros. La amaurosis congénita de Leber puede acompañar a diversos cuadros sistémicos constituyendo una variada gama de síndromes.

**. Retinitis pigmentosa de aparición en la infancia:*

Puede diferenciarse de la congénita, por la ausencia de ceguera, de nistagmo e historia de buena agudeza visual en edad temprana. Algunos casos muestran deterioro progresivo del ERG.

**. Retinitis pigmentosa juvenil:*

Se puede presentar en las tres formas de transmisión hereditaria, con aparición de los síntomas entre la primera y segunda décadas de la vida. El temor a la oscuridad así como comportamiento bizarro en la penumbra, pueden ser los primeros signos. La valoración de campos visuales y de función retiniana muestran el deterioro de los fotoreceptores.

**. Retinitis pigmentosa del adulto y de aparición tardía:*

Ambas, se pueden presentar dentro de los tres patrones de transmisión genética, aunque son frecuentes los casos esporádicos. Tanto en la forma del adulto como en la de aparición tardía, debe descartarse la posibilidad de un proceso de tipo degenerativo (tóxico, lúes, radiación, etc.).

D.2- Según el comportamiento electroretinográfico:

**. Retinitis pigmentosa con patrón bastones-conos:*

En este grupo de pacientes, la porción del electroretinograma mediada por los bastones esta mucho más afectada que aquella mediada por los conos.

El ERG escotópico va a demostrar una Onda B baja en amplitud y el campo visual va a mostrar alteraciones de la periferia, con preservación del campo central. Estos pacientes van a tener ceguera nocturna progresiva demostrable por la prueba de adaptación a la oscuridad (2,14).

**. Retinitis pigmentosa con patrón conos-bastones:*

En este grupo de pacientes, el ERG muestra la porción mediada por conos severamente afectada. Tienen historia de buena visión nocturna o ceguera nocturna de aparición tardía y pérdida progresiva del campo visual. Su agudeza visual central es pobre y presentan alteraciones en la visión de color. Puede existir un término medio de pacientes que muestren un igual compromiso, tanto de la porción mediada por bastones como de la mediada por conos. En la clasificación del paciente juega un papel

importante la prueba de adaptación a la oscuridad y la morfología del campo visual. Pacientes con alteraciones tapeto-retinianas, diferentes a la retinitis pigmentosa, deben ser estudiados para definir su diagnóstico. Algunas mujeres portadoras, especialmente en la herencia ligada al sexo, muchas veces no son identificadas clínicamente, pero presentan alteraciones en las respuestas fotópicas y escotópicas del electroretinograma.

D.3- Según el tipo de compromiso retiniano:

**. Retinitis pigmentosa en sector:*

Se caracteriza por alteraciones pigmentarias localizadas en uno o dos cuadrantes, generalmente simétricos, con alteraciones correspondientes en el campo visual; leve o ningún cambio en el retinograma y el resto del fondo de ojo de aspecto normal. Antes de llegar a este diagnóstico se deben destacar trastornos pigmentarios similares producidos por trauma, desprendimientos de retina, lúes, etc. Se puede presentar en forma autosómica dominante o recesiva, siendo frecuentes los casos esporádicos.

**. Retinitis pigmentosa inversa:*

La mayoría de los casos así descritos, parecen corresponder a la misma categoría de retinitis pigmentosa con patrón conos-bastones. El campo visual demuestra un escotoma pericentral parcial o completo, con marcada reducción en la agudeza visual central y alteración en la visión de color. El ERG puede ser normal en algunos casos o mostrar un compromiso igual para conos y bastones.

**. Retinitis pigmentosa sin pigmento:*

Si los pacientes con RP son examinados en forma temprana, pueden mostrar un fondo de ojo carente de las alteraciones pigmentarias características. Por tal motivo el término de retinitis pigmentosa sin pigmento, no representa un diagnóstico definitivo y es más bien descriptivo.

**. Retinitis punctata albescences:*

Esta caracterizada por un punteado fino, blanco amarillento distribuido en el fondo de ojo y constituye una de las cegueras nocturnas congénita de tipo progresivo; a diferencia del fundus albipunctatus, que es de tipo estacionaria.

Una y otra pueden llegar a confundirse, ya que en el segundo caso, los cambios a veces son tan sutiles que pueden pasar desapercibidos con el correr del tiempo. Sin embargo, existen diferencias en los varios estudios de función retiniana (campos visuales, prueba de adaptación a la oscuridad y electroretinograma).

E. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Hay que tener en cuenta todas aquellas enfermedades inflamatorias retinianas que lleguen a generar un cuadro de pseudoretinitis pigmentosa con un patrón pigmentario parecido (30, 31). Veamos:

-Cabe mencionar como diagnóstico diferencial, la retinopatía por rubéola caracterizada por un fino punteado pigmentario, que generalmente compromete solo el polo posterior. El ERG puede estar levemente afectado o no mostrar alteración alguna.
-En la retinopatía pigmentaria por sífilis congénita o adquirida, el pigmento se agrupa en acúmulos o parches, en relación con cicatrices coreoretinianas y este patrón pigmentario, puede asociarse a queratitis intersticial y reacción vítrea.
-Un patrón pigmentario similar es producido por citomegalovirus, toxoplasmosis y herpes.
-La retinopatía asociada a cáncer, también debe entrar en el diagnóstico diferencial.
-Drogas como latoridazina, clorbromacina y cloroquina han demostrado ser tóxicas a nivel del epitelio pigmentario, causando pigmentaciones características, que en la gran mayoría de los casos desaparecen al suspender el medicamento.
-Debemos mencionar igualmente el trastorno pigmentario que se produce después de un trauma, cuadro caracterizado por áreas de acúmulo de pigmento alternando con áreas depigmentadas, migración del pigmento intraretiniano siguiendo el curso de los vasos y que en este último caso, semejaría a la atrofia paravenosa pigmentada retinocoroidea. Esta atrofia pigmentaria, parecería estar relacionada a un antecedente infeccioso o inflamatorio y ha sido reportada en casos de meningo-encefalitis tuberculosa, sífilis y rubéola.

F.- MANEJO Y TRATAMIENTO.

Universalmente han sido múltiples y variadas las formas de tratamiento que se han intentado en retinitis pigmentosa o en las diversas formas de presentación. Sin embargo, ninguna con resultados positivos científicamente comprobados. Dadas las características de la enfermedad y su curso que inexorablemente llevan a la ceguera a un numeroso grupo de pacientes, la retinitis pigmentosa se ha convertido en un campo de frustración para el oftalmólogo y de esperanza inagotable para el paciente. A este respecto, el paciente con retinitis pigmentosa debe manejarse con el único fin de mejorar sus condiciones de visión y de vida. La corrección de los defectos refractivos por pequeños que sean, pueden ser de gran significado en cuanto al aumento subjetivo de visión de un paciente. El uso de anteojos protectores contra la luz, no ha demostrado ser beneficioso para detener el progreso de la enfermedad.

Por otra parte, aunque no esta totalmente demostrado que la luz tenga efectos nocivos para estos pacientes, de todos modos se les recomienda no mirar la luz del sol en forma directa y más bien, usar gafas de sol común y corrientes. Se ha promovido el uso de filtros solares en el rango de los 550 nm, pero igualmente sin evidencia cient'fica de beneficios y si de efectos psicológicos negativos. Un mejor entendimiento de la enfermedad por parte del paciente, con pleno conocimiento de la progresión de la misma, basado en la toma periódica de campos visuales y de electroretinogramas, puede ser de mucha ayuda para el planeamiento de la vida futura del paciente. Desde el punto de vista familiar, debe procurarse igualmente por un completo conocimiento de la enfermedad, sus caracter'sticas y pronóstico, para que la familia se convierta en un punto de apoyo muy importante para el paciente. Finalmente, en cuanto al manejo

genético del paciente con retinitis pigmentosa, el conocimiento exacto del patrón hereditario, constituye tal vez la parte más importante, pues la consejería genética va a ser el mayor punto de soporte y de prevención de la enfermedad.

II. OTRAS RETINOPATIAS IMPORTANTES:

A. ATROFIA GYRATA:

. Generalidades:

La atrofia Gyrata es una degeneración retiniana y coroidea, que fué inicialmente descrita como una forma atípica de Retinitis Pigmentosa en 1888 por Jacobson y más tarde por Cutler en 1895. Su nombre se debe a Fuchs en 1896 (32,33,34). La enfermedad presenta un patrón hereditario de tipo autosómico recesivo de baja penetrancia (35,36,37).

En 1974 Takki y Simmell demostraron la relación que existe entre la Atrofia Gyrata y la deficiencia de la enzima mitocondrial Ornitin-Amino-Transferasa (36). Los niveles de Ornitina en plasma y orina en la enfermedad, son 10 a 20 veces más elevados que en los pacientes normales debido a la deficiencia enzimática. Esta entidad se caracteriza por el aumento de la ornitina en sangre, LCR, humor acuoso, y por la excreción urinaria aumentada de ornitina, arginina y lisina. La ornitina es un aminoácido no esencial, que se encuentra en las prote'nas y hace parte fundamental del ciclo de la urea. Weleber y colaboradores publicaron el uso de la administración oral de la Vitamina B6 como posible tratamiento. Han sido reportados 6 pacientes que han respondido al tratamiento, ninguno de ellos de extracción finlandesa (38). También se han observado niveles de ornitina, aumentados levemente en sangre y orina, en los portadores de la enfermedad.

**** Clínica:***

Se caracteriza por la presencia de áreas de atrofia coroidea vascular total, que se inician tempranamente, y se localizan en periferia y periferia media. Las lesiones por lo general son circulares y crecen lentamente en forma irregular. La retina adyacente a las áreas de atrofia, usualmente esta hiperpigmentada. A medida que las áreas de atrofia crecen, coalescen y se extienden hacia el polo posterior, resultando eventualmente en una constricción generalizada del campo visual periférico.

**** Diagnóstico y tratamiento:***

En el campo visual, observamos que las áreas de atrofia coroidea, se asocian con escotomas periféricos densos y pérdida del campo visual como ya mencionamos. En el angiograma, se visualizan los grandes vasos coroideos y en ocasiones, se aprecia extravasación leve del colorante en el borde que delimita la lesión. Han sido igualmente

descritos, defectos de transmisión de epitelio pigmentario adyacente, a las áreas de atrofia que corresponden a las futuras zonas a donde se extenderá la lesión. El ERG y el EOG están severamente disminuidos, con excepción de las fases tempranas de la enfermedad y en los pacientes que responden al tratamiento con vitamina B6. En los músculos esqueléticos se observa atrofia y agregados tubulares en las fibras musculares. Kaiser- Kupfer y Kuwabara, encontraron además alteraciones en el cabello, con pérdida de los paquetes de microfibrillas y zonas de alopecia (39). La respuesta a la administración oral de la vitamina B6, ha llevado a la clasificación de dos posibles formas: los que responden y los que no responden al tratamiento. Con respecto a la dosis de Vitamina B6, parece haber acuerdo actual, en que sea de 300 mgs/dia (40). Desde el punto de vista molecular, estas dos formas de la enfermedad, parecen representar mutaciones alelicas del mismo gen. Recientemente el gen de la OAT, fué localizado en el cromosoma 10, por Inana y colaboradores (41).

B. COROIDEREMIA:

. Generalidades:

La coroideremia fue identificada como una entidad distinta a la Retinitis Pigmentosa, por Mauhtner en 1871 (42), quien reportó dos pacientes de sexo masculino, que presentaban ceguera nocturna, cambios pigmentarios en la retina y constricción en los campos visuales. En 1938 Schutzbach (43), luego del estudio de 13 casos en cuatro generaciones, estableció el patrón hereditario como ligado al cromosoma X de tipo recesivo.

**** Clínica:***

Desde la edad preescolar, estas personas presentan nictalopia. Sin embargo, la restricción en el campo visual se hace evidente únicamente en la segunda década de la vida (44).

En el fondo ocular se observa una pérdida generalizada del epitelio pigmentario de la retina y en la región ecuatorial, se aprecian áreas de depósitos pigmentarios granulares sub-retinianos. Después de un tiempo, se observan múltiples áreas de pérdida de pigmento, pero que a diferencia de la Atrofia Gyrata, esta última se inicia centralmente. Los vasos y el disco tiene apariencia casi normal, pues no hay palidez de la cabeza del nervio y los vasos mantienen su tamaño normal.

**** Diagnóstico y tratamiento:***

Al examen fundoscópico se aprecian los cambios descritos. En el curso de la enfermedad, el Campo visual presenta alteraciones muy tempranamente, con múltiples escotomas correspondientes a las áreas depigmentadas del fondo ocular. En fases avanzadas presenta el típico campo tubular de la Retinitis Pigmentosa. Aunque el ERG usualmente es plano, en ocasiones se aprecia algún tipo de respuesta, presentando el patrón de degeneración baston-cono.

No existe tratamiento específico, pero es muy importante el consejo genético familiar que pueda darse en cada caso.

REFERENCIAS

1. Merin S., Auerbach E. (1976): Retinitis pigmentosa. Surv. Ophthalmol 20: 303-346.
2.McKusick V.A. (1990): Retinitis pigmentosa. En: Mendelian inheritance in man. 9th edition. The Johns Hopkins University Press. Baltimore.
3. Ammann F., Klein D., Franceschetti A. (1965): Genetic and epidemiological investigation of pigmentary degeneration of the retina and allied disorders in Switzerland. J.Neurol. Sci 2: 183-196.
4. Boughman J.A., Conneally P.M., Nance W.E.(1980): Population genetic studies of retinitis pigmentosa. Am. J. Hum. Genet. 32: 223-235.
5.Weleber R.G. (1979):Hereditary dystrophies of the choroid and retina. Perspect Ophthalmol 3: 37-43.
6. Bird A.C. (1975): X-linked retinitis pigmentosa. Br. J. Ophthalmol 59: 177-199.
7. Boughman J.A., Fishman G.A. (1983): A genetic analysis of retinitis pigmentosa. Br.J.Ophthalmol. 67: 449-454.
8.Pagon R.A. (1988):Retinitis Pigmentosa- Major review. Surv. Ophthalmol 33(3): 137-177.
9.Heckenlively J.R. (1988): Retinitis Pigmentosa. Philadelphia, J. B. Lippincott company.
10.Newsome D.A. (1988):Retinitis pigmentosa, Usher syndrome and other pigmentary retinopathies. En: Newsome DA. (ed): Retinal Dystrophies and Degenerations. New York, Raven Press.pp 75-90.
11.Pearce W.G.(1978): Editorial: Genetics in Ophthalmology. Can J. Ophthalmol 13: 135-137.
12.Jay M. (1982): On the heredity of retinitis pigmentosa. Br.J. Ophthalmol 66: 405-416.
13.Hu D. (1982): Genetic aspects of retinitis pigmentosa in China Am. J. Med. Genet. 12: 51-56.
14.Lyness A.L., Ernst W., Quinlan M.P., Glover G.M., Arden G.B., Carter R.M., Bird A.C., Parker J.A. (1985): A clinical, psychophysical and electroretinographic survey of patients with autosomal dominant retinitis pigmentosa. Br. J.Ophthalmol 69: 326-339.
15.Berson E.L., Simonoff E.A. (1979): Dominant retinitis pigmentosa with reduced penetrance. Further studies of the electroretinogram. Arch Ophthalmol 97: 1286-1291.
16.Jacobson S.G., Voigt W.J., Parel J.M.(1986): Automated light- and dark-adapted perimetry for evaluating retinitis pigmentosa Ophthalmol 93 (12): 1604-1611.
17.Marmor, et al (1983): Retinitis pigmentosa: A symposium on terminology and methods of examination. Ophthalmology 90 (2): 126-131.
18.Berson E.L., Sandberg M.A., Rosner B., et al.(1985): Natural course of retinitis pigmentosa over a three-year interval. Am. J. Ophthalmol 99: 240-251.
19.Fishman G.A. (1978): Retinitis pigmentosa: Visual loss. Arch Ophthalmol 96: 1185-1188.
20.Editorial (1975): Retinitis Pigmentosa. Br. J. Ophthalmol. 59: 175.

21.Boughman J.A. (1982): Genetic analysis of heterogeneity and variation in retinitis pigmentosa. En: Cotlier E., Maumenee I.H., Berman E.R.(eds): Genetic Eye Diseases: Retinitis pigmentosa and other inherited disorders. New York: Alan R Liss, Birth Defects Orig Art Ser 18 (6): 151-160.
22.Folk J.C., Burton T.C. (1982): Bilateral phakic retinal detachment. Ophthalmology. 89: 815-820.
23.Friedman B. (1939): Familial retinal degeneration leading to detachment and cataract formation. Arch. Ophthalmol. 22: 271-273.
24.Inglehearn C.F., Jay M., Lester D.H., Bashir R., Tay B., Bird A.C., Wright A.F.,et al. (1990): No evidence for linkage between late onset autosomal dominant retinitis pigmentosa and chromosome 3 locus D3S47: Evidence for genetic heterogeneity. Genomics 6: 168-173.
25.Massof R.W., Finkelstein D. (1981): Two forms of autosomal dominant retinitis pigmentosa. Doc Ophthal 51: 289-346.
26.Fishman G.A., Alexander K.R., Anderson R.J. (1985): Autosomal dominant retinitis pigmentosa. A method of classification. Arch Ophthalmol 103: 366-374.
27.Boughman J.A., Fishman G.A. (1983): A genetic analysis of retinitis pigmentosa. Br. J. Ophthalmol 67: 449-454.
28.Heck A.F. (1963): Presumptive X-linked intermediate transmission of retinal degenerations: Variations and coincidental occurrence with ataxia in a large family. Arch Ophthalmol 70: 143-149.
29.Fishman G.A., Weinberg A.B., McMahon T.T. (1986): X-linked recessive retinitis pigmentosa: Clinical characteristics of carriers. Arch Ophthalmol 104:1329-1335.
30.Kanski JL., (1992): Oftalmologia Clinica. Segunda edicion. Ediciones Doyma, Barcelona, España.
31.Gorlin RJ., Cohen MM., Levin LS (1990): Syndromes of the head and neck. Third Edition. Oxford University Press, Oxford, New York.
32-Maumenee I.H. (1979): Vitreoretinal degeneration as a sign of generalized connective tissue diseases. Am. J. Ophthalmol. 88: 432-449.
33-Schepens C.L. (1983): Retinal Detachment and Allied Diseases. W.B. Saunders. Philadelphia.
34-Stickler G.B., Belau P.G., Farrel F.J., Jones J.D., et al. (1965): Hereditary progressive arthro-ophthalmopathy. Mayo Clin. Proc. 40: 433-455.
35-Deutman A.F. (1983): Dystrophie des Glaskorpers und der Netzhaut von Patienten mit Wolfsrachen. Augenheilkunde in Klinik und Praxis. Band 3. Teil I. Georg Thieme Verlag Stuttgart. New York. p 5-64.
36-Edmund J. (1961): Familial retinal detachment. Acta Ophthal. (Kbh) 39.
37-Turner G. (1974): The Stickler Syndrome in a family with the Pierre-Robin syndrome and severe myopia. Aust. Paediatr. J. 40: 103-108.
38-Blair N.P., Albert D.M., Lieberfarb R.M., Hirose T. (1979): Hereditary progressive arthro-ophthalmopathy of Stickler. Am. J. Ophthalmol. 88: 876-878.
39-Herrmann J., France T.D., Spranger J.W., et al. (1975): The Stickler syndrome (hereditary arthroophthalmopathy) Birth Defects 11(2): 76-103.

40-Stickler G.B., Pugh D.G. (1967): Hereditary progressive arthroophthalmopathy. II. Additional observations on vertebral abnormalities, a hearing defect, and a report of a similar case. Mayo Clin.Proc. 42: 495-500.
41-Opitz J.M., France T., Herrmann J., et al. (1972): The Stickler syndrome. N. Engl. J. Med. 286: 546-547.
42-Robertson J.E., Meyer S.M. (1989): Hereditary vitreoretinal degenerations. En: Ryan S.J., ed:Retina. Mosby. vol I pp 475.
43-Hirose T., Wolf E., Schepens C.L. (1980): Retinal function and degeneration. Ann. Ophthalmol. 12: 1135-1146.
44-Tasman W., Shields J.A. (1980): Disorders of the peripheral fundus. Harper & Row. Hagerstown, MD.

CAPITULO No. 15

ASPECTOS GENETICOS DE LA RETINITIS PIGMENTOSA

MartaLucia Tamayo F., MD,MSc
Gustavo Alvira Escobar, MD

I. INTRODUCCION

Diversos autores coinciden en afirmar que, el término retinitis pigmentosa (RP) no debe ser empleado en casos en los que se considere un factor causal no hereditario, e insisten en llamar dichos casos como "pseudo-RP" o RP secundaria. Por lo tanto, el término retinitis pigmentosa esta restringido a los casos exclusivamente hereditarios, mientras que los otros deberían ser descritos más apropiadamente como "degeneraciones retinianas".

De acuerdo a la clasificación genética, la enfermedad puede presentarse en forma de caso aislado en una familia sin historia patológica alguna, así como en forma de casos múltiples en la misma familia y un patrón de transmisión hereditaria específico, como por ejemplo herencia autosómica dominante o recesiva, o la forma recesiva ligada al sexo. Las características de estos mecanismos de herencia ya han sido descritas en el capítulo correspondiente, por lo que aquí no entraremos en más detalle al respecto. Utilizaremos una gran clasificación de la RP, basados en la presencia o ausencia de otras alteraciones específicas unidas a la RP. Esto en principio, nos permite hablar de dos grandes grupos, la RP como hallazgo único, y la RP asociada a otras manifestaciones fenotípicas conformadoras de un síndrome específico. Veamos:

II.- RETINITIS PIGMENTOSA NO SINDROMAL

A.- FRECUENCIA Y PREVALENCIA:

La prevalencia de la RP no sindromal es bastante similar en las diferentes poblaciones estudiadas (tabla 15.1). Aunque se conoce poco sobre la frecuencia de RP en indígenas, un interesante dato aportado por Heckenlively y colaboradores, muestra entre los indígenas Navajo de Estados Unidos la frecuencia más alta conocida hasta el momento, 1 en 1878 (9). Por otra parte, Bunker demostró en Maine, que la incidencia de casos nuevos de RP diagnosticados cada año, es de 1 en un millón. El mismo autor enfatiza que hacia los 30 años de edad, el 70% de los casos han sido diagnosticados,

hacia los 40 años el 78%, hacia los 50 el 86%, mientras que el 100% de los casos estarían diagnosticados a los 70 años de edad (1).

Bundley y Crews en Inglaterra, encontraron que la prevalencia de RP para todas las edades era de 1 en 5000 (10). Basicamente la importancia de la RP radica en que es una de las más severas causas de ceguera en el mundo. Las estadísticas presentadas en Inglaterra la muestran causando el 6% de las cegueras, en Canadá es la segunda causa en orden de frecuencia y en Irlanda es el 13% (15,16,17). Los estudios en Colombia, para determinar la frecuencia de RP en la población limitada visual,se han iniciado por el Instituto de Genética Humana de la Universidad Javeriana y la Fundación Oftalmológica Nacional, evaluando población institucionalizada en diferentes regiones del país. Se estudiaron 1.2295 casos y se encontró lo siguiente, relativo a la frecuencia de RP:

RP CASO UNICO.....	6.71%
RP - AR.....	4.63%
RP - AD.....	3.70%
RP - LIG X.....	0.61%
RP SINDROMAL.....	2.10%
TOTAL	17.75%

Es decir, que cerca del 18% de las personas ciegas o con severa visión subnormal, corresponden a un diagnóstico de Retinits Pigmentosa (RP). Ahora bien, dentro de estas personas con diagnóstico confirmado de RP, se buscó la presencia de hipoacusia neurosensorial, para determinar la prevalencia del Sindrome de Usher, encontrándose que solamente en el 4.78% de los casos de RP se confirmó este diagnóstico.

Esto equivaldría a decir que cerca del 5% de los pacientes con RP, tienen un Sindrome de Usher. A primera vista, podría interpretarse como una muy baja frecuencia de esta enfermedad en nuestra población limitada visual colombiana. Es decir, que aparentemente tendríamos una baja frecuencia de Sindrome de Usher tipo II entre nuestros pacientes ciegos y con visión subnormal. Sin embargo, al analizar las características del estudio y el hecho de ser solo resultados preliminares, nos parece prudente hacer énfasis en que no podemos descartar que la frecuencia de Sindrome de Usher sea un poco mayor de la aquí anotada.

Es preciso, ampliar un poco mas la muestra a examinar, evaluar otras regiones del país y buscar mas intensamente la Retinitis Pigmentosa entre personas adultas, con seria limitación visual, para dar conclusiones definitivas. Siempre es prudente señalar que, la búsqueda del Sindrome de Usher tipo II es mas difícil, dado que los pacientes presentan una limitación auditiva leve o moderada y con frecuencia no necesitan centro de rehabilitación especial, incluso, muchos de ellos jamás asisten a alguna escuela

especil y habría que buscarlos entre la población general o en escuelas regulares del país.

Variadas e interesantes revisiones de la genética de la RP han sido presentadas por Pagon, Heckenlively, Newsome, Merin y Weleber (11,13,12,4,14). Aunque todos los autores coinciden en afirmar que existe aún alguna confusión en lo referente a la definición de la enfermedad, en los simposios internacionales sobre terminología y métodos de examen en RP, se ha acordado que RP es un término que debe ser utilizado exclusivamente para referirse a las alteraciones hereditarias, en las que hay una pérdida progresiva funcional de los fotoreceptores y del epitelio pigmentario de la retina (18).

B.- CLASIFICACION DESDE EL PUNTO DE VISTA GENETICO:

Basicamente la RP puede ser SIMPLE (un solo individuo afectado en la familia), AISLADA (no tener otros hallazgos patológicos), SINDROMAL (multisistémica o asociada a otras alteraciones), o ser MULTIPLE (cuando existen varias personas afectadas). Aquí es donde debe tenerse en cuenta los diferentes mecanismos de herencia que ya se han descrito, razón por la que todo paciente diagnosticado de RP debe recibir asesoría genética, incluso aún si la historia familiar es negativa, ya que la condición hereditaria de la enfermedad de todos modos debe ser explicada. Por lo general en los casos de RP no sindromal, la historia familiar resulta indispensable para la definición de la herencia implicada.

En la tabla 15-2, se muestran las diferentes frecuencias de los subtipos genéticos de RP, puede observarse que los casos aislados o simples son los más frecuentes. Estos, casi siempre carecen de antecedente alguno, lo que dificulta su clasificación dentro de alguna herencia específica. Es llamativa la alta frecuencia de casos autosómicos recesivos, seguido de los autosómicos dominantes, con una menor frecuencia de los ligados a X. Así pues, la variación entre los diferentes paises es tal, que en el caso de RP dominante autosómica, su frecuencia va desde un 9% en Suiza hasta un 39% en Inglaterra; la autosómica recesiva es el 90% en Suiza y solo el 15% en Inglaterra; mientras que a la ligada a X le corresponde el 1% en Suiza, pero el 15% en Inglaterra (5).

Ciertamente cualquier intento de categorizar la RP en los diferentes subtipos genéticos es difícil y a nuestro modo de ver, resulta más complicado su análisis, debido precisamente al diferente enfoque que cada autor le ha dado a su estudio. No es lo mismo la distribución de frecuencias por probandos o familias, que la proporción obtenida mirando el número total de individuos afectados. Tampoco es igual la proporción entre los casos simples y los casos múltiples, ni la comparación global sin clasificación por edades. Así pues, probablemente éste diferente enfoque utilizado por cada investigador, es lo que explica las diferencias observadas en los estudios presentados, haciéndose aún más difícil correlacionar los datos estadísticos.

Por otra parte, algunos estudios como el de Boughman y colaboradores (2), se han basado simplemente en cuestionarios, por lo que resulta difícil aceptar estas frecuencias, dadas las limitaciones obvias de obtener información a través de este medio. Más aún, resulta alarmante que autores como Bundey y Crews, al cuestionar la validez de ese método, demuestren que cerca del 18% de los pacientes en su estudio ten'an un diagnóstico previo incorrecto (10). Esta aseveración nos lleva inmediatamente al punto inicial que los genetistas siempre hemos planteado: La base de todo estudio genético en oftalmología, siempre está en la correcta definición clínica-diagnóstica del paciente y de sus familiares más cercanos.

Siendo la RP un enfermedad tan genéticamente heterogénea, la exacta clasificación de cada individuo afectado es sumamente importante. Los casos aislados y simples (a veces incorrectamente llamados esporádicos), pudieran corresponder a una variedad de posibilidades; tener por ejemplo una etiología multifactorial, ser fenocopias de alguna enfermedad adquirida, ser casos autosómicos recesivos, ser mutaciones nuevas de algún gen de herencia autosómica dominante, o inclusive, tratarse de un gen dominante de muy baja penetrancia, heredado de alguno de los padres que no tuvo manifestación clínica evidente. Frecuentemente se ha postulado que la penetrancia de algunos genes para RP autosómica dominante es menor del 100% e incluso, algunos autores sostienen que podría ser solamente del 40%, calculándose que el 75% de los casos denominados "aislados o simples" pudieran ser debidos a un gen que tuvo mínima expresión en alguno de los padres y solo se manifestó clínicamente en la siguiente generación (8). Esta hipótesis se hace cada vez más atractiva, máxime cuando las recientes correlaciones entre el estudio molecular, la fundoscopia y los exámenes de electrofisiología, parecen demostrar que algunos individuos, aún teniendo el gen de una variedad de RP autosómica dominante, no necesariamente manifiestan anormalidad clínica y la alteración se detecta solamente mediante la cuantificación de conos y bastones (utilizando el analizador de campo visual Humphrey o perímetro automatizado modificado), la medición del tiempo de adaptación a la oscuridad y la aplicación de otras pruebas funcionales más sofisticadas. (Comunicación del Dr. Samuel Jacobson, Ex-director del RP Center, Bascom Palmer Eye Institute, Miami).

Aunque estas observaciones se encuentran aún en estudio, su confirmación podría explicar entonces muchos casos en los que clínicamente no es posible definir una herencia específica y podrían apoyar la hipótesis de otros autores, quienes han postulado que la RP autosómica dominante de penetrancia reducida, sea clasificada como un subtipo genético diferente (31). Por otra parte, la utilidad de estas técnicas modificadas para examen del campo visual, incluyendo la medición cuantitativa y cualitativa de conos y bastones, ha sido ampliamente demostrada y ha probado aportar importante información para el esclarecimiento de la fisiopatología del daño retiniano (21,22,23,24). En muy poco tiempo, estos métodos de análisis combinados con los estudios de ligamiento génico, darán luz sobre el comportamiento de algunos de los genes causantes de Retinitis Pigmentosa (RP).

B.1- R.P. Autosómica Dominante (RP-AD):

Aunque esta variedad de RP parecía ser muy poco severa y de progreso muy lento, hoy en día se sabe que existe un variado rango de presentación entre los diferentes subtipos dominantes, el cual fluctúa desde un severo compromiso retiniano de inicio temprano, hasta un daño limitado y lentamente progresivo de inicio tardío, variaciones que inclusive, se han observado dentro de una misma familia (24,25). Este fenómeno de variabilidad intrafamiliar posiblemente sea debido a la baja penetrancia del gen, o a su expresión variable. Por otra parte, la heterogeneidad genética, o presencia de varios tipos genéticos debido a mutaciones en diferentes loci, ha sido demostrada con la reciente localización cromosómica de más de un gen causante de RP-AD y con la comprobación de no ligamiento de un tipo de RP-AD de inicio tardío al marcador C17 (D3S47) del cromosoma 3, sugiriendo entonces que se trata de otro tipo de la enfermedad (26,27). [Ver también capítulo de genética molecular].

Así pues, dentro de la RP-AD se han postulado varias clasificaciones clínicas. Una de las primeras fué propuesta por Massof y Finkelstein en 1981, seguido por Lyness y Fishman en 1985 (28,29,30). La clasificación presentada por Fishman y colaboradores parece ser la más consistente y más universalmente aceptada. En ella se postulan los siguientes tipos de RP-AD:

TIPO I: Retinopatía pigmentaria severa difusa, reducción concéntrica del campo visual, con ausencia de respuestas de conos y bastones al ERG. (Corresponde al tipo 1 de Massof y al patrón D de Lyness).
TIPO II: Cambios pigmentarios regionales especialmente en la retina inferior, con su correspondiente defecto del campo visual. Al ERG: respuestas anormales pero no extinguidas de los conos, con elevación del umbral absoluto de los bastones. (Similar al tipo 2 de Massof y al patrón R de Lyness).
TIPO III: Cambios fundoscópicos sectoriales con alteración al campo visual. Al ERG se observa un tiempo de respuesta implícito normal en los conos y obtención de respuestas en los bastones.
TIPO IV: Defectos pigmentarios fúndicos de conformación en anillo o en herradura, su correspondiente escotoma parcial o completo en el campo visual, con una relativamente bien conservada respuesta de conos y bastones al ERG.

Heckenlively por su parte, plantea que existen cinco formas de RP- AD, las cuales incluyen:

a)Degeneración bastones y conos - AD.
b)Degeneración conos y bastones - AD.
c)RP sectorial.
d)RP congénita.
e)Retinitis punctata albescens.

En general, en las formas dominantes se presenta una muy lenta progresión en la pérdida de la agudeza visual, con unos promedios de 20/30 según lo reportado por Fishman; estos contrastan grandemente con los promedios observados en otras clases hereditarias de RP (12,35). En Colombia ya se esta desarrollando el programa de estudios genéticos en RP, el cual hasta el momento ha arrojado resultados preliminares que no nos permiten formular conclusiones específicas, pero parecerían demostrar una interesante frecuencia de RP-AD, algunos casos con arboles genealógicos como el de la figura No. 15-1.

B.2- R.P. Autosómica Recesiva (RP-AR):

Como ya fué mencionado, la RP aislada se hereda más frecuentemente en forma autosómica recesiva. Esta variedad de inicio usualmente en la adolescencia, se caracteriza por una temprana deficiencia en la capacidad de adaptación a la oscuridad y una progresión en la pérdida de la visión y en el daño retiniano, mucho más rápida que la observada comúnmente en la forma dominante. Aunque ésta es la presentación clínica más frecuentemente observada, se ha postulado la existencia de más de un tipo genético de RP autosómica recesiva (RP-AR) y el número de mutaciones causantes estaría entre 11 y 41 (2,11,32). Por otra parte, varios autores han demostrado que el 13 a 18% de los pacientes con cualquier tipo de RP, presentan otros hallazgos asociados conformando algún síndrome genético y en muchos de los estudios presentados, la alta frecuencia de RP-AR estaría dada a expensas de RP sindromal (11,33,34). De acuerdo con Heckenlively, existen varias formas de RP-AR, clasificadas así por el autor:

a)Degeneración baston-cono AR,
b)Degeneración cono-baston AR,
c)Retinitis punctata Albescens,
d)RP con preservación del epitelio pigmentario para-arteriolar,
e) Enfermedad de Goldman-Fravre y
f)Tres formas más de RP congénita.

B.3- R.P. Recesiva Ligada a X:

La forma ligada a X, es ciertamente la menos frecuente de las formas de retinitis pigmentosa, pero por regla general, la más severa en su manifestación clínica. Es llamada también degeneración coroidoretinal. Los varones afectados suelen presentar un patrón típico de espículas de hueso al fondo de ojo, acúmulos de pigmento y progresión de la atrofia coroidal que los lleva rápidamente a la ceguera completa. Bird, en el análisis que realizó de 23 familias, encontró severa pérdida visual en casi todos los varones, importante ceguera nocturna desde edades muy tempranas y estrechamiento del campo visual de inicio en la segunda década (7,32). Heckenlively por su parte, presenta un detallado resumen de los cambios pigmentarios propios del hemicigoto (varón), enfatizando que el hallazgo temprano típico del niño afectado, es el aumento de granulación o pigmentación en la región anterior ecuatorial del epitelio pigmentario, con una apariencia fundoscópica blanda, ocasional atenuación vascular y

atrofia óptica temporal. Muy comúnmente se presenta ceguera nocturna, estrechamiento temprano del campo visual con o sin escotomas y un patrón de cono-baston o baston-cono al ERG.

Según el mismo autor, en la segunda década los cambios pigmentarios en el área ecuatorial son más llamativos, con o sin atrofia en el polo posterior, los cuales serían más marcados si el paciente presenta miopía. Por esta época el estrechamiento vascular es más notorio, se inician las molestias con la luz solar y aunque aún no hay evidencia de cataratas, ya pueden encontrarse algunas células en v'treo. En la tercera década la pérdida visual es sumamente marcada, hay mayor constricción del campo visual, más depósitos de pigmento y cataratas, mientras que en la cuarta década de la vida, las lesiones son avanzadas con severa atrofia del epitelio pigmentario y ocasionalmente atrofia coroidal, nistagmus y oscilopsia (12).

Contrariamente, Heck en 1963 reportó una familia con variable grado de degeneración retiniana, en donde los varones afectados presentaban desde patrones pigmentados clásicos, otros no pigmentados, hasta lesiones exclusivamente maculares; mientras que algunas mujeres portadoras manifestaban el espectro completo de la enfermedad (36). Este hallazgo es discutible, si se tiene en cuenta que esta familia presentaba otras manifestaciones neurológicas que hacen sospechar alguna otra patología sindromal de otro tipo y probablemente la RP no fuera su único diagnóstico. En la mayoría de las mujeres portadoras del gen se ha encontrado repetidamente manifestación fenotípica, que va desde alteraciones pigmentarias severas hasta mínimas anormalidades al ERG. Por este motivo, ante un caso aislado de RP en un varón, es absolutamente indispensable la evaluación fundoscópica y electrofisiológica de las hermanas y hermanos, de la madre, la abuela y las hijas, a fin de definir la herencia en esa familia. Las manifestaciones clínicas de las mujeres heterocigotas, son variadas y algunos autores reportan un reflejo retiniano anormal, atrofia irregular del epitelio pigmentario y hasta acúmulo de pigmento en algunos casos (7,10,25).

En la portadora con mínima manifestación, se aprecia alguna irregularidad en la pigmentación retiniana en áreas muy localizadas, con o sin migración de pigmento. Por el contrario, en la portadora más severamente afectada, las alteraciones semejan una RP sectorial y a edades avanzadas es posible encontrar profunda atrofia coroidal.

De otra parte, aunque por regla general las portadoras presentan lesiones simétricas, en algunos casos se ha reportado alteración unilateral y hasta ha sido posible demostrar asimetría en las respuestas al ERG, por lo que se propone que en toda evaluación de portadoras, se realice no solo fundoscopia y ERG, sino que estos exámenes se practiquen invariablemente en ambos ojos (7,37).

TABLA No. 15-1

PREVALENCIA DE RP NO SINDROMAL

PAIS	FRECUENCIA	AUTOR	AÑO
USA (Maine)	1/5193	Bunker et al	1984
USA	1/3700	Boughman J.	1980
Suiza	1/7000	Ammann et al	1965
China	1/4016	Hu D.N.	1982
Israel	1/4500	Merin-Auerbach	1976
Noruega	1/4440	Grondahl	1987
Inglaterra	1/4869	Bundey-Crews	1984

TABLA No. 15-2

DISTRIBUCION DE RP ENTRE LAS DIFERENTES CATEGORIAS HEREDITARIAS

PAIS	AÑO	A.DOM. %	A.REC. %	LIG. X %	AISLADA %	AUTOR	TOTAL
USA	1980	10	69	06	15	Boughman	670
USA	1981	22	16	09	50	Boughman	300
USA	1984	19	65	08	08	Bunker	085
INGLA-TERRA	1984	22		23	14	41 Bundey-Crews	138
USA	1987	17		31	10	42 Heckenlively	609
INGLA-TERRA	1982	24		16	18	42 Jay M.	426
CHINA	1982	11		33	08	48 Hu D.	151

III. RETINITIS PIGMENTOSA SINDROMAL

Este tipo de RP se refiere a aquellas que asocian manifestaciones sistémicas y conforman algún sindrome genético específico. Aunque en estos síndromes por lo general al defecto retiniano se le llama retinitis pigmentosa, en realidad no todos representan una verdadera RP y algunos deberían más bien ser llamados "distrofias

retinianas". Una conclusión práctica e importante, es que todo individuo diagnosticado de RP, debe ser completamente evaluado para determinar si se trata de una RP aislada o una RP sindromal. Más aún, es definitivo que el oftalmólogo defina si en verdad se trata de una RP o una distrofia retiniana de otra clase, para que el genetista pueda proceder al análisis familiar y dar una correcta asesoría genética en cada caso.

En las siguientes tablas (15-3, 15-4, 15-5), esquemáticamente resumiremos los hallazgos característicos de cada uno de los síndromes. Una más detallada descripción de algunos de ellos, se presenta en otros capítulos.

TABLA 15-3

SINDROMES AUTOSOMICO DOMINANTES QUE PRESENTAN RP U OTRAS DISTROFIAS RETINIANAS

NOMBRE y CARACTERISTICAS CLINICAS

ALPORT. S'ndrome de:
Esferofaquia, cataratas, miopía, sordera, nefritis hemorrágica, hematuria, desprendimiento retiniano mínimo en mujeres pero más severo en varones.

ALAGILE. S'ndrome de:
(Displasia Arteriohepatica)
Síndrome de colestasis intrahepática, embriotoxón, cataratas, miopía, cardiopatía congénita, anormalidades oseas y degeneración retiniana.

CHARCOT-MARIE-TOOTH.
(Atrofia neuromuscular progresiva):
Disminución de la agudeza visual, nistagmus, atrofia óptica, retinopatía pigmentaria, degeneración de las astas laterales de la médula espinal, atrofia muscular periférica.

DEGENERACION RETINIANA OLIVOPONTOCEREBELAR:
Degeneración retiniana periférica o macular, ataxia cerebelar, posible oftalmoplegia externa, compromiso neurológico con progresión hacia la cuadriplegia y retardo mental.

DISPLASIA ESPONDILO-EPIFISIARIA:
Leve sordera, enanismo, paladar hendido, miopía congénita, degeneración retiniana, cataratas y glaucoma.

DISPLASIA OCULO-DENTO-DIGITAL
(Sindrome de Weyers):
Microftalmos, microcornea, glaucoma congénito, opacidad corneal, ala nasal hipoplásica, nariz delgada, colobomas, hipoplasia del esmalte dentario, sindactilia.

DISTROFIA MIOTONICA
(Enfermedad de Steinert):
Desgaste muscular, ptosis parpebral, catarata subcapsular en árbol de navidad, miotonia, hipogonadismo e hipogenitalismo, cambios retinianos y maculares, atrofia testicular.

FLYNN-AIRD. Sindrome de:
Retinopatía atípica, cataratas, miopía, sordera neurosensorial, ataxia, demencia, epilepsia, atrofia cutánea, quistes oseos, neuropatía periférica.

KEARSNS-SAYRE. Sindrome de:
Miopatía mitocondrial, oftalmoplejia externa progresiva, ptosis parpebral, degeneración pigmentaria de la retina, bloqueo cardíaco de grado y severidad variable.

PAGET. Enfermedad de:
Ocasionalmente estrías angioides, solo un caso descrito de retinopatía pigmentaria.

PIERRE MARIE. Sindrome de:
Degeneración cono-baston, hemianopsia bitemporal, alteraciones del cabello, acromegalia, alteraciones del disco óptico.

PSEUDOXANTOMA ELASTICUM
(Sindrome de Gronblad-Strandberg):
Lesiones hiperqueratosicas en la piel del cuello, cambios pigmentarios: estrías angioides.

STICKLER. Sindrome de
(Artro-oftalmopatía hereditaria):
Miopía progresiva, degeneración y desprendimiento retiniano, glaucoma secundario, sordera, paladar hendido, artritis, anormalidades articulares, anomalía de Pierre-Robin.

VITREO-RETINO-COROIDOPATIA AUTOSOMICA DOMINANTE:
Degeneración pigmentaria de la retina, oclusión arteriolar, edema macular quístico, condensaciones vítreas, cataratas, neovascularización.

WAARDENBURG. Sindrome de:
Hipertelorismo, base nasal amplia, sordera coclear, poliosis, heterocromía del iris, alteraciones del epitelio pigmentario de la retina, blefarofimosis, distopia cantorum en algunos casos.

WAGNER. Distrofia vitreoretinal de:
Adelgazamiento de los vasos retinianos, pigmentación retiniana periférica y a lo largo de los vasos, atrofia óptica y coroidea, degeneración vítrea, desprendimiento retiniano.

TABLA 15-4

SINDROMES AUTOSOMICO RECESIVOS QUE PRESENTAN RP U OTRAS DISTROFIAS RETINIANAS

NOMBRE Y CARACTERISTICAS CLINICAS

ABETA-LIPOPROTEINEMIA
(Enfermedad de Bassen-Kornzweig):
Acantosis, anemia, deficiencia secundaria de vitamina A, degeneración espinocerebelar, abetalipoproteinemia, alteraciones pigmentarias de la retina.

ALPORT. Sindrome de:
Ver descripción tabla anterior.

ALSTROM. Sindrome de:
Sordera, diabetes mellitus, obesidad, cataratas, acantosis nígricans, nefropatía.

BARDET-BIEDL. Sindrome de:
Retinopatía pigmentaria, moderado retardo mental, polidactilia, obesidad, hipogenitalismo, pérdida progresiva de la agudeza visual, ocasionalmente diabetes mellitus.

BATTEN. Enfermedad de
(Idiocia Amaurótica, Lipofuscinosis):
-Forma Haltia-Santavuori: Infantil, de progresión rápida e inclusiones granulares finas.
-Forma Jansky-Bielschowsky: Inicio de 2 a 4 años de edad, deterioro rápido del SNC.
-Forma Spielmeyer-Sjogren: Inicio de 6 a 8 años de edad, deterioro de progresión lenta.

BIETTI. Retinopat'a cristal'nica:
Cristales blanco-amarillos del polo posterior del cristalino, depósitos de pigmento subretinales, degeneración tapetoretinal, áreas de atrofia coriocapilar.

CAROTENEMIA FAMILIAR:
Degeneración retiniana por deficit de vitamina A, anormalidad metabólica del Beta-caroteno.

CEREBRO-HEPATO-RENAL. degeneración
(Sindrome de Zellweger):
Hipotonía muscular, hepatomegalia, anom de mielinización cerebral, nistagmus, cataratas, glaucoma congénito, microftalmos, degeneración retiniana, hipertelorismo, nefropatía, retardo mental.

CHARCOT-MARIE-TOOTH. enfermedad de:
Ver descripción tabla anterior.

CISTINOSIS, TIPO II:
Retinopatía pigmentaria tardía, proteinuria, cristales de cistina en córnea y conjuntiva, degeneración periférica de la retina, poliuria, falla renal progresiva.

COCKAYNE. Sindrome de:
Envejecimiento prematuro, enanismo, sordera, oligofrenia, atrofia óptica, fotofobia, cataratas.

DEGENERACION PALIDAL Y RETINITIS PIGMENTOSA:
Retinopatía pigmentaria progresiva, disartria, rigidez extrapiramidal, destrucción del globo pálido y de la sustancia negra.

DISPLASIA RENAL Y APLASIA RETINIANA:
Ceguera congénita asociada a anormalidades del desarrollo renal.

ENFERMEDAD INFANTIL DE DEPOSITO DE ACIDO FITANICO:
Hipotonía, hipoacusia, neuropatía, elevados niveles de ácido fitánico, retinopatía pigmentaria.

FRIEDREICH. Ataxia de:
Degeneración espinocerebelar, incoordinación motora, sordera neurosensorial, degeneración retiniana, atrofia óptica, nistagmus, ataxia.

HIPEROSTOSIS CORTICALIS DEFORMANS
(Enfermedad juvenil de Paget):
Hiperfosfatasia crónica idiopática, macrocranea, extremidades gruesas, degeneración retiniana: Estrías angioides.

HOMOCISTINURIA:
Miopía, pigmentación y degeneración quística de la retina, subluxación del cristalino, habitus marfanoide, anormalidades cardiovasculares, glaucoma, retardo mental, osteoporosis.

HOOFT. Enfermedad de:
Retinopatía pigmentaria atípica, hipoglicemia, retardo mental, rash cutáneo, pan-hipo-lipidemia, muerte temprana alrededor de los 3 años de edad.

JEUNE. Sindrome de
(Distrofia del tórax asfixiante):
Constricción de la caja toraccica, epifisis cónicas y aplanadas, braquidactilia, anomalía pigmentaria de la retina.

LAURENCE-MOON. Sindrome de:
Retardo mental, paraplejia espástica, hipogenitalismo, degeneración retiniana.

MANOSIDOSIS:
Ver tabla siguiente.

MARINESCO-SJOGREN. Sindrome de:
Catarata congénita, oligofrenia, ataxia cerebelar, degeneración retiniana.

MUCOPOLISACARIDOSIS I
(Sindrome de Hurler):
Opacidad corneal temprana. ptosis, sordera, facies de gárgola, retardo mental, enanismo, anormalidades esqueléticas, hepato-esplenomegalia, atrofia óptica.

TABLA No. 15-5

SINDROMES RECESIVOS LIGADOS A X QUE PRESENTAN RP U OTRAS DEGENERACIONES RETINIANAS

NOMBRE Y CARACTERISTICAS CLINICAS

ALPORT. S'ndrome de:
Ver descripción tablas anteriores.

BIETTI. Retinopat'a cristal'nica de:
Ver descripción tablas anteriores.

CHARCOT-MARIE-TOOTH. Enfermedad de:
Ver descripción tablas anteriores.

INCONTINENTIA PIGMENTI.
(Síndrome de Block-Sulzberger):
Atrofia óptica, cataratas, nistagmus, estrabismo, aspecto moteado del fondo de ojo, pigmentación conjuntival, anomalías dentarias, alopecia, lineas de pigmentación cutánea.

MANOSIDOSIS:
Ver descripción tablas anteriores.

MUCOPOLISACARIDOSIS II
(Enfermedad de Hurler):
Moderada o mínima opacidad corneal, facies moderadamente brusca, retardo mental, estrechamiento arteriolar de la retina.

PELIZAEUS-MERZBACHER. Enfermedad de:
Leucodistrofia progresiva infantil, ataxia cerebelar, espasticidad, retardo mental, signos extrapiramidales, retinopatía pigmentaria con ausencia de reflejo foveal.

FIGURA 15. 1 - Arbol Genealógico RP-AD. (Dr. Alvaro Rodriguez G.)

REFERENCIAS

1. Bunker C.H., Berson E.L., Bromley W.C., et al. (1984): Prevalence pf retinitis pigmentosa in Maine. Am. J. Ophthalmol 97: 357-365.

2. Boughman J.A., Conneally P.M., Nance W.E.(1980): Population genetic studies of retinitis pigmentosa. Am. J. Hum. Genet. 32: 223-235.
3. Ammann F., Klein D., Franceschetti A. (1965): Genetic and epidemiological investigation of pigmentary degeneration of the retina and allied disorders in Switzerland. J.Neurol. Sci 2: 183-196.
4. Merin S., Auerbach E. (1976): Retinitis pigmentosa. Surv. Ophthalmol 20: 303-346.
5. Macrae W.G. (1982): Retinitis pigmentosa in Ontario- a survey. Birth Defects Orig. Art. Ser. 18(6): 175-185.
6. Grondahl J. (1987): Estimation of prognosis and prevalence of retinitis pigmentosa and Usher syndrome in Norway. Clin. Genet. 31: 255-264.
7. Bird A.C. (1975): X-linked retinitis pigmentosa. Br. J. Ophthalmol 59: 177-199.
8. Boughman J.A., Fishman G.A. (1983): A genetic analysis of retinitis pigmentosa. Br.J.Ophthalmol. 67: 449-454.
9. Heckenlively J.R., Friederich R., Farson C., Pabalis G.(1981): Retinitis pigmentosa in the navajo. Metab. Pediatr. Ophthalmol 5: 201-206.
10.Bundey S., Crews S.J.(1984): A study of retinitis pigmentosa in the city of Birmingham. I. Prevalence. J. Med. Genet 21: 417-420.
11.Pagon R.A. (1988):Retinitis Pigmentosa- Major review. Surv. Ophthalmol 33(3): 137-177.
12.Heckenlively J.R. (1988): Retinitis Pigmentosa. Philadelphia, J. B. Lippincott company.
13.Newsome D.A. (1988):Retinitis pigmentosa, Usher syndrome and other pigmentary retinopathies. En: Newsome DA. (ed): Retinal Dystrophies and Degenerations. New York, Raven Press.pp 75-90.
14.Weleber R.G. (1979):Hereditary dystrophies of the choroid and retina. Perspect Ophthalmol 3: 37-43.
15.Editorial (1975): Retinitis Pigmentosa. Br. J. Ophthalmol. 59: 175.
16.Pearce W.G.(1978): Editorial: Genetics in Ophthalmology. Can. J. Ophthalmol 13: 135-137.
17.Bryars J.H., Archer D.B.(1977): Aetiology survey of visually handicapped children in Northern Ireland. Trans. Ophthalmol. Soc. UK 97: 26-29.
18.Marmor, et al (1983): Retinitis pigmentosa: A symposium on terminology and methods of examination. Ophthalmology 90 (2): 126-131.
19.Jay M. (1982): On the heredity of retinitis pigmentosa. Br.J. Ophthalmol 66: 405-416.
20.Hu D. (1982): Genetic aspects of retinitis pigmentosa in China Am. J. Med. Genet. 12: 51-56.
21.Jacobson S.G., Voigt W.J., Parel J.M.(1986): Automated light-and dark-adapted perimetry for evaluating retinitis pigmentosa. Ophthalmol 93 (12): 1604-1611.
22.Borruat F.X., Jacobson S.G.(1989): Advanced retinitis Pigmentosa: Quantifying visual function. En: Inherited and environmentally induced retinal degenerations. Alan R. Liss, Inc. pp 3-17.
23.Apathy P.P., Jacobson S.G., Nghien-Phu L., et al.(1987): Computeraided analysis in automated dark-adapted static perimetry. En: Seventh International Visual Field Symposium. Greve E.L.,Heijl A.,ed. Dordrecht: Martinus Nijhoff/ DR W Junk, Piblisher. pp 277-284.

24.Boughman J.A. (1982): Genetic analysis of heterogeneity and variation in retinitis pigmentosa. En: Cotlier E., Maumenee I.H., Berman E.R.(eds): Genetic Eye Diseases: Retinitis pigmentosa and other inherited disorders. New York: Alan R Liss, Birth Defects Orig Art Ser 18 (6): 151-160.
25.Berson E.L., Sandberg M.A., Rosner B., et al.(1985): Natural course of retinitis pigmentosa over a three-year interval. Am. J. Ophthalmol 99: 240-251.
26.McWilliam P., Farrar G.J., Kenna P., Bradley D.G., Humphries M.M., Sharp E.M., McConnell D.J., et al. (1989): Autosomal dominant retinitis pigmentosa(ADRP): Localization of an ADRP gene to the long arm of chromosome 3. Genomics 5: 619-622.
27.Inglehearn C.F., Jay M., Lester D.H., Bashir R., Tay B., Bird A.C., Wright A.F.,et al. (1990): No evidence for linkage between late onset autosomal dominant retinitis pigmentosa and chromosome 3 locus D3S47(C17):Evidence for genetic heterogeneity.Genomics6:168-173.
28.Massof R.W., Finkelstein D. (1981): Two forms of autosomal dominant retinitis pigmentosa. Doc Ophthal 51: 289-346.
29.Lyness A.L., Ernst W., Quinlan M.P., Glover G.M., Arden G.B., Carter R.M., Bird A.C., Parker J.A. (1985): A clinical, psychophysical and electroretinographic survey of patients with autosomal dominant retinitis pigmentosa. Br. J.Ophthalmol 69: 326-339.
30.Fishman G.A., Alexander K.R., Anderson R.J. (1985): Autosomal dominant retinitis pigmentosa. A method of classification. Arch Ophthalmol 103: 366-374.
31.Berson E.L., Simonoff E.A. (1979): Dominant retinitis pigmentosa with reduced penetrance. Further studies of the electroretinogram. Arch Ophthalmol 97: 1286-1291.
32.McKusick V.A. (1990): Retinitis pigmentosa. En: Mendelian inheritance in man. 9th edition. The Johns Hopkins University Press. Baltimore.
33.Boughman J.A., Fishman G.A. (1983): A genetic analysis of retinitis pigmentosa. Br. J. Ophthalmol 67: 449-454.
34.Bundey S., Crews S.J. (1984): A study of retinitis pigmentosa in the city of Birmingham. II. Clinical and genetic heterogeneity. J. Med. Genet. 21: 421-428.
35.Fishman G.A. (1978): Retinitis pigmentosa: Visual loss. Arch Ophthalmol 96: 1185-1188.
36.Heck A.F. (1963): Presumptive X-linked intermediate transmission of retinal degenerations: Variations and coincidental occurrence with ataxia in a large family. Arch Ophthalmol 70: 143-149.
37.Berson E.L., Rosen J.B., Simonoff E.A. (1979):Electroretinographic testing as an aid in detection of carriers of X-chromosome-linked RP. Am. J.Ophthalmol 87: 460-468.

CAPITULO 16

SINDROMES CRANEOFACIALES QUE CURSAN CON HIPOACUSIA

Luis Eduardo Fandiño Franky, MD.

I. INTRODUCCION:

En el presente capítulo hablaremos de los Síndromes más comunes, ya que es casi imposible resumir en unas pocas páginas tan enorme cantidad de Síndromes de cabeza y cuello que cursan con problemas auditivos (1,2). El lector que quiera una información adicional, puede utilizar textos completos como:

La Birth Defects Original Articl Series (1969 en adelante),
Becker (1964-1976),
Gorlin,Pindborg,y Cohen (1976),
Nyhan y Sakati (1976),
Jones-Smith (1995).

Lo que si es importante enfatizar, es la enorme frecuencia de limitaciones visuales y auditivas en muchos de los síndromes genéticos que comprometen cráneo y cara. Son muchas las alteraciones que se observan, basicamente debemos pensar que el tema puede abordarse teniendo presente una gran clasificación general de la siguiente manera:

- *Alteraciones tipo deformaciones y/o disrupciones:*
- *Alteraciones que acompañan cromosomopatías:*
- *Alteraciones propias de síndromes específicos:*

Síndromes tipo displasias óseas
Síndromes de talla baja
Síndromes de sobrecrecimiento
Síndromes de piel y mucosas
Síndromes con craniosinostosis
Síndromes con compromiso SNC
Síndromes con anomalías de arcos branquiales

Síndromes con defectos oro-faciales
Síndromes con anomalías dentarias inusuales

II. DEFORMACIONES Y DISRUPCIONES:

Las deformaciones fetales del tipo cráneo-facial, pueden ser debidas a diversas causas. Entre ellas tenemos en primer lugar:

-DE ORIGEN EXPONTANEO O NO DEFINIDO

Se presentan desde el nacimiento, se sospecha que sean causadas por posiciones anómalas del feto in útero y suelen resolverse solas en pocos días después de nacido. Muy ocasionalmente tienen serias consecuencias o requieren procedimientos quirúrgicos. Pueden ser a nivel nasal, mandibular, de pabellón auricular, etc. Las causas podrían ser intrínsecas, como por ejemplo efectos puramente mecánicos, o bien ser extrínsecas, cuando ya hablamos de malformaciones de otros órganos o alteraciones funcionales, como una espina bífida o desordenes neuro-musculares (3,4,5,6).

Deformidad nasal:
Asociado con presentación cefálica, presentación transversa u oligohidramnios.
Deformidad de pabellones:
Asociado a posiciones anómalas, oligohidramnios también o presentación de pelvis. Algunos casos son anomalías de algún síndrome específico, como el de Potter, por ejemplo.
Deformidad mandibular:
Una limitación mecánica al desarrollo mandibular, como presión prolongada durante la gestación, puede causar una micrognatia congénita.
Torticolis congénita:
Generalmente ocurre concomitantemente con una plagiocefalia oblicua del cráneo y asimetría mandibular. Resulta del espasmo congénito del esternocleidomastoideo de un lado del cuello, por efecto de posiciones anómalas in útero.
Craneosinostosis:
Esta alteración cuando se presenta en forma aislada, es decir, no asociada a otras anomalías, suele ser causada por presión anormal del cráneo, debido a efecto mecánico posicional in útero. Otras veces, se trata más bien de un defecto en el crecimiento de alguna de las suturas craneales, lo cual es de origen desconocido y no necesariamente una anomalía familiar o hereditaria.

Deformidad craneal sin craneosinostosis:
Generalmente es producto de una posición fetal anómala, combinado con un trabajo de parto prolongado y dificultades en el parto.
Secuencia de Potter:

Como ya lo mencionamos, el potter es realmente una secuencia de oligohidramnios. Las deformidades son debidas a compresión, dado que la cantidad de líquido amniótico en que se mantiene el feto, es muy reducida. Suele cursar con anomalías cráneofaciales, hipoplasia pulmonar, deformidades de las extremidades y severas alteraciones renales. La secuencia de Potter puede presentarse aislada, o asociada a otros varios síndromes más específicos.

Secuencia de bandas amnióticas:

La ruptura anormal de membranas amnióticas, puede ocasionar bandas que causen compresión o presión sobre diferentes partes del feto, produciéndose una serie de deformaciones más frecuentemente faciales, aunque también puede haber compromiso de extremidades, defectos del tubo neural, cordón umbilical corto y hasta un corazón de presentación extratoráccica.

III. ALGUNOS SINDROMES ESPECIFICOS

A.-DISOSTOSIS CRANEOFACIAL

(Síndrome de Crouzon):

CARACTERISTICAS:

1) Craneosinostosis prematura,
2) Exolftalmos bilateral producido por órbitas poco profundas
3) Estrabismo divergente,
4) Hipoplasia mediofacial
5) Mordida abierta esquelética
6) Macroglosia
7) El 80% tiene lesión del nervio óptico
8) Una tercera parte presentan hipoacusia conductiva o neurosensorial.

Este síndrome se herada como rasgo dominante autosómico. La tercera parte de los pacientes son casos esporádicos, o sea que no tienen antecedentes genéticos positivos, de modo que podrían ser mutaciones nuevas (7,8,9).

B.-DISOSTOSIS MANDIBULOFACIAL

(Síndrome de Treacher Collins, síndrome de Franceschetti-Zwahlen-Klein):

Este Síndrome descrito por Treacher Collins, fué estudiado posteriormente en 1940 Por Franceschetti y colaboradores, quienes adoptaron el nombre de Disostosis Mandibulofacial.

CARACTERISTICAS:

1) Oblicuidad antimongoloíde de las fisuras palpebrales,
2) Angulo frontonasal recto,
3) Hipoplasia de pabellones auriculares (microtia),

4) Hipoplasia mandibular, con micrognatismo total inferior o laterognatismo si es unilateral,
5) Coloboma del párpado inferior y ausencia de pestañas dentro del coloboma,
6) Mastoides no neumatizadas y escleróticas,
7) Senos paranasales pequeños o ausentes
8) 40% de los pacientes tienen ausencia del conducto auditivo externo y de los huesecillos del oído medio, así como sordera,
9) Hipoplasia de huesos malares,
10 Paladar fisurado en un 30% de los pacientes.

Este Síndrome se hereda como rasgo dominante autosómico con expresividad variable, aunque existe una buena proporción de casos esporádicos o únicos (7,8,9).

C.-OCULOMANDIBULODISCEFALIA CON HIPOTRICOSIS
(Síndrome de Hallermann-Streiff):
CARACTERISTICAS:
1) Discefalia,
2) Nariz de pájaro,
3) Hipoplasia maxilomandibular,
4) Baja estatura y obesidad
5) Hipotricosis,
6) Cataratas congénitas, nistagmo o estrabismo,
7) 20% hipoacusia conductiva o neurosensorial,
8) Algunas anomalías concomitantes como osteoporosis, atrofia cutánea, lordosis o escoliosis, espina bífida y dientes al nacimiento.
Se trata de una entidad heredada en forma autosómica recesiva (7,8,9).

D.-DISPLASIA CRANEOMETAFISIARIA
(Leontiasis, osteopetrosis).

CARACTERISTICAS :
1) Alteraciones en las matáfisis de los huesos largos, similares a las de la displasia metafisíaria (enfermedad de Pyle), con densidad aumentada de la diáfisis y metáfisis ensanchada.

2) Sobrecrecimiento óseo de la cara y de los maxilares, especialmente puente nasal y áreas de senos paranasales,
3) Hipertelorismo
4) frecuentemente ceguera por atrofia del nervio óptico al final de la lactancia
5) Parálisis facial y sordera, por sobrecrecimiento de los orificios y conductos óseos.
Aunque este Síndrome se puede heredar como rasgo recesivo autosómico, también se presenta en la forma autosómico dominante (7,8,9).

E.- DISPLASIA CRANEODIAFISIARIA

Comparte varios rasgos con la displasia craneometafisíaria, pero es mucho más severa. Fué descrita por Halliday (1949-1950), Joseph y colaboradores (1958), Stransky (1962) y Macpherson (1974).
CARACTERISTICAS:
1) Considerable esclerosis de todos los huesos faciales,
2) Marcado sobrecrecimiento de los huesos faciales y senos paranasales,
3) Las costillas son anchas y muy densas, con mayor compromiso de clavículas en su porción media. Las vértebras no están comprometidas,
4) Huesos largos de espesor uniforme diafisíario y cortical delgada y fina. Los huesos metacarpianos y metatarsianos tienen las mismas características. El primer metacarpiano suele ser osteoesclerótico.
5) Retardo mental profundo e hipoacusia profunda.
Muy posiblemente sea autosómico recesivo; ya que los padres del niño descrito por Halliday eran primos hermanos, lo que sugiere esta clase herencia (7,8,9).

F.- SINDROME DE PIERRE ROBIN.

Micrognatismo total inferior, paladar fisurado, ptosis lingual, el 20% de los casos tienen hipoacusia neurosensorial. Fué descrito desde 1822 por St.Hilaire, pero Robin en 1923 lo estudió más profundamente y Douglas describió el primer tratamiento correctivo en 1946.
CARACTERISTICAS:
1) Micrognatismo total inferior,
2) Glosoptosis con paladar fisurado,
3) En el lactante, en la fase inspiratoria se desencadena disnea severa con cianosis periférica. Esto ocurre porque una mandíbula tan pequeña no soporta la musculatura lingual, de modo que la lengua cae hacia atrás y debajo (glosoptosis), obstruyendo la epiglotis permitiendo la salida del aire, pero no la entrada a manera de válvula.
4) Un 20% presentan hipoacusia conductiva o neurosensorial.

Entre la décima o duodécima semana de vida intrauterina, el maxilar superior crece con rapidez y en este período es mucho más grande que el maxilar inferior; en estos pacientes permanece esta disparidad acompañada de las otras anomalías descritas. EL síndrome de Pierre Robin, o anomalía de Robin, puede presentarse en forma aislada o bien, en asocio a otras anormalidades, acompañando diversos síndromes genéticos específicos (7,8,9).

G.-SINDROME BUCOFACIODIGITAL I.
Síndrome de Papillon-Leage y Psaume.

Fué descrito en 1954 por los autores mencionados, pero con anterioridad se publicaron casos similares con diferentes nombres.
CARACTERISTICAS:
1) Frenillos hiperplásticos múltiples,
2) Lengua hendida,

3) Distopia de los cantos
4) Hipoplasia de cartílagos alares nasales,
5) Hendidura mediana tipo 2/3 del labio superior,
6) Paladar hendido asimétrico,
7) Malformaciones digitales diversas,
8) Retardo mental e
9) Hipoacusia conductiva.

El OFDI se hereda como rasgo dominante ligado al X. Suele ocurrir casi exclusivamente en mujeres ya que es letal en varones (7,8,9).

H.- SINDROME BUCOFACIODIGITAL II.

Síndrome de Mohr.

Descrito y estudiado por Gustavson y Colaboradores en 1971 y, más recientemente por Pfeiffer y Colaboradores en 1973.

CARACTERISTICAS :

1) Hipoacusia conductiva,
2) Lengua lobulada,
3) Labio superior con fisura media,
4) Distopia de los cantos,
5) Paladar fisurado asimétrico,
6) Retardo mental,
7) Polisindactilia bilateral de los dedos gordos y hexadactilia en las manos.

La transmisión hereditaria es autosómica recesiva (7,8,9).

I.- SINDROMES ACOMPAÑADOS DE PALADAR BLANDO FISURADO.

Todos los síndromes que se acompañan de paladar blando fisurado, presentan un defecto en la función de la trompa de Eustaquio por defecto del músculo tensor del velo del paladar, que abre y cierra la trompa. Por esta causa, se asocian a otitis media serosa inicialmente y posteriormente, a otitis media supurada crónica, cuyo resultado auditivo será, inicialmente una hipoacusia conductiva y posteriormente una neurosensorial (7,8,9).

J.- SINDROME OTOPATOLOTODIGITAL.

CARACTERISTICAS:

1) Puente nasal amplio, hipertelorismo, frente prominente,
2) Enanismo moderado,
3) Dedos de manos y pies ampliamente espaciados y primeros dedos acortados,
4) Hipoacusia conductiva.

La transmisión hereditaria es autosómica recesiva.

V. SORDERA ASOCIADA CON MALFORMACIONES DEL OIDO EXTERNO

A.- Fosetas preauriculares:

Pérdida de la audición con fosetas preauriculares congénitas (Fístula auris congénita). Además fístula branquial uni o bilateral en 20% de los casos. Se asocia Hipoacusia neurosensorial profunda (90% de pérdida auditiva). La transmisión hereditaria es autosómica dominante. (7,8).

B.- Alteración pabellón externo:

B.1- Sordera con engrosamiento de pabellones auriculares y anormalidad de la articulación yunque-estribo. Lóbulos del oído hipertróficos y se produce hipoacusia conductiva (pérdida 40%) por deformidad de la articulación yunque-estribo. Transmisión hereditaria autosómica dominante.

B.2- Pérdida de la audición con la malformación de pabellones auriculares. Se puede presentar microtia grados I,II,III,IV o sea, desde una deformidad leve hasta agenesia de los pabellones auriculares. Se produce hipoacusia conductiva que va desde un 60% hasta un 80%. Transmisión hereditaria autosómica dominante.

B.3- Pérdida de audición con malformaciones de pabellones e implantación baja de estos. Hipoacusia conductiva moderada. Transmisión hereditaria autosómica recesiva.

C.- Sordera con anormalidades faciocervicales:

C.1- Hipoplasia del complejo maxilo-cigomático-malar, foseta y fístula preauricular e hipoplasia de músculos cervicales. Hipoacusia conductiva moderada. Transmisión hereditaria autosómica dominante.

REFERENCIAS

1.- Armenderes,S.(1968): Citogenética humana,normal y patológica. Nueva editorial Interamericana, México.

2.- Becker,P.E.(1990): Humangenetik.-Ein Kurzes Handbuch in funf Banden. Stuttgart, George Thieme Verlag.
3.- Bergsma,D.(1971): Birth defects: Original Article series.D. Bergsma.Vol.7.No.4. The Williams and Wilkins Co., Baltimore.
4.- Bergstrom,L.,et al.(1972): Otologic manifestations of acrosyndactyly. Arch.Otoraryngol. 96:117-123.
5.- Cantu Garza, J.M.(1964): Simposio Syntex:Genética clínica. Instituto de investigaciones Syndies of family with the oral-Facial-digital syndrome. New Engl. J. Med. 271: 1073- 1080.
6.- Fuhrmann,W.,et al.(1966): Das oro-facio-digitale Syndrom. Humangenetik 2: 133-164.
7.- Gorlin,R.J.,et al.(1969): Genetic craniotubular Dysplasias and Hyperostosis: A critical review. Birth defects original articles series 5(4): 79-75.
8.- Gorlin,R.J., Cohen M.M.,Jr. and Levin LS. (1990) : Syndromes of Head and neck, 2nd ed. New York, Oxford University Press. New York, USA.
9.- Paparella,M.,Shumrick,D.(1982): Otorrinolaringología, 2nd.ed., Editorial Panamericana. Buenos Aires. Tomo I., Pags.795-829.

CAPITULO No. 17

GENODERMATOSIS ASOCIADAS CON SORDERAS O CEGUERAS

Juan Carlos Prieto R., MD.,MSc.

I. INTRODUCCION

Las genodermatosis que presentan limitaciones auditivas o visuales, son muchas y de muy variadas formas de presentación. En la siguiente clasificación esquematizaremos las más comunes y frecuentes, para describir en las secciones subsiguientes algunos síndromes importantes (1,2,3).

A.- HIPOPIGMETACION Y SORDERA (4,5,6)**:**

**S. WAARDENBURG*
S. Waardenburg tipo I
S. Waardenburg tipo II
S. Pseudo -Waardenburg
S. Waardenburg - Albinismo ocular
S. Klein (Klein-Waardenburg)
S. Shah-Waardenburg.

**ALBINISMO*
Albinismo oculocutáneo y sordera neurosensorial AR.
Albinismo oculocutáneo y sordera neurosensorial AD.
Albinismo parcial y sordera neurosensorial ligada a X.
Albinismo oculocutáneo y sordera neurosensorial de inicio tardío.

**PIEBALDISMO*
Piebaldismo autosómico recesivo y sordera neurosensorial.
Rasgo Piebaldismo autosómico dominante, Ataxia y Sordera neurosensorial.

**VITILIGO, DEBILIDAD MUSCULAR, ACALASIA Y SORDERA NEUROSENSORIAL*

B.- SINDROMES DE ENVEJECIMIENTO PREMATURO Y SORDERA

**S. COCKAYNE.*

**S. PROGERIA.*
**S. ROTHMUND-THOMSON* (Poiquiloderma congénito)?

C.- HAMARTOSIS Y SORDERA.
**S. DISQUERATOSIS CONGENITA*
**S. LEOPARD (MULTIPLES EFELIDES)*
**S. McCUNE-ALBRIGHT (OSTEITIS FIBROSA QUISTICA)*
**NEUROFIBROMATOSIS TIPO II*

D.-SINDROMES CON DEFECTOS EN CARA Y EXTREMIDADES CON SORDERA.
**LANGER GIEDION* (S. Trico-rino-falángico con exostosis)
**S. OCULODENTODIGITAL*

E.- CRANIOSINOSTOSIS Y SORDERA
**S. BALLER-GEROLD* (Craniosinostosis-Aplasia radial)

F.-SINDROMES CON DEFECTOS EN LAS EXTREMIDADES Y SORDERA
**S. FANCONI PANCITOPENIA*

G.-SINDROMES CON HALLAZGOS NEUROMUSCULARES Y EN SNC CON SORDERA
**S KILLIAN TESCHLER-NICOLA*

H.-OSTEOCONDRODISPLASIA Y SORDERA
**ACRODISOSTOSIS*
**DISPLASIA DIASTROFICA*

I.-DISPLASIAS ECTODERMICAS Y SORDERA
**S. EEC (DISPLASIA ECTODERMICA, ECTRODACTILIA Y LABIO-PALADAR HENDIDO)*
**HAY WELLS (S. AEC, DISPLASIA ECTODERMICA-ANQUILOBLEFARON-LABIO-PALADAR HENDIDO)*
**S. SENTER.*

J.-ONICODISTROFIA Y SORDERA
**ONICODISTROFIA DOMINANTE CON DIENTES CONIFORMES Y SORDERA NEUROSENSORIAL.*
**ONICODISTROIA DOMINANTE CON PULGARES TRIFALANGICOS Y SORDERA NEUROSENSORIAL*
**ONICODISTROFIA RECESIVA, CON PULGARES TRIFALANGICOS, RM, CONVULSIONES Y SORDERA NEUROSENSORIAL.*
**ONICODISTROFIA RECESIVA Y SORDERA NEUROSENSORIAL*

II. SINDROME DE WAARDENBURG

El síndrome de Waardenburg fue descrito desde 1951, y sus característica físicas reportadas fueron:

1. Poliosis
2. Sordera neurosensorial congénita unilateral o bilateral.
3. Desplazamiento lateral del canto interno de los ojos y del conducto lagrimal inferior.
4. Raíz nasal alta y amplia
5. Heterocromía del iris.
6. Sinofris
7. Hipertricosis del tercio medio de las pestañas.

Hageman y Delleman demostraron que hay heterogeneidad genética en este síndrome y lo clasifican en dos formas, basándose en si la distopia cantorum está presente (Tipo I), o ausente (Tipo II). Arias sugiere un tercer tipo que se caracteriza por ptosis unilateral, sin distopia cantorum. (Figura 17.1, pacientes identificados en la isla de Providencia, en Colombia) (9).

INCIDENCIA: 1:42.000 en Holanda. 1:20.000 en Kenia (1,3,5,7,8).

HALLAZGOS CLINICOS

Ojos:

Mediante el empleo del índice de Waardenburg (W), se ha podido hacer la diferenciación de los dos tipos de síndrome de Waardenburg: el tipo I: con distopia cantorum (aumento de la distancia intercantal interna), y el tipo II: sin distopia cantorum. Un incremento en la distancia intercantal interna resulta en una disminución de las fisuras parpebrales (blefarofimosis). El hipertelorismo ocular se encuentra en un 10 % de los pacientes. La heterocromía o la hipoplasia del iris se observa en un 33% de ambos síndromes. Los patrones de cambios pigmentarios en el iris son variados, la heterocromía clásica con un iris café y otro azul; otros puede presentar áreas cafés en un iris azul y sectores azules en un iris café. La hipoplasia del iris se observa en un 10-15% de ambos tipos de síndrome.

La hipoplasia de la porción medial de las cejas y sinofris, se encuentran en un 85% del Tipo I y en un 25% de los pacientes con Tipo II. A nivel de la retina se ha reportado hipopigmentación del fondo retiniano y un patrón moteado del pigmento retiniano. Otros hallazgos oculares que pueden encontrarse en estos pacientes son la microftalmia, ptosis parpebral y cataratas.

Cabello:

La poliosis esta presente en un 30-40% de los pacientes en los dos tipos de síndrome de Waardenburg. Además, se encuentra una temprana leucotriquia tanto en las cejas como en el cabello, siendo del 20-30% en el Tipo I y de un 5% en el Tipo II.

Piel:

Areas de vitiligo y áreas de hipopigmentación localizadas en los brazos o en la cara.

Nariz:

La raíz nasal es amplia y alta con pérdida del ángulo frontonasal y alas nasales hipoplásicas.

Oídos:

Sordera neurosensorial en un 25% en los casos de síndrome Tipo I y en un 50% en los pacientes con síndrome Tipo II. Se han reportado casos de sordera unilateral en ambos síndromes.

Fisch separo los patrones audiométricos de estos pacientes en dos tipos:

-*Tipo I:* Sordera severa con leve residuo auditivo para frecuencias bajas.

-*Tipo II:* Sordera moderada con pérdida auditiva uniforme para las frecuencias bajas y medias pero con mejoría para tonos altos.

A nivel del sistema vestibular, se sabe que el Tipo I no tiene compromiso vestibular, pero en el Tipo II suele encontrarse la función vestibular anormal bilateral, tanto en los test de rotación como en los calóricos o incluso, en ambos. En algunos pacientes se ha reportado alteración unilateral.

Aparato Gastrointestinal:

La asociación entre la enfermedad de Hirschprung y el síndrome de Waardenburg Tipo I, se ha descrito en varios pacientes y aún el el Tipo II. Otras asociaciones encontradas son la atresia anal, atresia esofágica y fístula traqueoesofágica.

Sistema esquelético:

Klein reportó un paciente que presentaba albinismo parcial, sordera, osteomiodisplasia, blefarofimosis, distopia cantorum
y anomalías de los miembros superiores que incluyen hipoplasia del sistema musculoesquelético, contracturas en flexión, fusión de los huesos del carpo y sindactilia. Goodman y Klein sugieren que se trata de una nueva entidad llamada el síndrome de Klein-Waardenburg Tipo III, aunque se cree que las malformaciones esqueléticas y óseas presentes son componentes asociados al síndrome de Waardenburg. Otros casos descritos se han observado deformidad de Sprengel, anomalías del cráneo, defectos del tórax (pectus excavatum), sacralización de la quinta lumbar, espina bífida, vértebras y costillas supernumerarias y escoliosis.

Otros hallazgos:

A nivel mandibular se encuentra leve prognatismo con una distancia bigonial incrementada. Paladar hendido y labio leporino en un 3% de los casos, el labio superior tiene forma de arco de cupido. Malformaciones cardiacas (CIV).

ANATOMIA PATOLOGICA

Oído:

Ausencia del órgano de Corti y estría vascularis. Atrofia del ganglio espiral y nervio auditivo con ausencia de melanocitos en el área.

Intestino:

El intestino no esta totalmente desprovisto de células ganglionares, en algunos segmentos están disminuidas y en otras aumentadas. Hay colonización de la lámina propia por células ganglionares.

Piel:

En las áreas pigmentadas se observan gránulos de melanina en toda la capa basal, células epidérmicas básales y melanocitos. El número de melanocitos parece normal, y en algunos focos pueden estar separados por pocas células básales. En las áreas hipopigmentadas se describen múltiples segmentos desprovistos de melanocitos, con ausencia de melanina en las células básales adyacentes. En la piel normal hay melanocitos con dendritas cortas y melanosomas anormales.

ETIOLOGIA

La deficiencia en el desarrollo y la migración de las células de la cresta neural, explican la sordera, los disturbios en la pigmentación, las alteraciones del ganglio espiral y algunas anomalías faciales. En el cuadro I se esquematiza un resumen.

HERENCIA

El síndrome de Waardenburg tipo I y II, muestra un patrón de herencia autosómico dominante con una expresividad variable. La tasa de mutación es del 0.4 x 10E-5 por gameto, y una avanzada edad paterna parece ser un factor de riesgo en los casos de mutaciones nuevas. Fraser estimó que 1 en 10.000 personas portan el gen que causa este síndrome, aunque para nuestro país o Latinoamérica esto no ha sido estudiado.

LIGAMIENTO GENICO

Arias describió un posible ligamiento del síndrome de Waardenburg tipo I, ligado al locus ABO sobre el cromosoma 9.(9q34). Ishikiriyama sugirió que el gen para el síndrome de Waardenburg tipo I esta localizado en 2q35 q37.3. El grupo de Manchester demostró ligamiento del síndrome de Waardenburg con la fosfatasa alcalina, la que estaba previamente asignada a 2q37.

Loa estudios más recientes han mostrado ligamiento entre el Sindrome de Waardenburg y los marcadores PAX 3 y MITF. En Colombia ya se han comenzado estas investigaciones para determinar dicho ligamiento en las familias detectadas con la enfermedad.

CUADRO COMPARATIVO EN EL SINDROME DE WAARDENBURG

HALLAZGO	*TIPO I*	*TIPO II*
Distopia cantorum	+	-
Heterocromía iris	+ (33%)	+ (33%)
Hipoplasia Iris	+ (10%)	+ (10%)
Hipoplasia cejas y/o Sinofris	+ (85%)	+ (25%)
Poliosis	+ (30-40%)	+ (30-40%)
Leucotriquia temprana en cejas y cabello	+ (20-30%)	+ (5%)
Sordera Neurosensorial	+ (25%)	+ (50%)
Clase sordera	Severa, residuo en Fcias bajas	Moderada,
Alteración Vestibular	-	+
Anomalía Hirschprung	+	+/-
Ligamiento génico	PAX3 -Crom 2	MITF -Crom 3

III. -ALGUNAS VARIANTES DEL SINDROME DE WAARDENBURG

A.-SINDROME DE PSEUDO-WAARDENBURG.
Descrito por Arias y caracterizado por ptosis parpebral congénita unilateral, heterocromía o isohipocromía, sordera y anomalías cutáneas pigmentarias.

B.-SINDROME PIEBALISMO-WAARDENBURG.
Se caracteriza por raíz nasal prominente, poliosis, leucotriquia prematura del cabello, heterocromía del iris o hipoplasia, sordera neurosensorial congénita, sin distopia cantorum.

C.-SINDROME DE KLEIN WAARDENBURG.
Klein reportó la combinación de anomalías de las extremidades superiores, además de las anomalías faciales y oculares del síndrome de Waardenburg.

D.-SINDROME DE SHAH-WAARDENBURG.
Shah reportó 5 familias con 12 personas afectadas que presentaban poliosis, cejas y pestañas blancas, obstrucción intestinal, isocromia del iris, sin distopia cantorum, raíz nasal amplia y áreas de vitiligo. Con un mecanismo de herencia autosómico recesivo.

Las variantes descritas anteriormente son consideradas por muchos como asociaciones al síndrome de Waardenburg, sin considerarlas como síndromes nuevos.

IV. -ALBINISMO OCULOCUTANEO Y SORDERA NEUROSENSORIAL AR

En el albinismo oculocutáneo, tanto los ojos como la piel y el cabello están afectados. La enfermedad esta caracterizada por un iris translucido, nistagmus, hipopigmentación del fondo ocular, hipoplasia o aplasia de la fóvea, disminución o ausencia de melanina en la piel, en el cabello y en los ojos. Ziprkowski y Adam describieron una familia con albinismo oculocutáneo total, con sordera neurosensorial severa. Otra familia descrita presentaba albinismo oculocutáneo con sordera, retardo mental y parcial ceguera por hipoplasia de la fóvea, nistagmus y fotofobia.

HALLAZGOS CLINICOS

Sistema tegumentario:

Piel totalmente blanca con algunas áreas blanco-rosado, turgencia y elasticidad de la piel normal. El iris azul translucido, fondo de ojo albinoide, nistagmus y fotofobia severa. La porción medial del cejas puede estar ausente.

Sistema Auditivo:

Las audiometrías en dos hermanos mostraron sordera neurosensorial severa, con respuesta a 500Hz a 90dB en un solo oído.

HALLAZGOS DEL LABORATORIO

La excreción de aminoácidos en orina fué normal.

PATOLOGIA

Las biopsias de piel mostraron ausencia del pigmento en la capa basal. La reacción Dopa fué positiva.

MECANISMO DE HERENCIA

En la familia Descrita por Ziprkowski los padres de los pacientes afectados eran primos hermanos, 2 de los hijos presentaban albinismo y sordera , 3 presentaban sordera sin ninguna manifestación en piel y 4 hijos normales. El patrón de herencia sugiere un mecanismo autosómico recesivo con un mismo gen para la sordera y el albinismo. Tietz describió una familia con albinismo que comprometía el cuerpo pero no los ojos, quienes también presentaban sordera. Existía un probable mecanismo de herencia autosómico dominante.

V.- ALBINISMO OCULOCUTANEO Y SORDERA NEUROSENSORIAL AD.

Lewis reportó 7 hombres y 5 mujeres afectados en 3 consecutivas generaciones que presentaban fotofobia, nistagmus, iris traslúcido, estrabismo, errores de refractivos, fondo albinoide con hipoplasia de la fóvea, sordera neurosensorial, respuesta vestibular anormal, efélides en áreas no expuestas, displasia del nervio óptico. El patrón de herencia es autosómico dominante.

VI.- ALBINISMO PARCIAL CON SORDERA LIGADO A X

Ziprkowski y Margolis describieron una familia Judía con albinismo parcial y sordera ligada a X.

HALLAZGOS CLINICOS

***Piel:**

Piel de consistencia y elasticidad normal. En los afectados se encontraron áreas acrómicas e hipercrómicas simétricas. Las áreas acrómicas eran uniformes. La áreas hipercrómicas consistían de máculas y parches redondos, ovalados policíclicos, el color no era uniforme presentado un patrón de moteado, con una variedad de colores con tonalidades café-amarillo a cafe-negro. La región glutea, escroto y pene mostraban áreas de color gris-café.

***Cabello:**

El cabello era blanco, las cejas acrómicas y las pestañas blancas.

***Ojos:**

El iris era claro o de color oscuro-café. El fondo de ojo fué normal con una distribución adecuada del pigmento. No se observó nistagmus ni distopia cantorum. También se ha descrito retinas parcialmente albinoides, miopía y estrabismo.

***Sistema Auditivo:**

Todos los pacientes presentaban sordera severa neurosensorial, con ausencia de respuesta por encima de los 500Hz.

***Sistema Vestibular:** Las pruebas calorimétricas mostraron baja y ausente respuesta vestibular.

HALLAZGOS DE LABORATORIO.

Los Rx de tórax fueron normales. El EKG en un paciente reveló un bloqueo de rama derecha.

PATOLOGIA

En las áreas hipopigmentadas no se observó una disminución en el número de melanocitos y su distribución fué normal; encontrándose solo una reacción DOPA debilmente positiva. En las áreas hiperpigmentadas no se observó un incremento en el número de melanocitos y la reacción DOPA fué fuertemente positiva.

HERENCIA Ligado a X.

LIGAMIENTO
Shiloh y colaboradores localizaron el gen ADFN en la región Xq26.3-q27.1, utilizando estudios de ligamiento por medio de RFLP.

VII.- ALBINISMO OCULAR Y SORDERA NEUROSENSORIAL DE INICIO TARDIO

Winship describió una familia con 7 afectados que presentaban la combinación de un albinismo ocular con sordera neurosensorial tardía. En la biopsia de piel se encontraron numerosos macromelanosomas. La sordera fué moderadamente severa a comienzo de la edad adulta, por lo que se espera encontrar siempre en forma tardía. El árbol genealógico mostró un patrón de herencia recesivo ligado a X. Difiere de la anterior patología por la presencia de área de hipo y hiperpigmentación cutánea y por un menor compromiso de ojo.

VIII. - PIEBALDISMO

El piebaldismo es un síndrome con un mecanismo de herencia autosómico Dominante, caracterizado por hipomelanosis de la piel y el cabello, secundario a una ausencia de los melanocitos. La incidencia en Caucásicos es de 1 en 40.000 nacidos vivos.

HALLAZGOS CLINICOS
Piel y Cabello:
La despigmentación muestra una distribución característica, comprometiendo el tronco, las extremidades, la porción central de las cejas y el área medial de la frente con el típico "mechón blanco" (poliosis).

La poliosis esta presente en un 80-90% de los pacientes, pero en otros puede estar ausente. El cabello en esta región esta hipopigmentado al igual que la piel adyacente a él. La hipomelanosis puede extenderse hacia la raíz nasal y al tercio medial de las cejas. Las pestañas y hasta el vello púbico pueden estar afectados. En la piel en general, se encuentran áreas de hipopigmentación e hipermelanosis. El tronco, la región anterior del abdomen y la región ventral del tórax, son las más comúnmente

afectadas. Estas áreas de hipopigmentación se extienden lateralmente hacia los flancos y la región posterior. La máculas amelanóticas son bien circunscritas con un color blanco-leche, con sus bordes son hiperpigmentados. Máculas hiperpigmentadas se encuentran dentro de las áreas amelanóticas, dando una apariencia de mosaico con áreas de hipopigmentación, pigmentación normal e hipermelanosis.

PATOLOGIA
No se observa melanina ni melanocitos en las lesiones de piel despigmentadas. La reacción DOPA es negativa. En las máculas hipermelanóticas hay un número normal de melanocitos DOPA positivos, pero un número aumentado de melanosomas en los melanocitos y en los keratinocitos.

MODELOS ANIMALES.
Hay varios modelos en animales (ratones y pequeños carnívoros) para el estudio del piebaldismo. En ratones mutantes Ws parece que el defecto esta a nivel de la cresta neural, alterando la migración dentro de la piel. En otros ratones se ha observado que los melanoblastos son aparentemente normales, pero la piel inhibe su migración o previene la diferenciación en melanocitos. Así, en animales el fenotipo puede resultar de un compromiso de los melanoblastos, o de un factor que influye sobre la migración de estas células.

HERENCIA Mecanismo de herencia autosómico dominante.

LIGAMIENTO
Yamamoto escribió un paciente con una deleción intersticial 4q, especificamente 4q12-q21.1.
Otros estudios ha localizado el gen en la región 4q12.

IX.- SINDROME DE PIEBALDISMO CON DEFECTOS NEUROLOGICOS

SISTEMA TEGUMENTARIO
Ausencia congénita del pigmento en el vello púbico, y poliosis.
Patrones variables de hipopigmentación en la frente, tronco, brazos y piernas. Las áreas de leucoderma en algunos pacientes están localizadas en la región dorsal, aunque en algunos puede ser de localización ventral.
SISTEMA NERVIOSO
Retardo mental en un 80 % de los casos, pero algunos pacientes pueden tener una inteligencia normal. En los pacientes con RM se ha observado ataxia cerebelosa en un 80 % y escasa coordinación motora.

SISTEMA AUDITIVO.
La pérdida auditiva es variable en un 60 %, con rangos que van desde la sordera leve a severa, ya sea bilateral o unilateral.

HERENCIA Autosómica dominante.

X.- PIEBALDISMO RECESIVO CON SORDERA NEUROSENSORIAL

Woolf describió en una población de Indios Hopi, dos individuos con sordera neurosensorial y piebaldismo.

HALLAZGOS CLINICOS
Sistema Tegumentario:
La mayor parte del cuerpo incluyendo la piernas y la espalda, en los casos descritos originalmente, mostraban una pigmentación normal. La cabeza, el cabello y la parte superior del tórax mostraban despigmentación. En estos sitios se observaron pequeñas áreas de hipopigmentación e hiperpigmentación.
Ojos:
El iris tenía un color azul, no era transparente .No se evidenció nistagmus y las áreas maculares de las retinas eran normales.
En el fondo de ojo se observó un patrón muy fino de áreas de pigmentación uniformemente distribuido en la retina. La cejas y pestañas eran de coloración normal.
Sistema Auditivo:
La audiometría reveló sordera neurosensorial. La audición en los padres de los pacientes era normal.
Sistema Vestibular:
Las pruebas calorimétricas fueron normales.

HERENCIA
Autosómica recesiva, aunque no se puede descartar la herencia recesiva ligada a X.

XI.- VITILIGO, DEBILIDAD MUSCULAR, ACALASIA Y SORDERA NEUROSENSORIAL.

Rozycky reportó hermano y hermana con sordera, áreas de despigmentación en el cuello, debilidad muscular, y acalasia.

HALLAZGOS CLINICOS
Sistema Tegumentario: Areas con despigmentación en el cuello y el torso.
Sistema Nervioso:
Incremento de la debilidad muscular en las manos, pies y piernas, con hiperreflexia en la respuesta plantar flexora. Los pacientes también presentaban disfagia y vómito.

Sistema Auditivo: Sordera neurosensorial severa, del tipo no progresiva.
Sistema Vestibular: El test calórico fué normal.

HALLAZGOS DE LABORATORIO.

La biopsia muscular tibial mostró un grupo de fibras musculares atróficas indicando neuropatía que fué confirmada por electromiografía. El estudio con bario y la medición de la presión esofágica indicó acalasia en ambos pacientes.

OTROS HALLAZGOS. Baja talla, por debajo del 3 percentil.

HERENCIA. Padres primos hermanos. Probable herencia autosómica recesiva.

FIGURA 17.1 - Paciente con Hipopigmentación cutanea y sordera

REFERENCIAS

1-McKusick V.A. (1990): Mendelian inheritance in man. Ninth edition. The Johns Hopkins University Press. Baltimore.

2-Fraser G.R. (1976): The causes of profound deafness in childhood. The Johns Hopkins University Press. Baltimore. pp. 133-139.

3-Konigsmark B.W., Gorlin R.J. (1976): Genetic and metabolic deafness. W.B. Saunders company. Philadelphia.

4-Buyse M.L. (1990): Birth defects encyclopedia. Center for birth defects information services Inc, and Blackwell Scientific Publications. Massachusetts.

5-Jones K.L. (1988): Smith`s recognizable patterns of human malformation. 4th edition. W.B. Saunders company. Philadelphia. pp. 214-399.

6-Gorlin R.J., Cohen M.M., Levin L.S. (1990): Syndromes of the head and neck, Third edition. Oxford University Press. New York. pp. 167-293.
7-Emery A.E.H., Rimoin D.L. (1990): Principles and practice of medical genetics. Second edition. Churchill-Livingstone. pp. 895-1133.
8-Spranger J., Langer L.O. (1980): Congenital spondiloepiphyseal dysplasia. Radiology 94: 313-322.
9-Tamayo M.L., Tamayo G.A., Bernal J.E., Frias J.L., Vergara O., Silva J.C. (1991): A study of the etiology of deafness in an institutionalized population in Colombia, with special reference to genetic causes. Am. J. Med. Genet., 40, 1992.

CAPITULO No. 18

ENFERMEDADES GENETICAS MUSCULOESQUELETICAS QUE ASOCIAN LIMITACION AUDITIVA Y VISUAL

Martalucia Tamayo F., MD.,MSc.

I. INTRODUCCION

Son variadas y numerosas las enfermedades genéticas musculo-esqueléticas que cursan con sordera y simultáneamente presentan serias alteraciones oculares. Dentro de los síndromes que comprometen basicamente los huesos largos, unos son realmente frecuentes mientras que otros son sumamente raros y muy poco observados en la práctica médica genética, audiológica u oftalmológica. En este capítulo haremos un poco más de énfasis en lo referente a la sordera, aclarando primeramente que la mayoría de estas entidades se caracteriza por producir hipoacusia conductiva, mientras que solo unos pocos síndromes presentan alteración neurosensorial o mixta.

Ya hemos tratado las enfermedades que tienen un mayor compromiso maxilo-facial e igualmente, las entidades que presentan alteraciones neuro-oftalmológicas como principal característica, así como las enfermedades metabólicas de origen genético. En la presente revisión nos limitaremos pues a la descripción global de las enfermedades más comunes, detallando aquellas que se han considerado de mayor relevancia, dada la importancia de sus manifestaciones clínicas y su frecuencia.

En el estudio de un paciente, la determinación de la clase de limitación auditiva, de su posible etiología, así como el estudio preciso de las lesiones esqueléticas y oftalmológicas, contribuye a la definición diagnóstica de la clase de síndrome que presenta. El componente hipoacúsico que se observa en la mayoría de los síndromes musculoesqueléticos, parece ser debido principalmente a malformaciones óseas del oído, las cuales usualmente no son muy severas. El compromiso ocular por su parte, es mucho más variado y por lo general es causa de vicios de refracción, alteraciones retinianas y lesiones externas.

Según la clásica revisión presentada por Fraser en 1976, la frecuencia más alta de compromiso auditivo estaría entre el Síndrome Oto-Palato-Digital, las Acrocefalosindactilias, la Osteopetrosis, la Disostosis cleidocraneal, la enfermedad de Crouzon, la Displasia craneo-metafisial, la Osteogénesis imperfecta, la osteitis

deformans (Enfermedad de Paget) y la Artrogriposis (1,2,4,5,7). Todas estas, sin exepción, son causa de alguna alteración oftalmológica simultáneamente. Ahora bien, es importante saber que las enfermedades óseas en general, son clasificadas en las siguientes categorías:

A) Las anormalidades en el tamaño y forma de los huesos largos y del cráneo, con talla baja desproporcionada (Condrodisplasias). Estas displasias esqueléticas son a su vez subclasificadas según la región ósea radiológicamente comprometida, según la presentación clínica o según la patogénesis del problema.

B) Las enfermedades con disminución o aumento neto del tejido óseo y alteraciones de la mineralización de los huesos (Desordenes de la densidad y el volumen).

C) Los desordenes del proceso normal de osificación (Anormalidades de la estructura ósea).

D)Las enfermedades en las que la alteración esquelética representa predominantemente un compromiso individual de algún hueso o conjunto de ellos (Disostosis). Dichas enfermedades incluyen también las malformaciones o deformaciones de los huesos y del tejido conectivo.

E) Finalmente, las enfermedades caracterizadas por contracturas múltiples articulares congénitas (Artrogriposis múltiple). En la tabla 18-1, se resumen las entidades genéticas esqueléticas que más comúnmente cursan con algún tipo de sordera.

Debido al elevado número de enfermedades involucradas, nos limitaremos a analizar en más detalle solo algunas de ellas, las que en nuestra experiencia y en nuestro medio son observadas con mayor frecuencia. En la pasada evaluación de 16 escuelas para sordos en Colombia, realizada por Tamayo y colaboradores, se encontró que dentro de esta población institucionalizada cerca del 4% presentaba algún síndrome genético causante de sordera (15). De este porcentaje, aproximadamente una tercera parte correspondía a defectos músculo-esqueléticos.

TABLA No. 18-1

ENFERMEDADES GENETICAS MUSCULOESQUELETICAS

CAUSALES DE ALTERACIONES VISUALES Y AUDITIVAS

I. CONDRODISPLASIAS:
- *Mucopolisacaridosis (Tipo I,IS,II,IV)
- *Síndrome de Stickler
- *Síndrome Oto-Palato-Digital
- *Displasia de Kniest
- *Displasia Espondilo-epifisiaria

II. ALTERACIONES DE LA DENSIDAD Y VOLUMEN OSEO:
- *Osteogénesis imperfecta Autosómica Dominante
- *Osteogénesis imperfecta tipo II
- *Disosteoesclerosis
- *Esclerosteosis
- *Displasia cranio-diafisial
- *Displasia Fronto-metafisial
- *Displasia Cráneo-metafisial AD y AR.

III. ALTERACIONES EN LA ESTRUCTURA OSEA:
- *Síndrome trico-Rino-Falangico,II. (Langer-Giedion)

IV. DISOSTOSIS:
- *Anomalía de Klippel-Feil y síndromes asociados
- *Sinfalangismo y sordera
- *Ectrodactilia y sordera
- *Síndrome Oro-facio-Digital
- *Síndrome de Mohr

V. SINDROMES DE CONTRACTURAS MULTIPLES:
- *Sordera y anomalía artrogripotica de manos y pies
- *Síndrome de Escobar

II. OTRAS ENFERMEDADES QUE CURSAN CON ALTERACIONES AUDITIVAS Y VISUALES

A) SINDROME DE STICKLER:

Sinónimos:
Artrooftalmopatía hereditaria progresiva, Síndrome de Marshall-Stickler, Displasia oto-espondilo-megaepifisial de Weissenbacher-Zweymuller.

Características clínicas:

Miopía congénita, cambios vítreo-retinianos y alteraciones esqueléticas epifisiarias evidentes a los Rx. Inicia con una miopía moderada o alta, condensaciones vítreas periféricas que semejan bandas circulares. El 50% presenta desprendimiento retiniano espontáneo en las dos primeras décadas o después de cirugía de cataratas. Asocia glaucoma en el 10%, astigmatismo en el 60% y estrabismo en el 30%. Anomalías de la válvula mitral en el 50% y comúnmente alteraciones dentarias. Algunos pacientes presentan habitus Marfanoide, mientras que en otros se encuentra talla baja. Engrosamiento de algunas articulaciones, con especial compromiso de cadera, rodillas, tobillos y codos, ocasionalmente con rigidez, dolor y edema. En el 30% de los casos se observa cifosis toraxica y anomalía de Robin (Paladar hendido, micrognatia y glosoptosis). En el 80% de los casos se encuentra hipoacusia neurosensorial progresiva especialmente para tonos altos, aproximadamente entre 20 y 30 dB. En un 15 a 20% lesión conductiva o mixta. Se desconocen datos de las pruebas vestibulares.

Rx:

Aunque el compromiso articular radiológico y clínico no siempre está presente en todos los afectados, por lo general puede encontrarse una displasia espondiloepifisial moderada, acortamiento rizomélico de las extremidades, ensanchamiento metafisial, ocasional aplanamiento vertebral, alteraciones de osificación, escoliosis y acortamiento de la base del cráneo.

Etiología: Autosómico Dominante con expresividad variable. Posible alteración del colágeno.

Edad de detección: Durante el primer año de vida.

Pronóstico: La artropatía puede ser moderada a severa, limitaciones visuales progresivas, más severas en la edad adulta.

Estudios de ligamiento génico: Al cromosoma 12.=> 12q14

Diagnóstico diferencial: Síndrome de Marfan.

Referencias: (1,5,6,8,9,10,11)

B) DISPLASIA DE KNIEST:

Sinónimos: Enanismo y displasia metatrópica tipo II.

Características clínicas:

Enanismo desproporcionado con cifoescoliosis, lordosis lumbar, típicas anormalidades esqueléticas, facies aplanada, puente nasal amplio, protrusión ocular, miopía, movilidad limitada de las articulaciones y sordera. La deformidad ósea es más marcada en las extremidades, acortamiento desproporcionado del tronco y de huesos largos con rigidez articular que dificulta la marcha. Cara y puente nasal aplanados, boca gruesa y paladar hendido en el 50%. Miopía severa, desprendimiento retiniano y en el 40% se ha descrito cataratas. Ocasional hernia inguinal y traqueomalacia. Otitis crónica secundaria a paladar hendido. Hipoacusia conductiva y neurosensorial. Se desconocen pruebas vestibulares.

Rx: Retardo de osificación femoral, platiespondilia, hendidura vertical de los cuerpos vertebrales, epifisis alargadas, pseudo-epifisis en las falanges medias de los dedos e hipoplasia de huesos pélvicos.
Etiología:Algunos son esporádicos. Existe evidencia de herencia autosómica dominante (AD).
Edad de detección: Congénito e inclusive prenatalmente por ecografía.
Pronóstico: Severas complicaciones ortopédicas, desprendimiento retiniano y desorden de lenguaje.
Estudios de ligamiento génico: Se desconocen.
Diagnóstico diferencial: Displasia metatrópica I, Displasia esquelética "Kniest-like".
Referencias: (1,5,6,8,9,10,13,14).

C) DISPLASIA ESPONDILO-EPIFISIAL DE SPRANGER-WIEDEMANN:

Sinónimos:
Síndrome de displasia congénita espondilo-epifisial y sordera neurosensorial.
Características clínicas:
Enanismo de tronco corto con marcada cortedad proximal de las extremidades, retardo de la osificación, coxa vara y lordosis lumbar marcada. Miopía severa evidente en la adolescencia, estrabismo, cataratas primarias o secundarias, ocasional glaucoma y desprendimiento retiniano en el 50% de los casos. Paladar hendido, otitis crónica y sordera neurosensorial. Facies aplanada, abombamiento frontal, cuello corto e hipotonía muscular infantil con retardo en la marcha. Sordera neurosensorial entre 30 y 60 dB más marcada para tonos altos. Comúnmente se observa otitis recurrente. Se desconocen las pruebas vestibulares.
Rx: Osificación retardada de la columna, de huesos pélvicos, de la región proximal femoral, de calcáneos y rodillas. Ilíacos cortos, horizontalización del techo acetabular y aplanamiento de los cuerpos vertebrales.
Etiología: Autosómico dominante con variabilidad en la expresión. Frecuentemente se observan casos esporádicos. Posible alteración del colágeno (Col2A1).
Edad de detección: Al nacimiento.
Pronóstico: Variable, según tratamiento de anormalidades esqueléticas, de complicaciones oftalmológicas y otológicas.
*__Estudios de ligamiento génico:__ El peptido Col2A1 ha sido mapeado en el cromosoma 12, 12q14.3.
Diagnóstico diferencial: Displasia espondiloepifisial tarda, tipo Toledo.
Referencias: (1,4,5,6,7,8,9,12,)

D) OSTEOGENESIS IMPERFECTA- A.D:

Sinónimos:
Osteogénesis imperfecta tipo Ia, Ib y Ic. Osteogénesis imperfecta tipo IVa y IVb. (Se consideraran solo las formas que presentan hipoacusia).
Características clínicas:
Enfermedad de gran heterogeneidad genética, que compromete simultáneamente los sistemas óseo, ocular, auditivo, cutáneo, dental y vascular.
TIPO I: Se subdivide en varios tipos de acuerdo a la presencia o ausencia de alteraciones dentarias, pero todos tienen escleras azules. Aunque por lo general tienen alta frecuencia de fracturas espontaneas, el encurvamiento de los huesos largos es mínimo. El Tipo Ia se caracteriza por: Variable fragilidad ósea, fracturas con traumatismos mínimos, escleras azules, hipoacusia y dientes normales. Tipo Ib: Fragilidad ósea variable entre mínima a moderadamente severa, escleras azules, hipoacusia y dientes deciduales opacos. Tipo Ic: Mínima a moderadamente severa fragilidad ósea, escleras azules, hipoacusia y anormalidades dentarias semejantes a una displasia dental tipo II.
TIPO IV: Caracteristicamente tiene escleras normales y también se subdivide según las alteraciones dentarias. El tipo IVa presenta: Variable fragilidad ósea que puede ser mínima o moderadamente severa y ocasionalmente estar presentes al nacimiento, las escleras son normales aunque en el recién nacido pueden tener una coloración azul-pálido, hipoacusia y dientes normales. El Tipo IVb se diferencia solamente en la alteración dentaria.

El compromiso ocular hace referencia a la coloración azul de las escleras, la que debida a su adelgazamiento que permite trasparentar en mayor medida la coroides. Probablemente esto sea solo la expresión de una alteración de base en el tejido conectivo, ya que se ha demostrado disminución de las fibras de colágeno en la membrana esclerótica del ojo y la presencia de un colágeno con alteraciones en su cadena polipeptídica que lo hacen funcionalmente defectuoso. El compromiso auditivo predominantemente es conductivo y simétrico, debido a la esclerosis y deformidad de los huesecillos del oído. En ocasiones la lesión es neurosensorial o mixta, con una pérdida más marcada de las frecuencias altas. No se observa sordera completa y solo en el 30 a 50% de los casos hay hipoacusia severa. No se tienen datos sobre pruebas vestibulares.
Rx: Numerosos huesos Wormianos en el área occipital, adelgazamiento craneal generalizado, osteopenia, deformidad variable de la columna y de huesos largos. Característicamente hay signos de fracturas.
Etiología: Alteración del tejido conectivo. Los tipos I y IV son autosómico dominantes.
*Edad de detección: Dada su variabilidad, puede ser detectada en época prenatal, al nacimiento, en las primeras décadas o en la vida adulta.
Pronóstico: En general los tipos I y IV tienen buen pronóstico.
Estudios de ligamiento génico: El tipo IV, provisionalmente en el cromosoma 7: 7q21.3-q22.1
Diagnóstico diferencial: Otras enfermedades del tejido conectivo, displasia cleidocraneal, osteopetrosis y síndrome de opacidad hereditaria de la dentina.

Referencias: (1,3,4,5,6,7,16,17).

E) OSTEOPETROSIS- FORMAS DOMINANTE Y RECESIVA AUTOSOMICAS:

Sinónimos:

Las formas en las que se ha descrito hipoacusia, son la Enfermedad de Albers-Schonberg o forma autosómica recesiva severa y la Osteopetrosis benigna autosómica dominante.

Características clínicas:

-Forma "Maligna autosómica recesiva":

Caracterizada por aumento de la densidad en todos los huesos, macrocefalia, sordera de inicio temprano y ceguera progresiva, anemia severa, hepato-espleno-megalia y parálisis facial. El proceso esclerótico óseo es generalizado y causa estrechamiento de la cavidad medular que requiere hematopoyesis compensatoria, mientras que la esclerosis craneal es la responsable del defecto auditivo, de la atrofia óptica o retiniana, del estrabismo y de la parálisis facial.

-Forma "Benigna autosómica dominante":

Gran variabilidad clínica, el 50% de los pacientes son asintomáticos y su diagnóstico es casual. Esclerosis ósea generalizada, hiperostosis craneal, osteomielitis mandibular, absceso dentario, compromiso de 2o., 3o. y 7o. par craneal, abombamiento frontal y exoftalmos. Por lo general no se evidencia anemia ni hepatoesplenomegalia.

En la forma recesiva se observa disminución progresiva de la agudeza visual en el 80% de los casos, que puede llevar a ceguera total muy tempranamente, probablemente debido a compresión del nervio óptico o a atrofia retiniana. Alrededor del 50% de los afectados presentan moderada hipoacusia mixta desde épocas muy tempranas de la vida. Aunque tradicionalmente se había considerado que la sordera estaba presente solamente en la variedad de Albers-Schonberg, en 1988 Bollerslev demuestra estrechamiento del meato auditivo interno en el tipo I de la variedad dominante, lo que ocasiona una alteración auditiva de tipo conductivo.

Así mismo, personalmente tuvimos oportunidad de examinar en la ciudad de La Fayette del estado de Lousiana de los Estados Unidos, un paciente con hipoacusia conductiva, cuyo diagnóstico de osteopetrosis benigna había sido comprobado clínica, radiológica e histológicamente. Sin embargo, no deja de ser un hallazgo poco común. No se tiene conocimiento de las pruebas vestibulares en la osteopetrosis.

Rx: En la forma severa recesiva se observa aumento de la densidad y esclerosis uniforme de todos los huesos, obliteración de la cavidad medular, ensanchamiento metafisial, epifisis escleróticas pero de contorno normal y adelgazamiento craneal con especial compromiso de la base del cráneo. Por el contrario, en la forma benigna dominante el compromiso es mucho menos severo, aunque es evidente la esclerosis generalizada, el aumento de la densidad diafisial de los huesos en crecimiento, el compromiso craneal, sinusal y vertebral.

Etiología: Autosómico recesivo en la variedad maligna o severa. Autosómico dominante con expresividad variable en la forma benigna. Posible alteración osteoclastica con falla en el mecanismo de reabsorción de la sustancia espongiosa.
Edad de detección: Al nacimiento en la forma severa recesiva. Tardíamente o después de la adolescencia en la forma benigna dominante.
Pronóstico: Muerte temprana en la variedad recesiva severa. En la forma benigna dominante hay buena sobrevida y mejor pronóstico.
Estudios de ligamiento génico: Desconocidos.
Diagnóstico diferencial: Esclerosteosis, displasia craneometafisial, displasia craneodiafisial y picnodisostosis.
Referencias: (1,3,4,5,6,7,18,19).

F) ESCLEROSTEOSIS:

Sinónimos: Síndrome de sindactilia e hiperostosis cortical.
Características clínicas:
Típicamente se presenta hiperostosis del cráneo y de la columna vertebral, sindactilia y gigantismo. Son llamativos el prognatismo mandibular y el abombamiento frontal, deformidades que progresan hasta presentarse en la vida adulta una importante hipoplasia medio facial, problemas de mal oclusión dentaria, ensanchamiento mandibular, base nasal muy amplia y protrusión ocular. Cerca del 90% de los afectados presentan sindactilia cutánea u ósea asimétrica del 2o. y 3er. dedos, con desviación de las falanges e hipoplasia ungueal. Por lo general existe una llamativa resistencia al trauma en los huesos comprometidos con muy baja frecuencia de fracturas. Es frecuente la parálisis facial que inicialmente es unilateral, pero en la época tardía de la adolescencia es bilateral. Igualmente, se encuentra severa cefalea, compromiso trigeminal, posible aumento de la presión intracraneana por estrechamiento del foramen magnum, anosmia y compresión del plejo cervical en algunos casos.
Durante la juventud se hacen evidentes las lesiones oculares. Usualmente hay compresión unilateral o bilateral del nervio óptico, papiledema, atrofia óptica, estrechamiento del campo visual, estrabismo, nistagmus y exoftalmos. En la mayoría de los casos se ha descrito sordera neurosensorial bilateral, conductiva o mixta, la cual suele iniciarse en la infancia aunque no es infrecuente que tenga aparición más tardía en la adolescencia. No se tiene mucho conocimiento sobre las pruebas vestibulares, pero parece no haber respuesta con la estimulación calórica. El componente auditivo puede ser debido a esclerosis y rigidez de la cadena de huesecillos del oído, según los estudios presentados por Beighton y colaboradores. Casi todos los casos presentan elevación de la fosfatasa alcalina sérica.
Rx:
En los huesos del cráneo el proceso progresivo de esclerosis se hace evidente desde la infancia, siendo más notorio hacia los 30 años de edad. El estrechamiento del foramen mangum y aumento de la densidad de la base del cráneo es otro hallazgo frecuente. Por lo general la mandíbula es cuadrada, gruesa, asimétrica y prognática, mientras que

las costillas y clavículas son engrosadas y densas. Esclerosis uniforme de escapula, pelvis y vértebras y desviación radial de algunos dedos, lo que se conoce como "falanges delta".

***Etiología:** Autosómico recesivo. Su patogénesis es desconocida.

***Edad de detección:** Variable. Congénita o hacia los 5 años de edad.

***Pronóstico:** Usualmente bueno, con las limitaciones obvias faciales, oftalmológicas y visuales.

*__Estudios de ligamiento génico__: No conclusivos.

*__Diagnóstico diferencial:__ Disosteoesclerosis, Enf. de Van Buchem y Pseudo-Van Buchem.

***Referencias:** (1,3,5,6,7,20,21).

G) ANOMALIA DE KLIPPEL-FEIL, PARALISIS ABDUCENS Y SORDERA:

***Sinónimos:** Displasia cervico-oculo-acústica, Síndrome de Wildervanck, Síndrome oculo-cervico-acústico. (Incluye el Síndrome de Duane).

***Características clínicas:**

El compromiso mayor esta en la fusión de vértebras cervicales (Anomalía de Klippel-Feil), parálisis de los músculos oculares abductores con retracción del globo ocular (Síndrome de Duane) y sordera neurosensorial o conductiva. Aunque esta triada conforma el síndrome de Wildervank, es posible encontrar asociaciones parciales de Klippel-Feil y sordera, Síndrome de Duane y sordera o Síndrome de Duane y anomalía de Klippel-Feil. El hallazgo más característico es un síndrome de Duane unilateral o bilateral, con pseudopapiledema, quiste dermoide unilateral y ocasionalmente luxación del cristalino. La fusión cervical da la apariencia de cuello corto con limitación de la rotación y espina bífida oculta, hemi-vertebras, deformidad de Sprengel, cifo-escoliosis y asimetría facial. La hipoacusia puede ser neurosensorial, conductiva o mixta y aunque usualmente es severa y de inicio temprano, se ha observado gran variabilidad auditiva.
Algunos estudios han reportado alteraciones de los huesecillos, osificación del tendón estapedial, estenosis del conducto auditivo y anormalidades laberínticas. Ocasionalmente se acompaña de vértigo y pruebas vestibulares anormales.

***Rx:** Fusión cervical variable, total o parcial, fusión toraxica en algunos casos y otras anormalidades vertebrales.

***Etiología:** Aunque la mayoría de los casos con la triada completa son esporádicos, existe alguna evidencia de herencia Dominante ligada a X, con letalidad en los varones. Otros reportes sugieren mecanismos poligénicos o multifactoriales.

***Edad de detección:** En los primeros años de vida, algunas veces al nacimiento.

***Pronóstico:** Depende de la severidad de las lesiones o del grado de asociaciones presentes.

***Estudios de ligamiento génico:** No conclusivos.

***Diagnóstico diferencial:** Anomalía aislada de klippel-Feil, Displasia oculo-auriculo-vertebral.

***Referencias:** (1,3,4,5,6,7,22,23).

H) SINDROME DE SINFALANGISMO Y SORDERA:

***Sinónimos:** Sinfalangismo dominante y sordera, Síndrome de Sinostosis múltiples y sordera, Síndrome de Sinfalangismo y braquidactilia, Síndrome Facio-audio-sinfalangismo, Síndrome de sinfalangismo y sordera tipo Maroteaux-Herrmann.

***Características clínicas:**

Se trata de una alteración muy heterogénea, de la cual se han descrito varias formas, pudiendo encontrarse simplemente un sinfalangismo dominante o un sinfalangismo proximal asociado a braquidactilia, sordera y facies característica. En general existe sinfalangismo en todos los casos, el cual puede ser proximal o distal. Se ha descrito estrabismo en la familia reportada por Vessel. La hipoacusia conductiva inicia desde temprana edad o en la adolescencia, posiblemente debida a anquilosis estapedial. Resultados de pruebas vestibulares no definidos.

***Rx:** Variables alteraciones falangicas en manos y pies.

***Etiología:** Herencia autosómica dominante.

***Edad de detección:** Primeros años de vida según el grado de alteraciones digitales.

***Pronóstico:** La hipoacusia puede ser progresiva, pero es de buen pronóstico con audífonos.

***Estudios de ligamiento génico:** No conclusivos.

***Diagnóstico diferencial:** Otros síndromes que presenten sinfalangismo, con o sin sordera.

***Referencias:** (1,3,4,5,6,7,24,25).

I) ECTRODACTILIA, DISPLASIA ECTODERMICA, PALADAR HENDIDO Y SORDERA:

***Sinónimos:** Síndrome EEC, Síndrome de Rudiger.

***Características clínicas:**

Aunque es muy variable, se caracteriza por presentar piel adelgazada con mínima hiperqueratosis, hipoplasia mamilar, cabello esparcido albinótico, anodoncia parcial o microdoncia, labio y/o paladar hendido e hipoplasia mandibular. En manos y pies es llamativa la anormalidad digital, que varía desde sindactilia, hasta ectrodactilia o mano en forma de tenazas de langosta. Anomalías renales asociadas en algunos casos. Las alteraciones oculares descritas van desde escleras azules, fotofobia, blefarofimosis, blefaritis, atresia del conducto lacrimal hasta dacriocistitis e hipertelorismo. Sordera es un hallazgo relativamente poco común. Algunos autores han reportado compromiso neurosensorial entre 40 y 100 dB, mientras otros refieren hipoacusia conductiva mínima o moderada. Parece ser debida a una agenesia o hipoplasia estapedial. Existe evidencia de respuestas disminuidas a la estimulación calórica.

***Rx**: Lo correspondiente a las lesiones ectrodactilicas, pudiendo haber compromiso de las cuatro extremidades.

Etiología: Defecto primario del ectodermo y mesodermo. Se han implicado diversos mecanismos de herencia: casos aislados, autosómico recesivos o autosómico dominantes.
Edad de detección: Prenatal por ecografía o al nacimiento.
Pronóstico: Por lo general hay buena adaptabilidad del paciente a sus limitaciones.
Estudios de ligamiento génico: No conclusivos.
Diagnóstico diferencial:* Ectrodactilia aislada, síndrome de Ectrodactilia-displasia ectodérmica-distrofia macular.
Referencias: (1,3,4,5,6,7,26,27).

III. LA SORDERA EN OTRAS ENFERMEDADES MENOS COMUNES

Además de los síndromes descritos anteriormente, existen otras enfermedades genéticas músculo-esqueléticas que se han observado en menor frecuencia, las que también presentan alteraciones audiológicas, con o sin lesiones oculares asociadas. Mencionemos algunas de ellas:

A) HIPEROSTOSIS CORTICAL GENERALIZADA (ENFERMEDAD DE VAN BUCHEM):

Se ha reportado osteo-esclerosis mandibular, clavicular y costal, con hiperplasia cortical generalizada de todos los huesos. Presenta exoftalmos, pérdida gradual de la visión con papiledema y atrofia óptica. La hipoacusia puede ser neurosensorial o mixta, evidente hacia los 15 años de edad, de progresión gradual y simétrica. El mecanismo hereditario descrito es autosómico recesivo. (1,3,4,5,6,7,29).

B)OSTEITIS DEFORMANS O ENFERMEDAD DE PAGET:

Alteración en la forma y tamaño de los huesos, que se inicia hacia la quinta década de la vida, con abombamiento frontal y agrandamiento del cráneo, alteración de las extremidades inferiores, cifosis y baja talla. Hipoacusia de un 5 al 40% de los casos, neurosensorial, conductiva o mixta, de compromiso bilateral o unilateral. Debida estrechamiento y tortuosidad del conducto auditivo externo. Herencia: autosómica dominante. (3,4,5,6,7,8)

C)ENFERMEDAD JUVENIL DE PAGET:

Se caracteriza por un progresivo alargamiento de la cabeza y cuerpo de los huesos largos de las extremidades, que se hace evidente desde la segunda y tercera década de la vida. Puede presentarse disminución de la agudeza visual por atrofia óptica o estrías angioides. Frecuentemente se observa sordera progresiva mixta entre 60 y 80 dB, evidente en la primera década y probablemente debida a estrechez del

conducto auditivo. Parece heredarse en forma autósomica recesiva. Su detección puede hacerse desde los 4 años de edad (1,3,4,5,6,7,30).

D)DISPLASIA FEMORAL- MIOPIA SEVERA- SORDERA NEUROSENSORIAL:

Se caracteriza por presentar miopía severa, displasia epifisial de la cabeza femoral e hipoacusia neurosensorial. La miopía se hace evidente hacia los 5 años de edad y se acompaña de atrofia del epitelio pigmentario de la retina y alteraciones coroideas. La hipoacusia neurosensorial descrita es asimétrica y variable en severidad, con pérdida repentina de la audición para las frecuencias entre 3000 y 4000 Hz. Su mecanismo de herencia parece ser autosómico recesivo**.** Puede ser detectada en los primeros 5 años de vida. Debe ser diferenciado del síndrome de Stickler, del síndrome de Marshall y de la displasia espondiloepifisial congénita. (1,3,4, 5,6,7,28).

E)SINDROME DE SORDERA CONGENITA Y APLASIA TIBIAL:

Se caracteriza por la ausencia congénita de una o ambas tibias con acortamiento de los miembros inferiores y sordera congénita de grado severo. Herencia probable: autosómica recesiva. Edad de detección: al nacimiento. (2,3,4,5,6,7,8)

F)DISOSTOSIS METAFISIAL- RETARDO MENTAL- SORDERA CONDUCTIVA:

Caracterizado por enanismo de miembros cortos, disostosis metafisial, lordosis o escoliosis, sordera conductiva y leve retardo mental. Puede asociar estrabismo, hiperopia o exotropia. La sordera se hace evidente hacia la adolescencia y usualmente es bilateral y simétrica. Herencia autosómica recesiva. (1,3,4,5,6,31).

G) DISPLASIA CRANEO-METAFISIAL:

Se ha descrito autosómica dominante y recesiva. Se caracteriza por hiperostosis del cráneo y la cara, con ensanchamiento distal metafisial de los huesos largos. Hipertelorismo ocular, nistagmus y disminución de la agudeza visual probablemente debida a atrofia óptica. Sordera de inicio temprano, progresiva hasta ser severa. Atrofia óptica a edades tempranas. (1,3,4,5,6,7,32,33).

H) DISPLASIA CRANEO-DIAFISIAL:

Es una entidad con severo compromiso óseo especialmente limitado a la cara y el cráneo. La sordera ha sido descrita en todos los casos, unos autores la reportan conductiva, otros neurosensorial, pero parece ser más común de tipo mixto y de severidad variable. Parece haber una herencia autosómica recesiva. Los hallazgos radiológicos son característicos. (5,6,7)

I) DISPLASIA FRONTO-METAFISIAL:

Se ha descrito como una displasia craneotubular, consistente en prominente engrosamiento óseo supraorbitario, puente nasal amplio, mentón en punta, sordera conductiva y diversas alteraciones esqueléticas con limitación de los movimientos de la articulación del codo. La sordera ha sido descrita de grado moderado y conductiva, pero en otros casos se ha reportado de tipo mixto y progresiva, la cual usualmente se hace evidente hacia la pubertad. Aunque se trata de una entidad muy heterogénea, el

mecanismo de herencia parece ser recesivo ligado a X, con expresión variable en las mujeres portadoras. (1,4,5,6,7,34).

Finalmente, dada la gran heterogeneidad de la sordera, no resulta extraño encontrarla co-existiendo con un alto número de enfermedades genéticas. Aunque un detallado análisis clínico sumado a un cuidadoso examen físico son de gran utilidad, el estudio radiológico es decisivo en la confirmación de la sospecha diagnóstica en cada caso. Así mismo, la elaboración cuidadosa del árbol genealógico familiar puede orientar de manera importante el enfoque que se le de a cada individuo y a su familia.

REFERENCIAS

1-McKusick V.A. (1990): Mendelian inheritance in man. Ninth edition. The Johns Hopkins University Press. Baltimore.

2-Fraser G.R. (1976): The causes of profound deafness in childhood. The Johns Hopkins University Press. Baltimore. pp. 133-139.

3-Konigsmark B.W., Gorlin R.J. (1976): Genetic and metabolic deafness. W.B. Saunders company. Philadelphia.

4-Buyse M.L. (1990): Birth defects encyclopedia. Center for birth defects information services Inc, and Blackwell Scientific Publications. Massachusetts.

5-Jones K.L. (1988): Smith`s recognizable patterns of human malformation. 4th edition. W.B. Saunders company. Philadelphia. pp. 214-399.

6-Gorlin R.J., Cohen M.M., Levin L.S. (1990): Syndromes of the head and neck, Third edition. Oxford University Press. New York. pp. 167-293.

7-Emery A.E.H., Rimoin D.L. (1990): Principles and practice of medical genetics. Second edition. Churchill-Livingstone. pp. 895-1133.

8-Herrmann J., et al. (1975): The Stickler syndrome (hereditary ophthalmopathy). Birth Defects 11(2): 76-103.

9-Say B., et al. (1977): The Stickler syndrome (hereditary artro-ophthalmopathy). Clin. Genet. 12:179-182.

10-Maumenne I.H. (1979): Vitreoretinal degeneration: a sign of generalized connective tissue diseases. Am. J. Ophthalmol. 88: 432-439.

11-Spallone A. (1987): Stickler syndrome: a study of 12 families. Brit. J. Ophthalmol. 71: 504-509.

12-Spranger J., Langer L.O. (1980): Congenital spondiloepiphyseal dysplasia. Radiology 94: 313- 322.

13-Poole A.R., et al. (1988): Kniest dysplasia is characterized by an apparent abnormal processing of the C-propeptide of type II cartilage collagen resulting in imperfect fibril assembly. J. Clin. Invest. 81: 579-589.

14-Maumenee I.H., Traboulsi E.I. (1985): The ocular findings in Kniest dysplasia. Am. J. Ophthalmol. 100: 155-160.

15-Tamayo M.L., Tamayo G.A., Bernal J.E., Frias J.L., Vergara O., Silva J.C. (1991): A study of the etiology of deafness in an institutionalized population in Colombia, with special reference to genetic causes. Am. J. Med. Genet., 1991.

16-Peterson C.R., et al. (1983): Heterogeneity in osteogenesis imperfecta type I. J. Med. Genet. 20: 203-205.

17-Nicholls A.C., et al. (1984): The clinical features of homozygous @2(I) collagen deficient osteogenesis imperfecta. J. Med. Genet. 21: 257-262.

18-Bollerslev J., et al.(1988): Autosomal dominant osteopetrosis. An otoneurological investigation of the two radiological types. Laryngoscope 98: 411-413.

19-Horton W.A., et al. (1980): Osteopetrosis: further heterogeneity. J. Pediatr 97: 580-585.

20-Beighton P., Hamersma H., Durr L. (1976): The clinical features of sclerosteosis. a review of the manifestations in 25 affected individuals. Ann. Intern. Med. 84: 393-397.
21-Stein S.A., et al. (1983): Sclerosteosis: Neurogenic and pathophysiologic analysis of an american kinship. Neurology 33: 267-277.
22-Cremers C.W.R.J., et al. (1984): Hearing loss in the cervico-oculo-acoustic (Wildervanck) syndrome. Arch. Otolaryngol. 110: 54-57.
23-Wettke-Schaefer R., Kantner G. (1983): X-linked dominant inherited diseases with lethality in hemizygous males. Hum. Genet. 64: 1-23.
24-Vessell E.S. (1960): Symphalangism, strabismus and hearing loss in mother and daughter. N. Engl. J. Med. 263: 839-842.
25-Herrmann J. (1974): Symphalangism and brachydactyly syndromes. Report of the WL symphalangism-brachydactyly syndrome. Bith Defects 10(5): 23-54.
26-Pashayan H.M., Pruzansky S., Solomon L. (1974): The EEC syndrome. Birth Defects 10(7): 105-127.
27-Rollnick B.R., Hoo J.T. (1988): Genitourinary anomalies are a component manifestation in the ectodermal dysplasia, ectrodactyly, cleft lip/palate (EEC) syndrome. Am. J. Med. Genet. 29: 131-136.
28-Pfeiffer R.A., Junemann G., Pulster J., Baver H. (1973): Epiphyseal dysplasia of the femoral head, severe myopia and perceptive hearing loss in three brothers. Clin. Genet. 4: 141-144.
29-Van Buchem F.S. (1971): Hyperostosis corticalis generalisata. Eight new cases. Acta Med. Scand. 189: 257-267.
30-Blanco O., Stivil M., Mautalen C., Schajowicz F. (1977): Familial idiopathic hyperphosphatasia: a study of two young siblings treated with porcine calcitonin. J. Bone Joint Surg. 593: 421-427.
31-Rimoin D.L., McAlister W.H. (1971): Metaphyseal dysostosis, conductive hearing loss and mental retardation: a recessively inherited syndrome. Birth Defects 7(4): 116-122.
32-Cooper J.C. (1974): Craniometaphyseal dysplasia. J. Oral Surg. 12: 196-204.
33-Gorlin R.J., Koszalka M.F., Spranger J. (1970): Pyle`s disease. Familial metaphyseal dysplasia. A presentation of two cases and argument for its separation from craniometaphyseal dysplasia. J. Bone Joint Surg. 52A: 347-354.
34-Beighton P., Hamersma H. (1980): Frontometaphyseal dysplasia: Autosomal dominant or X-linked. J. Med. Genet. 17: 53-56.
35-Forney W.R., Robinson S.J., Pascoe D.J. (1966): Congenital heart disease, deafness, ans skeletal malformations: a new syndrome? J. Pediatr. 68: 14-26.
36-Keutel J., Jorgensen G., Gabriel P.A. (1972): A new autosomal recessive syndrome: peripheral pulmonary stenoses, brachytelephalangism, neural hearing loss and abnormal cartilage calcifications/ossifications. Birth Defects 8(5): 60-68.
37-Gorlin R.J., Scholorf R.A., Paparella M.M. (1971): Cleft palate, stapes fixation, and oligodontia: a new autosomal recessively inherited syndrome. Birth Defects 7(7): 87-88.
38-Stoll C., Levy J.M., Francfort J.J., Roos R., Rohmer A.(1974):

L`association phocomelie-ectrodactyle, malformations des orilles avec surdite, arythmie sinusale. Arch. Franc. Pediatr. 31: 669-680.
39-Sparkes R.S., Graham C.B. (1972): Camurati-Engelmann disease. Genetics and clinical manifestations with a review of the literature. J. Med. Genet. 9: 73-85.
40-Kelemen G. (1965): Marfan`s syndrome and hearing organ. Acta Otolaryngol.(Stockh). 59: 23-32.
41-Ludman H., Hamilton E.B., Eade A.W. (1968): Deafness in myositis ossificans progressiva. J. Laryngol. 82: 57-64.
42-Jaffee I.S. (1968): Congenital shoulder-neck-auditory anomalies. Laryngoscope 78: 2119-2139.
43-Yamamoto H., et al. (1989): Cleidocranial dysplasia: A light microscope, electron microscope, and crystallographic study. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 68: 195-200.
44-Nassif R., Harboyan G. (1970): Madelung`s deformity with conductive hearing loss. Arch. Otolaryngol. 91: 175-178.
45-Thomas T.R. (1964): Familial osteoma of the middle ear. J. Laryngol. 78: 805-807.
46-Patton M.A. (1985): Oculodentoosseous syndrome. J. Med. Genet. 22: 386-389.
47-Traboulsi E.I. (1986): Persistent hyperplastic primary vitreous and recessive oculo-dento- osseous dysplasia. Am. J. Med. Genet. 24: 95-100.
48-Cohen M.M. Jr. (1986): Craniosynostosis: Diagnosis, Evaluation, and Management. Raven Press, New York.
49-Rasmussen S.A., Frias J.L. (1988): Mild expression of the Pfeiffer syndrome. Clin. Genet. 33: 5-10.
50-Cohen M.M. Jr. (1979): Craniosynostosis and syndromes with craniosynostosis: Incidence, genetics, variability, and new syndrome updating. Birth Defects 15(5B): 85-89.
51-Hall E.H., Terezhalmy G.T. (1983): Focal dermal hypoplasia syndrome. J. Am. Acad. Dermatol. 9: 443-451.
52-Scrimgeour E.M., Mastaglia F.L. (1984): Oculopharyngeal and distal myopathy. Am. J. Med. Genet. 17: 763-771.

CAPITULO No. 19

EL SINDROME DE USHER

Martalucia Tamayo F., MD.,MSc.

I. INTRODUCCION:

El síndrome de Usher, retinitis pigmentosa progresiva y sordera neurosensorial congénita, es reconocido hoy en día como la causa más común de asociación de sordera y ceguera en los paises desarrollados.

El síndrome es clínica y genéticamente heterogéneo. Cuatro formas de la enfermedad se han descrito, desde el tipo I hasta el tipo IV, los cuales se clasifican según las diferencias en la función vestibular, el grado de pérdida auditiva, la edad de inicio de la retinitis pigmentosa y el mecanismo hereditario implicado. En algunos simposios internacionales sobre el Síndrome de Usher, se quiso estimar que probablemente solo dos tipos clínicos puedan ser claramente definidos, aceptandose pues la existencia del tipo I y el tipo II, pero dejando pendiente la confirmación de las otras categorias (63, 64).

Mas recientemente, en el simposio del consorcio internacional para el estudio del Síndrome de Usher, realizado en Houston en Mayo de 1993, y en el último realizado en Montreal (Canadá) en Octubre de 1994, se aceptó la posibilidad de considerar varios subtipos moleculares de estas dos variedades clínicas, dado que en los estudios moleculares se ha podido observar la posible presencia de más de un gen para el tipo I y de otros dos o tres genes para el tipo II. En ese momento se presentó evidencia de una conformación molecular del tipo II (Sordera progresiva neurosensorial (65).

II. HISTORIA DEL SINDROME DE USHER

El primer reporte de la enfermedad fue realizado en Berlin en 1858 por el oftalmólogo Aleman von Graefe, quien describió sordera y alteraciones pigmentarias de la retina en tres de cinco hermanos afectados. Pocos años después en 1861, Liebreich describió la asociación en 14 de 241 individuos sordos en Berlin. Los estudios subsecuentes confirmaron estas observaciones, encontrandose retinitis pigmentosa dentro de la población sorda, en una frecuencia mucho más alta de la que se había sospechado anteriormente (Tabla No.19-1). Sin embargo, fué el oftalmólogo Británico Charles Usher, quien en 1914 hizo énfasis sobre la naturaleza hereditaria de esta asociación, razón por la cual el síndrome lleva su nombre. Curiosamente Katsnell en 1981 la denomina "Von Graefe-Usher", mientras que el nombre de "Síndrome de Hallgren" ha sido sugerido para el posible tipo III de la enfermedad (1,2,5,7,9,13,43,50).

III. PREVALENCIA DEL SINDROME DE USHER

En la tabla 19-1 se resumen los datos sobre la prevalencia de retinitis pigmentosa en poblaciones sordas. Como puede observarse, dicha prevalencia varía entre 1.0 y 31.7%, siendo la más alta la encontrada en la población Francesa-Acadiana de Lousiana, probablemente debido al "efecto fundador" y al aislamiento inicial de dicha región. Como se evidencia en dicha tabla, la frecuencia promedio global del síndrome de Usher en los estudios realizados, es de 4.3%. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la mayoría de estas investigaciones se limitaron a poblaciones sordas severamente afectadas, lo que hace suponer que probablemente esta frecuencia en realidad representa solamente el tipo I de la enfermedad.

Por el contrario, la frecuencia de sordera dentro de las poblaciones de retinitis pigmentosa, parece ser mucho más alta que la anterior, puesto que según los datos recopilados en la tabla 24-2, el promedio de los estudios realizados es de 22.3%, aunque su rango varía entre 6.3 y 66.7%. Este enfoque de buscar el síndrome entre individuos con retinitis pigmentosa (RP), permite encontrar en la muestra examinada ambos tipos, tanto el I como el II. Por lo tanto, es posible suponer que este promedio alrededor del 22%, pudiera ser más bien la expresión de la frecuencia combinada de ambos tipos de la enfermedad (3,4,6,11,16).

Los datos para Colombia presentados por Tamayo y colaboradores, muestran que en un estudio de 1715 individuos sordos, 164 (9.6%) presentaban anomalías pigmentarias de la retina sugestivas de retinitis pigmentosa. En poblaciones ciegas, en un estuido de 12295 personas, se evidenció un 18% deRetinitis Pigmentosa y de ellos, el 4.78% del total de ciegos, corresponde a Sindrome de Usher.

El diagnóstico de Síndrome de Usher ha sido confirmado hasta el momento en 46 de ellos, mientras que los demás casos aún se encuentran en estudio. Dentro de esta población confirmada, el 69.6% presenta un síndrome de Usher tipo I, el 26.1% un

tipo II y solamente en una familia (4.3%), se sospecho un Usher tipo III, el que no fué confirmado (54,55). Dado que hoy en dia y gracias a los estudios de ligamiento génico se ha comprobado que estos tipos son genéticamente diferentes, nos parece importante sugerir que de ahora en adelante se consideren separadamente, para asi poder obtener una mejor aproximación de la frecuencia real de la enfermedad y de portadores en una población dada (8,10,12,14).

Por otra parte, los estudios realizados en diferentes paises estiman la prevalencia de la enfermedad entre un 3.0 y un 4.4 por 100.000. Las investigaciones en la población sorda examinada en Colombia, mostraron una prevalencia de 1/30.784, lo que es igual a 3.3 por 100.000 habitantes (17,19,21,24,27,40,44).

IV. DISTRIBUCION RACIAL Y ETNICA

El Síndrome de Usher fué observado inicialmente en Norte América y en paises europeos, llamando la atención que la mayoría de los casos, han sido encontrado en paises nórdicos. Sin embargo, hoy en dia se conocen reportes desde Japon (Jibinkoka, Koizumi 1988), China (Zeng), Colombia (Tamayo), Israel(Sidi 1972,Landau 1956), India(Prakash1974-Basu1978, Ullal1985) y Rusia (Reshetniak 1976). Curiosamente, el Usher tipo I ha sido muy poco descrito entre los asiáticos, así como también es muy raro encontrar cualquier tipo de la enfermedad entre la población negra. Solo se conocen un caso en Nigeria y tres más en africanos-americanos, quienes tenian pruebas vestibulares normales y lenguaje inteligible, tratandose probablemente de un Usher tipo II (15,18,20). Los estudios oftalmológicos realizados en Colombia en poblaciones negras, por la Gran Expedición Humana (Instituto de Genética Humana de la Universidad Javeriana, la Fundación Oftalmológica Nacional y el Departamento de Oftalmología del Hospital de San Ignacio), no han encontrado este sindrome en las zonas visitadas, tanto de la costa pacífica como de la atlantica.

La teoría de que la enfermedad fuera originaria de los paises nórdicos y posteriormente diseminada a las islas Británicas y toda Europa, llegando luego hasta América, no solo es atractiva sino que estaría apoyada por los ancestros Acadianos de la población de Lousiana, donde parece encontrarse la frecuencia más alta del mundo. Infortunadamente, se tiene muy poca información sobre Sur América excepto por los datos de Colombia, en donde los estudios muestran que hasta el momento alrededor del 9% de la población sorda pudiera tener el síndrome (54,55).

V. DESCRIPCION CLINICA Y HETEROGENEIDAD

Usher en 1914 enfatizó la asociación de sordera y retinitis pigmentosa. Hardy en 1940 reportó otros tres casos mostrando un patrón audiométrico clásico descendente, el cual hoy en dia se conoce es propio del tipo II. En 1945 Lindenov argumentó que el síndrome se debe a las manifestaciones pleiotrópicas del gen y no a la sumatoria de efectos de dos genes diferentes. Landau en 1956 encontró hipoexitabilidad en las pruebas vestibulares de algunos pacientes, lo que constituye el primer reporte de diferenciación entre los diferentes tipos de la enfermedad según su función vestibular.

Por otra parte, una curiosa asociación con policitemia vera fué presentada por Muftuoglu en 1975. Existen numerosos subsecuentes reportes de casos, pero fueron Davenport y Omenn quienes en 1978 propusieron una primera clasificación, sobre la que un año después se baso Gorlin para presentar los cuatro tipos conocidos y discutidos hoy en dia. Fishman en 1983 revisa estas clasificaciones e insiste en dividir la enfermedad solamente en los tipos I y II, basados en las manifestaciones oftalmológicas. Por su parte Moller y Kimberling en 1989, enfatizan la importancia de las pruebas vestibulares para separar los tipos de la enfermedad (22,23,26,29,34,36,38).

Aunque la siguiente clasificación ha recibido algunas criticas y sugerencias de cambio, es la más comunmente usada y de la que ampliamente se han comprobado los primeros dos tipos.

TIPO I: Profunda a severa sordera neurosensorial congénita bilateral no progresiva y simétrica, con inicio prepuberal de retinitis pigmentosa y respuesta vestibular ausente.
TIPO II: Leve, moderada o severa sordera congénita no progresiva bilateral y simétrica, con inicio postpuberal de la retinitis pigmentosa y respuesta vestibular normal.

TIPO III: Sordera neurosensorial congénita progresiva, con variable edad de inicio de la retinitis pigmentosa y respuesta vestibular normal o anormal.
TIPO IV: Moderada a profunda sordera congénita, inicio prepuberal de la retinitis pigmentosa y respuesta vestibular normal, compatible con herencia recesiva ligada a X.

Aunque Nuutila en 1970, Karjalainen y Karp en 1989, reportaron sordera progresiva, otros autores insisten en la ausencia de dicha progresión (De Haas, McLeod, Moller, Kimberling). Igualmente, la evidencia sobre la existencia del cuarto tipo es muy pobre y dudosa, aceptandose que la familia original no fué completamente examinada por quien sugirió esa clase de herencia (Bateman 1983).

Recientemente, en el workshop internacional sobre el Síndrome de Usher, se acordó clasificar clínicamente la enfermedad en tipos I, II y III, sin considerar por el momento el tipo IV. En general, ha sido ampliamente aceptada la variabilidad clínica audiológica y oftalmológica, la herencia autosómica recesiva de los dos tipos y la heterogeneidad genética del síndrome (Kaplan 90- Bonneau 90-Fishman,Kimberling y otros).

A. Alteraciones visuales:

Von Alberth en 1958 observó una directa correlación entre el grado de pérdida auditiva y la severidad de alteración del campo visual, sin poder relacionar esto con la agudeza visual. Una alta frecuencia de cataratas después de los 40 años de edad, fué observada por Hallgren en 1959 y Grondahl en 1986. Sin embargo, según Heckenlively, estas no difieren en frecuencia de las observadas en cualquier retinitis pigmentosa (25,28,32,35,41,48). Por otra parte, los pacientes Colombianos parecen presentar cataratas a edades mucho más tempranas que otras poblaciones. Los reportes de Bell o Grondhal difieren de manera importante de los presentados en Colombia por Tamayo y colaboradores. Similar condición parece observarse en lo referente a la edad de inicio de la nictalopia (Bell, Grondahl, Tamayo). Ahora bien, si las cataratas corresponden a una manifestación directa del gen o son secundarias a un proceso degenerativo retiniano, es otro punto de discusión en la actualidad.

Fishman por su parte, demostró que el 44% de sus pacientes tenian buena agudeza visual central, a pesar de presentar serias alteraciones foveales u opacidades lenticulares (1983) y Piazza (1985) confirmó similares resultados en la mayoría de los 106 pacientes examinados. Newsome por su parte, dijo no encontrar complicaciones quirúrgicas inusuales durante la extraccción de cataratas en pacientes con Síndrome de Usher (33,39,51).

Finalmente, la mayor variabilidad clínica del síndrome, parecería encontrarse a nivel de la alteración retiniana, dado que se ha descrito retinitis pigmentosa típica, atípica o sin pigmento (Hallgren, Vernon, Fishman, Tamayo). Awan por ejemplo, reportó la presencia de hamartomas bilaterales de la retina en un paciente con el síndrome. Ahora bien, dado que la alteración retiniana es progresiva, no es infrecuente observar en una misma familia diversos estadíos de la lesión. (30,31). Es por esto, que desde 1969 se viene enfatizando sobre la conveniencia del diagnóstico temprano electrofisiológico de la limitación visual. (Mcvernon Mckay-69, Abraham 1977).

B. Alteraciones audiológicas y vestibulares:

En la clasificación presentada anteriormente se esquematiza por subtipos las caracteristicas de la hipoacusia y de la alteración vestibular.

Aunque tradicionalmente se ha aceptado que la hipoacusia es "No progresiva", llama la atención el reporte de Beatty quien presentó un caso de subita progresión a la sordera total, mientras Meyer en el seguimiento durante cinco años de sus pacientes, no encontró evidencia alguna de progresión (46,47,49). En nuestros estudios en pacientes colombianos, tampoco hemos podido demostrar hipoacusia progresiva. La mayoría de los estudios sugieren una lesión coclear en el Síndrome de Usher, asi como una hipoacusia neurosensorial congénita, simétrica y bilateral. Igualmente, existe un

concenso generalizado sobre el concepto de similaridad intra-familiar y variabilidad inter-familiar, en especial en lo referente al patrón de la sordera, según ha sido puntualizado por Hallgren y Vernon. A este respecto y como dato curioso, en el último simposio del consorcio internacional para el estudio del Síndrome de Usher de Mayo de 1993, los investigadores de Louisiana presentaron interesante evidencia de variabilidad intrafamiliar en pacientes con síndrome de Usher de esa población Acadiana. Esto, sin embargo, parece haber sido unicamente encontrado en esta población, dadas sus peculiares características.

Los estudios histopatológicos son escasos, pero los resultados que corroboran las sospechas clínicas son muy interesantes. En 1907 Siebemann y Bing demostraron por primera vez, similares cambios histopatológicos en la retina y en el órgano de Corti, de un paciente sordo que además presentaba retinitis pigmentosa. Por otra parte, hallazgos muy similares fueron presentados por Buch en 1963, Belal en 1975, Nadol y Cremers en 1988, este último reporta en un caso estudiado al microscopio electrónico, una disminución sifnificativa en la inervación de las células del ganglio espiral.

Con respecto a las alteraciones vestibulares, ha sido evidente que los pacientes con el tipo I de la enfermedad, presentan serias anormalidades al exámen vestibular y al nistagmograma. Ellos suelen presentar alteraciones clínicas evidentes de daño vestibular, como retardo psicomotor, marcha ataxica, torpeza y anormalidades en la coordinación a la marcha. Los pacientes con Síndrome de Usher tipo II por su parte, no presentan anormalidades vestibulares. (Ver figura 19.1)

C. Alteraciones psiquiatricas, neurológicas y de resonancia magnética cerebral (RMC):

Hallgren en 1959 fué quien primero notó la asociación de Síndrome de Usher con alteraciones mentales. El 25% de sus pacientes presentaba severos disturbios emocionales, como esquizofrenia y otros cambios similares a alteraciones maníaco-depresivas. Aunque existen varios reportes de anormalidades mentales, otros autores cuestionan la presencia de estas como parte del síndrome, sosteniendo que bien pudieran ser expresión y resultado del aislamiento que produce la doble limitación visual y auditiva (45,52). Aunque el retardo mental en el Síndrome de Usher ha sido tema de amplia discusión en la literatura mundial, su relación con la enfermedad aún no ha sido completamente aclarada. Psicosis o retardo mental ha sido reportado por Lindenov, Hallgren, Eikmeier, Grondahl, Koizumi, Kimberling, Moller y Tamayo (54,55).

Moller y Kimberling por su parte, decidieron estudiar separadamente sus pacientes con retardo mental o alteraciones neurológicas, sigiriendo que tales casos podrían no corresponder a un Síndrome de Usher, por lo que fueron dejados para un análisis molecular posterior. Por el contrario, Nuutila y Fishman refieren no haber encontrado alteración mental alguna en sus casos.

En cuanto al hallazgo de alteraciones neurológicas, es llamativo encontrar varios reportes que demuestran anomalías del sistema nervioso central (SNC). Bloom por ejemplo, usando tomografía axial computarizada (TAC) observó atrofia cerebelar en seis pacientes. Piazza y Fishman en Chicago por medio de resonancia nuclear magnética, demostraron anomalías cerebelares y de la parte central del cerebro en siete pacientes (59,60). Finalmente, Kimberling y Moller encontraron anomalías del CNS solo en unos pacientes pero no en otros, estudios que se han profundizado más recientemente. Tamayo y colaboradores en Colombia, han realizado resonancia nuclear magnética a 30 pacientes con diagnóstico confirmado de síndrome de Usher, encontrando anormalidades cerebelares en 11 de ellos; datos muy compatibles con lo observado más recientemente en Omaha por Schaeffer y Kimberling.

Recientes investigaciones sobre el Sindrome de Usher, se han encaminado a la determinación de la localización de los genes causantes de los diversos tipos de la enfermedad. Sin embargo, concientes de la necesidad de caracterizar clínicamente la enfermedad y mas aún, cada tipo del sindrome, se ha venido impuldando una serie de trabajos tendientes al estudio de las manifestaciones clínicas.

El grupo colombiano pieonero de estos estudios, conformado por personal del Instituto de Genética Humana de la Universidad Javeriana, la Fundación Oftalmológica Nacional y el Instituto Neurológico de Colombia, ha evaluado desde el punto de vista neuro-radiológico a 30 pacientes colombianos con Sindrome de Usher, tipo I y 12 Usher, tipo II. Sus edades estaban entre los 3 y los 422 años (66).

Los resultados preliminares del examen clínico y de las resonancias, son sorprendentes. Adicional a la clásica pérdida visual y auditiva, propias de esta enfermedad, se encontraron anormalidades en la marcha en el 88.9% de los individuos Usher tipo I y en el 66.7% del los tipo II. La resonancia magnética cerebral (RMC) mostró anormalidades cerebelares (principalmente atrofia) en el 50% de los pacientes Usher tipo I y en el 75% del tipo II. Estas anormalidades no se correlacionan con la edad o el sexo de los afectados, pero sí parecen ahcerlo con el tipo de Sindrome de Usher. De hecho, se evidenció correlación entre la marcha anormal y la RMC anormal en el tipo II del sindrome (Chi cuadrado, valor de P significativo de 0.0333).

Los resultados presentados hasta la fecha, hacen pensar en la necesidad de implementar mas de estos estudios y ampliarlos a otras patologías como Retinitis Pigmentosa, a fin dedeterminar la real significancia de estos hallazgos (66,67).

FIGURA 19.1 - Pruebas vestibulares anormales: paciente Usher tipo I.

En la búsqueda de una explicación a la asociación del síndrome de Usher con retardo mental o psicosis, se han lanzado varias hipótesis. Hallgren, Vernon, Lindenov, Bossu y Tamayo, creen que tales alteraciones mentales y neurológicas observadas en algunos pacientes, pudieran ser manifestación de los efectos pleiotrópicos del gen. La otra teoría en discusión es que se trata de un efecto secundario de la enfermedad, e inclusive de un error de apreciación. Repetidamente se ha insistido en la dificultad obvia de realizar pruebas psicométricas y evaluaciones psicológicas a pacientes con severas limitaciones visuales y auditivas, con lo que probablemente se de pie a interpretaciones erróneas de retardo mental cuando en realidad este no existe. De igual forma, se cree que los disturbios esquizofrénicos son producto de la doble limitación visual y auditiva en el individuo. Aunque la teoría de psicosis como efecto secundario es atractiva, podría resultar demasiado simplista para explicar algunos casos. A nuestro modo de ver, sin duda es necesario realizar mayores evaluaciones en los afectados, en sus familiares y en la población general, a fin de determinar el verdadero valor de tales hallazgos psiquiatricos y neurológicos.

Las últimas investigaciones realizadas por el grupo deTamayo, Rodríguez, Molina, Martínez, Quiroga y Bernal, del Instituto de enética Humana de la Universidad Javeriana, el Departamento de Psiquiatría del Instituto Neurológico de Colombia y la Facultad de Trabajo Social del Colegio Mayor de Cundinamarca, han arrojado resultados preliminares aún mas interesantes.

Se practicó una evaluación psicosocial a 19 familias colombianas con 40 pacientes afectados de Sindrome de Usher, a fin de conocer las necesidades del individuo afectado y la clase de relación que este lleva al interior de su grupo familiar o social. Con esto, se pretendía establecer las implicaciones intrafailiares de la doble limitación de sordera-ceguera. Sorprendió encontrar retardo mental limítrofe, enfermedad psicoafectiva bipolar o severa depresión en el16.7% de os casos estudiados de Sindrome de Usher Tipo I y en el 33.3% de los tipo II. Así mismo, una buena proporción de padres de familia, abandona el hogar o rechaza rotundamente a sus hijos, cuando se les confirma la doble limitación sensorial. La mayoría de ellos se siente rechazado por padres o hermanos, e incluso, aislado de su círculo social mas cercano.

El mismo estudio demuestra que los pacientes con Usher tipo I, generalmente alcanzan un menor grado de escolaridad, aunque usualmente adquierem mejor rehabilitación laboral que los individuos del tipo II. Esto probablemente se deba a que los pacientes tipo I suelen asistir a la escuela para sordos, donde reciben rehabilitación adecuada para esto. Por supuesto, se pone en evidencia la necesidad de crear escuelas de rehabilitación para personas con la doble limitación, pues el individuo sordo-ciego no tiene acceso fácil a un programa que contemple este grado de comproiso sensorial.

El último fin de esta investigación en Colombia, pretendía determinar las necesidades psico-sociales básicas del paciente, resaltar la importancia del diagnóstico temprano, resaltar la necesidad de una asesoría genética familiar adecuada, la de una ayuda psiquiátrica y la de establecer un programa temprano de rehabilitación y educación en estas personas, según sus necesidades, capacidades y habilidades. En respuesta a estso estudios, ya se cuenta en Colombia con dos instituciones manejando esta problemática: El Instituto Nacional para Sordos (INSOR) y El Centro de rehabilitación de Niños Ciegos y Sordos en Bogotá.

D. Expresión en heterocigotos y detección de portadores:

Muchos investigadores han examinado la posibilidad de que el heterocigoto presente alguna manifestación clínica de la enfermedad. El interés en tales estudios fué mostrado primeramente por Hallgren en 1959, quien propuso realizar ERG y audiometrías en los padres de los afectados. Kloepfer en 1966 por ejemplo, sugirió una aparente alta frecuencia de hipoacusia en una serie de portadores para el tipo I de la enfermedad, datos que no fueron estadisticamente significativos. Alteraciones visuales

y auditivas en los portadores han sido observadas por Kloepfer, Holland, Davenport y Kimberling (23,53,56,57). Sin embargo, otros autores niegan anormalidad alguna (Sondheimer, Karjalainen, Grondahl). En nuestros trabajos en las familias colombianas con varios hijos afectados, los resultados son sugestivos de anormalidad pero no suficientemente concluyentes, para demostrar anormalidades al ERG o a la audiometría en padres de afectados, los cuales sabemos son heterocigotos, portadores obligados del gen. Sin duda, con los datos que se tienen hasta el momento es imposible hacer conclusiones, aunque no deja de ser importante proponer una estandarizacion de las técnicas clínicas o paraclínicas empleadas en la detección de portadores. Por fortuna y gracias a los estudios moleculares, en muy pocos años podría ofrecerse un método confiable para detectar heterocigotos.

VI. MECANISMO DE HERENCIA

La enfermedad presenta una reconocida herencia autosómica recesiva. Los padres son portadores obligados del gen y la frecuencia de consanguinidad entre ellos suele ser inversamente proporcional a la frecuencia del gen en la población general.
En el trabajo realizado en nuestra población Colombiana, hemos podido detectar una frecuencia de consanguinidad bastante más baja de la que se creyó inicialmente, dado que el gen no parecer ser tan raro en nuestra población general. En diversas regiones del país, hemos podido detectar una gran proporción de casos únicos en familias pequeñas, donde el número de hijos estaba reducido a uno o dos. Esto nos plantea el interrogante, de si hay alguna tendencia voluntaria de los padres en estos casos a decidir no tener más hijos, o si por el contrario, como ya lo propusieron Tamayo y Bernal en su publicación de 1991, podríamos lanzar la hipótesis de que hay una fertilidad reducida en las familias con Síndrome de Usher. Este es un punto que, con las recientes publicaciones que sugieren hipomotilidad ciliar y de espermatozoides en los afectados de síndrome de Usher, merece ser estudiado en más detalle.

Siguiendo las leyes de la herencia Autosómica Recesiva, los dos padres portadores del gen tienen una probabilidad del 25% de tener hijos sanos, un 50% de que sean portadores sanos y un 25% de que sean afectados o enfermos. Usualmente se evidencia que los padres son sanos y en los estudios familiares no es infrecuente encontrar varios hermanos afectados en una misma generación. Como ya se explicó en el capítulo correspondiente a los mecanismos de herencia, los hijos de los afectados serán heterocigotos obligados, pero clínicamente sanos.

En conclusión, 135 años después de la descripción original de Von Graefe, el Síndrome de Usher continúa siendo una condición enigmática y fascinante, sobre la que se trabaja intensamente hoy en dia (58, 61,62). Solo las investigaciones clínicas, inmunológicas, bioquímicas y moleculares, daran luz sobre la genética y la etio-pato-fisiología de tan incapacitante e irreversible entidad.

TABLA 19-1

FRECUENCIA DE
RETINITIS PIGMENTOSA EN POBLACION SORDA

PAIS	*No.TOTAL*	*No.RP*	*%RP*	*REFERENCIA*
Alemania	241	14	5.8	Liebreich -1861
Alemania	303	06	2.0	Lent- 1870
Alemania	519	05	1.0	Wilhemi-1873
Francia	200	05	2.5	Hocquard-1875
Alemania	100	03	3.0	Adler- 1876
Inglaterra	110	06	5.5	Lee - 1883
Alemania	095	05	5.3	Shafer- 1884
Alemania	074	08	10.8	Lemcke-1892
Noruega	771	23	3.0	Uchermann- 1896
Holanda	383	11	2.9	Mulder- 1902
Austria	064	04	6.3	Hammerschlag-1907
Rusia	100	02	2.0	Snegreff- 1909
Suecia	149	05	3.4	Kling- 1932
Italia	150	03	2.0	Larriccia-1932
Dinamarca	480	28	5.8	Lindenov- 1945
Francia	213	03	1.4	Doll- 1947
Hungria	266	01	0.6	Alberth- 1958
Francia	179	22	12.3	Grimaud - 1962
USA	139	44	31.7	Kloepfer- 1966
Colombia	1.715	46	2.4	Tamayo- 1991*
USA	240	08	3.3	Danish- 1963

*:Datos parciales, estudio en progreso:
Sospechosos de tener el síndrome:9.56%
Diagnóstico comprobado hasta ahora en el 2.4%

TABLA 19-2

FRECUENCIA DE SORDERA
EN POBLACION CON RETINITIS PIGMENTOSA

PAIS	*No.TOTAL*	*No.SORDERA*	*%SORDERA*	*REFERENCIA*
Inglaterra	1681	560	33.3	Nettleship-1909
Inglaterra	0069	030	43.5	Usher-1914
Alemania			22.7	Leber- 1915
Inglaterra	0919	096	10.4	Bell- 1922
Alemania	0877	127	14.5	Wibaut- 1931
Alemania	0020	009	45.0	Steinberg- 1937
USA	0041	018	43.9	Wortis-1940
Dinamarca	0150	042	28.0	Kierrumgaard-1948
Italia	0156	013	08.0	Pagliarani-1949
Israel	0022	014	63.6	Landau- 1956
Francia	0020	011	55.0	Zanotti- 1958
Checoslovaq.	0022	005	22.7	Nemec- 1960
Suiza	0118	016	13.6	Ammann- 1961
Francia	0023	012	52.2	Cordier- 1964
Rumania	0015	010	66.7	Cinca- 1966
Italia	0161	022	12.2	Martini- 1985
Colombia	0012	003	25.0	Tamayo- 1991*

*: Datos parciales, estudio aún en progreso.

REFERENCIAS

1. -Abraham, F.A.,Cohen H. Sohmer. 1977. Usher Syndrome: Electrophysiological tests of the visual and auditory systems. Doc. Ophthal. 44:435-444.

2. -Airaksinen, E.M., Airaksinen, M.M., Sihvola, P., Marnela, K.M. 1981. Decrease in the uptake of taurine in blood platelets of retinitis pigmentosa patients. Metabol. Paed. Ophthalmol. 5:45-48.
3. -Alberth, B., Lampe,I. 1961. Neue beobachtungen uber den zusammenhang der Verringerung des Sch- and horvermogens an patienten mit degeneration pigmentosa retinae. Von Graefe's. Arch. Klin. Exp. Ophth. 163:575-579.
4. -Belal A. Jr, 1975. Usher's Syndrome (Retinitis pigmentosa and deafness): A temporal bone report. J. Laryngol. Otol. 89:175-181.
5. -Bell J. 1922 (1933). Retinitis pigmentosa and allied diseases. In Treasury of Human Inheritance, vol 2, Cambridge University Press, London.
6. -Bonneau, D., Kaplan, J., Berthier, M., Seger, J., Dufier, J.L., Frezal, J., 1990. Evidence against linkage of the gene for Usher's Syndrome type I with group specific component (GC) on chromosome 4. Ann. Genet.(Paris). 33:103-104.
7. -Boughman J.A. and Fishman G.A., 1973. A genetic analysis of retinitis pigmentosa. Brit. J. Ophthal. 67:449-454.
8. -Boughman J.A., Vernon M., Shaver K.A., 1983. Usher Syndrome: Definition and estimate of prevalence from two high-risk populations. J. Chron. Dis., 36:595-603.
9. -Buyse M.L. (1990): Birth defects encyclopedia. Center for Birth Defects Information Services Inc, and Blackwell Scientific Publications. Massachusetts.
10.-Cinca, D., Pana, I., and Manescu, M. 1966. [Genetic and clinical aspects of Usher's syndrome. in Romanian]. Otorinolaringologie 11:19-30.
11.-Daiger, S.P., Bertin, T.K., Smith, R.J.H., Pelias, M.Z.,1987. Tentative linkage of Usher's syndrome to GC on human chromosome 4. Abst (HGM9). Cytogenet. Cell. Genet. 46:602.
12.-Davenport, S.L.H., O'Nuallain, S., Ommen, G.S., Wilkus, R.J., 1978. Usher syndrome in four hard-of-hearing siblings.Pediatrics 62: 578-583.
13.-Davenport, S.L.H., Ommen, G.S., 1977. The heterogeneity of Usher syndrome. Publication 426, Amsterdam, Excerpta Medica Foundation,International Congress Series,Abstract 215:87-88.
14.-De Haas E.B.H., Van Lith G.H.M., Rijnders J., Rumke, A.M.L., and Volmer, C.H.,1970. Usher's syndrome with special reference to heterozygous manifestations. Doc. Ophthal. 28:166-190.
15.-DiMauro S., et al. (1985): Mitochondrial myopathies. Ann Neurol 17: 521-528.
16.-Emery A.E.H., Rimoin D.L. (eds). (1990): Principles and practice of medical genetics. Vol 1-2. Second edition. Churchill-Livingstone. Edinburgh.
17.-Fishman, G., Vasquez, V., Fishman, M. and Berger, D.,1979. Visual loss and foveal lesions in Usher's syndrome. Brit. J. Ophthalmol. 63:484-488.
18.-Fishman, G.A., Kumar, A., Joseph, M.E., Torok, N., Anderson, R.J. 1983. Usher's syndrome: Ophthalmic and Neuro-otologic findings suggesting genetic heterogeneity. Arch. Ophthalmol. 101: 1367-1374.
19.-Franceschetti, A. and Klein, D. 1947-48. Dominant retinitis with deafness. Continia Neurol. 8:339-342.

20.-Franceschetti, A.J. Francois, J. and babel, J., 1963. Les heredo-degenerescences chorio-retiniennes degenerescence tapeto-retinienne et suridite. Rapp Soc Franc. Ophtalm. 1128-1148 Masson. paris.
21.-Goode, R.L., Rafaty, F.M., Simmons, F.B., 1967. Hearing loss in retinitis pigmentosa. Pediatrics 40:875-880.
22.-Gorlin R.J., Cohen M.M., Levin L.S. (1990): Syndromes of the head and neck. 3th edition. Oxford University Press. New York.
23.-Gorlin, R.J., Tilsner, T.J., Feinstein, S., et al., 1979. Usher's syndrome type III. Arch. Otolaryngol. 105: 353-354.
24.-Grondahl, J. and Mjoen, S., 1986. Usher syndrome in four Norwegian countries. Clin. Genet. 30: 14-28.
25.-Dufier J., Frezal J., Munnich A. (1992): A gene for Usher syndrome type I (USH1) maps to chromosome 14q. Genomics 14: 979-988.
26.-Goldstein J.L., Fialkow P.J. (1973): Alstrom syndrome. Report of threee cases with further delineation of the clinical, pathophysiological, and genetic aspects of the disorder. Medicine 52: 53-71.
27.-Hallgren, B., 1959. Retinitis pigmentosa combined with congenital deafness; with vestibulo-cerebellar ataxia and mental abnormality in a proportion of cases. A clinical and genetico-statistical study. Acta. Psychiatr. Scand. (Suppl), 138:5-101.
28.-Heckenlively, J.,1982. The frequency of posterior subcapsular cataract in the hereditary retinal degenerations. Am. J. Ophthal. 93: 733-738.
29.-Holland, M.G., Cambie, E. and Kloepfer, W.,1972. An evaluation of genetic carriers of Usher's syndrome. Am. J. Ophthalmol 74:940-947.
30.-Jacobson S.M. (1990): Bardet-Biedl syndrome, Chapter 188. En: Gold D.H. and Weingerst T.A. (eds): The eye in systemic disease. J. B. Lippincott.
31.-Jacobson S.G., Borruat F.X., Apathy P.P. (1990): Patterns of rod and cone dysfunction in Bardet-Biedl syndrome. Am. J. Ophthalmol 109(6): 676-688.
32.-Jimenez-Sierra J.M., Ogden T.E., Van Boemel G.B. (1989): Inherited retinal diseases. A diagnostic guide. The C.V. Mosby Company. St Louis.
33.-Jones K.L.(1988): Smith`s recognizable patterns of human malformation. 4th edition. W.B. Saunders company. Philadelphia.
34.-Karjalainen, S., Terasvirta, M., Karja, J., Kaariainen, H., 1985.Usher's syndrome type III:ENG findings in four affected and six unaffected siblings. J. Laryngol. Oto. 94:43-48.
35.-Karp, A., Santore, F., 1983. Retinits pigmentosa an progressive hearing loss. J. Speech Hearing Disord. 48:308-314.
36.-Kimberling, W.J., Moller, C.G., Davenport, S.L.H., Lund, G., Grissom, M.D., Priluck, I.A., White, V., Weston, M.D.,Biscone-Halterman, K., Brookhouser, P.E.,1989. Usher syndrome: Clinical findings and gene localization studies. Laryngoscope 99:66-72.
37.-Kimberling, W.J., Weston, M.D., Moller, C.G., Davenport, S.L.H., Shugart, Y.Y., Priluck, I.A., Martini, A., Milani, M., Smith, R.J.H., 1990. Localization of Usher syndrome type II to chromosome 1q. Genomics 7:245-249.
38.-Konigsmark B.W., Gorlin R.J.(1976): Genetic and metabolic deafness. W.B. Saunders company, Philadelphia.

39.-Kling, I., 1932. Bidrag till Konnedom om ogonforandrigar has dovstumma. Hygeia 94:743-760.
40.-Kloepfer, H.W., Laguaite, J.K., McLaurin, J.W., 1966. The hereditary syndrome of congenital deafness and retinitis pigmentosa (Usher syndrome). Laryngoscope 76:850-862.
41.-Kumar, A., Fishman, G. and Torok, N., 1984. Vestibular and auditory function in Usher syndrome. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 93:600-608.
42.-Lewis, R.A., Otterud, B., Stauffer, D., Lalouel, J.M. and Leppert, M., 1989. Mapping recessive ophthalmic diseases: Linkage of the locus for Usher syndrome type II to a DNA marker on chromosome 1q. Genomics 7:250-256.
43.-Liebreich, R., 1861. Abkunft aus Ehen unter Blulsverwandten als grund von Retinitis pigmentosa. Dtsch. Klin. 1:53-55.
44.-Lindenov, H., 1945. The aetiology of deaf-mutism with special reference to heredity. Op. Ex Domo Biol. Hered. Hum., Univ. Hafniensis. 8: 1-268.
45.-Mangotich, M., Misiaszek, J., 1983. Atypical psychosis in Usher's syndrome. Psychosomatics 24: 674-745.
46.-Martini, A., Magnan, G., Tormene, A., Borsetto, P., Steindler, P. 1985. The prevalence of hearing loss in retinitis pigmentosa and of retinitis pigmentosa in familial hearing loss. Adv. Audiol. 3:41-47.
47.-McGovern, F.H., 1960. Association of nerve deafness and retinits pigmentosa. Ann. Otol. Rhin. Laryngol. 69:1044.
48.-McLeod, A.C., McConnell, F.E., Sweeney, A., Cooper, M.C., Nance, W.E., 1971. Clinical variation in Usher's syndrome. Arch. Otolaryngol. 94: 321-334.
49.-Merin, S., Abraham, F.A., Auerbach, E., 1974. Usher's and Hallgren's syndromes. Act. Genet. Med. Gemellol. (Roma) 23: 49-55.
50.-Mckusick V.A. (1992): Mendelian inheritance in man. 10th edition. The Johns Hopkins University Press. Baltimore.
51.-Pagon R.A. (1988): Retinitis pigmentosa. Major review. Surv. Ophthalmol 33(3): 137-177.
52.-Reinstein N.M., Chalfin A.I. (1971): Inverse retinitis pigmentosa, deafness, and hypogenitalism. Am. J. Ophthalmol. 72: 332-341.
53.-Small R.G. (1968): Coat`s disease and muscular dystrophy. Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol 72: 225-231.
54.-Tamayo Ml., Bernal JE., Tamayo GE., Frias JL, et al. (1991): Usher syndrome: results of a screening programm in Colombia. Clin Genet 40: 307-311.
55.-Tamayo ML., Bernal JE., Tamayo GE, Frias JL. (1992): Study of the etiology of deafness in an institutionalized population in Colombia. Am J med Genet 44: 405-408.
56.-Toussaint D., Danis P. (1971): An ocular pathologic study of Refsum`s syndrome. Am. J. Ophthalmol 72: 342-347.
57.-Young G.F., Leon-Barth C.A., Green J. (1970): Familial hemiplegic migraine, retinal degeneration, deafness and nystagmus. Arch. Neurol 23: 201-209.
58.- Nuutila A. (1970): Dystropia retinae pigmentosa-dysacusis syndrome (DRD): A study of the Usher or Hallgren syndrome. J Hum Genet 118: 57 - 88.

59.-Piazza L., Fishman GA., Farber M., Derlacki D., Anderson RL. (1986): Visual acuity loss in patients with Usher's syndrome. Arch Ophthalmol 104: 1336 - 1339.
60.- Piazza L., Fishman GA., Kaplan RD., Horowitz AL., Hind WA., Maffe MF. (1987): Magnetic resonance imaging of central nervous system defects in Usher syndrome. Retina 7: 241-245.
61.-Usher CH. (1914): On the inheritance of retinitis pigmentosa, with notes of cases. R. Lond. Ophthalmol Hosp Rep 19: 130 - 236.
62.- Vernon M. (1969): Usher syndrome: Deafness and progressive blindness. Clinical cases, prevention, theory and literature survey. J Chronic Dis 22: 133-151.
63.- Bernal, J, Tamayo, M.L. (Septiembre 1994): Genética al día: La evaluación Genética encaminada al diagnóstico. Pediatría. Vol 229, No. 3: 193-194.
64.- Tamayo, M.L., Bernal, J (Septiembre 1993): Importancia de la evaluación genética en el estudio del niño con limitación visual o auditiva. Pediatría. Vol 228, No. 3: 98-101.
65.- Bernal, J, Tamayo, M.L. (Junio 1994): Genética al día: El advenimiento de la genética molecular en la medicina de hoy. Pediatría. Vol 229, No. 22: 135-137.
66.- Tamayo, M.L., Plaza, S, Bernal, J, Maldonado, C, Alvira, G, Tamayo, G, Zambrano, M. (1993): Resonancia magnética cerebral en Sindrome de Usher. Universitas Medica. Vol 34. No. 1:25-31.
67.- Tamayo, M.L., Maldonado C, Plaza S, Alvira G, Tamayo G, Zambrano M., Frías JL, Bernal J. Neuroradiology and Clinical aspects of Usher Syndrome. Clin Genet 50: 126-132, 1996.

CAPITULO No. 20

OTRAS RETINOPATIAS QUE ASOCIAN SORDERA

Martalucia Tamayo F., MD., MSc.

I. INTRODUCCION

Son varias las enfermedades genéticas que asocian alteraciones pigmentarias de la retina y sordera (15,16,17,19,20,21,30,36). Es sumamente importante aclarar que no todo paciente que presente retinopatía y sordera, necesariamente tiene un Síndrome de Usher. En el capitulo anterior ya hemos visto exhaustivamente los criterios para determinar esta entidad, pero debemos conocer otra gran cantidad de enfermedades que pudieran simularlo o parecersele en algunos aspectos.

Algunas corresponden a una retinopatía primaria, mientras que otras hacen referencia a una retinopatía secundaria, usualmente asociada a alguna alteración sistémica de base (22,23,24,25,26, 27,28,29,). Concretamente en este capítulo nos referiremos a las retinopatías primarias que se acompañan de alguna clase de hipoacusia. Un resumen de las entidades más comunes se presenta a continuación:

SINDROMES QUE ASOCIAN RETINOPATIA E HIPOACUSIA

ALBERS-SCHONBERG. Enfermedad de:
Osteopetrosis autosómica recesiva.
ALPORT. Síndrome de:
Nefropatía, sordera neurosensorial, cataratas, miopía y desprendimiento retiniano.
ALSTROM. Síndrome de:
Obesidad troncular no permanente, degeneración pigmentaria de la retina, sordera, diabetes mellitus, nefropatia, calvicie o acantosis nigricans.
COCKAYNE. Síndrome de:
Sordera neurosensorial, alteraciones pigmentarias de la retina, atrofia óptica, enanismo caquéctico y retardo mental.
FLYNN-AIRD. Síndrome de:
Hipoacusia neurosensorial, atípica degeneración pigmentaria de la retina, miopía, cataratas, ataxia, calvicie, atrofia parcial de la piel y alteraciones óseas.
FRIEDREICH. Ataxia de:
Degeneración espino-cerebelar, incoordinación motora, alteración pigmentaria de la retina,atrofia óptica y sordera neurosensorial.

HALLGREN. Enfermedad de:
Retinopatía pigmentaria, sordera neurosensorial, ataxia y retardo mental. Su existencia es ampliamente cuestionada como el tipo III del Síndrome de Usher.
KEARNS- SAYRE. Síndrome de:
Oftalmoplegia externa progresiva, ptosis, retinopatía pigmentaria, defecto de conducción cardiaca y sordera.
MARSHALL. Síndrome de:
Sordera neurosensorial congénita, base nasal aplanada, hipoplasia medio-facial, miopía y cataratas.
MIOPIA, SORDERA Y HABITUS MARFANOIDE. Síndrome de:
Aracnodactilia, queratoconus, miopía e hipoacusia neurosensorial.
MUCOPOLISACARIDOSIS, tipo I:
Síndrome de Hurler. Fascies de gargola, opacidad corneal temprana, atrofia óptica, ERG anormal, retardo mental, talla baja, anomalías esqueléticas, sordera.
REFSUM. Enfermedad de:
Alteración pigmentaria de la retina, elevación de ácido fitánico, ataxia cerebelar, ictiosis y sordera.

II- RETINOPATIA Y SORDERA

A. SINDROME DE ALSTROM:

Sinónimos: Síndrome de degeneracion retiniana, diabetes mellitus y sordera neurosensorial. Síndrome de Alstrom-Hallgren.
Caracteristicas clínicas:
En 1959 se describió este síndrome consistente en obesidad troncular de inicio temprano, degeneración retiniana atípica prepuberal, diabetes mellitus en la vida adulta y sordera neurosensorial progresiva. En el 50% de los casos se ha descrito hipogenitalismo sin polidactilia. Algunos pocos pacientes han presentado nefropatía asociada. La talla, la inteligencia y el exámen neurológico, son normales en todos los casos. Unos pocos individuos han presentado acantosis nigricans o hipo-pigmentación de la piel.

El compromiso visual es debido principalmente a pérdida de la visión central por el daño retiniano, aunque en todos los pacientes se observan cataratas, usualmente del polo posterior. Puede haber nistagmus al inicio de la enfermedad, algunos presentan glaucoma, luxación del cristalino, alteraciones vítreas y ocasionalmente atrofia óptica. El compromiso audiológico se hace evidente desde la temprana infancia, con una lesión neurosensorial que progresa a moderada o severa hipoacusia hacia la segunda o tercera décadas. Se cree que existe un compromiso coclear y hasta el momento no se han definido alteraciones vestibulares.
Etiología: Posiblemente autosómica recesiva.

Edad de detección: Desde el primer año de edad por el compromiso visual. En general en la temprana infancia.
Estudios de ligamiento génico: No definidos.
Diagnóstico diferencial: Síndrome de Laurence-Moon, síndrome de Bardet-Biedl.
Referencias (1,2,3,4,5,6).

B. SINDROME DE KEARNS-SAYRE:

Sinónimos: Síndrome de oftalmoplegia externa progresiva, degeneración pigmentaria de la retina y defectos de conducción cardiaca. Síndrome de kearns-Shy. Citopatía mitocondrial. Síndrome de oftalmoplegia plus.
Caracteristicas clínicas:
El síndrome basicamente se caracteriza por oftalmoplegia externa progresiva, transtornos de conducción cardiaca y retinopatía pigmentaria atípica. Su alteración visual clásica es la ptosis y oftalmoplegia de los músculos oculares externos, que usualmente se inicia en la primera o segunda décadas de la vida. La alteración pigmentaria retiniana es variable, pudiendo presentarse en forma central, de caracter fino, difuso o granular. No se encuentran los acúmulos de espiculas de hueso propios de la retinitis pigmentosa típica y algunas veces el patrón semeja más el de una retinopatía en sal y pimienta. En ocasiones se asocia a atrofia óptica o proptosis ocular. El 40% de los afectados presenta disminución de la agudeza visual o ceguera nocturna.

No es infrecuente observar disfagia, disartria o disfonía, así como hipotonía de los musculos faciales y un proceso miopático proximal o distal de las extremidades, sin atrofia ni fasciculaciones. Los defectos de conducción cardiaca estan presentes en la mayoría de los pacientes. Van desde un bloqueo parcial de rama hasta bloqueos atrioventriculares de diversa severidad e inclusive crisis de Stokes-Adams. En cuanto a las limitaciones auditivas, estan presentes en el 54% , siendo basicamente hipoacusias de tipo mixto o neurosensoriales con mayor compromiso de altas frecuencias. Se ha postulado la presencia de una lesión coclear o cerebral como etiología de la alteración auditiva. En una tercera parte de los pacientes se encuentra función vestibular anormal.

Etiología:
Parece haber una alteración neurogénica implicada en la patogénesis de la enfermedad. Se han sugerido posibles etiologías inmunológicas, infecciosas y metabólicas, siendo estas últimas las más intensamente estudiadas recientemente, comprobandose alteraciones del metabolismo y deleciones del DNA mitocondrial. Aunque una gran parte de los casos han sido esporádicos, diversos mecanismos han sido postulados, sugiriendose una herencia autosómica dominante, autosomica recesiva y hasta ligada a X.
Edad de detección: En la primera década de la vida.
Estudios de ligamiento génico: Aunque aún se desconoce si corresponden a un defecto primario o secundario, diferentes deleciones a nivel del DNA mitocondrial han sido reportadas.

Diagnóstico diferencial: Todas las entidades del grupo de oftalmoplejia plus, según la clasificación de Drachmann en 1968.
Referencias: (1,2,3,4,5,7,8,9).

C. SINDROME DE RETINITIS PIGMENTOSA-NISTAGMUS-MIGRAÑA HEMIPLEJICA Y SORDERA NEUROSENSORIAL:

Sinónimos: Enfermedad descrita por Young, Leon-Barth y Green en 1970. Algunos autores usan este nombre para referirse a ella.
Caracteristicas clínicas:
Clasicamente se presenta migraña, acompañada de tinnitus o zumbidos ocasionales, seguida de hemiplegia corporal ipsilateral total o parcial, síntomas que desaparecen a las pocas horas. Poco antes del ataque migrañoso se presenta nistagmus, visión borrosa y alteraciones parciales del campo visual. En algunos casos se ha descrito alteraciones pigmentarias de la retina, ceguera nocturna, constricción del campo visual y muy ocasionalmente cataratas. Hipoacusia bilateral neurosensorial ha sido reportada desde los primeros años de vida, con una pérdida cercana a los 80 dB en las frecuencias menores de 4000 Hz.
Etiología: No es muy claro el mecanismo de herencia debido a los pocos casos reportados. Parece ser una entidad autosómica dominante.
Edad de deteccción: Ocasionalmente antes de los 5 primeros años de vida, en general en la primera década.
Estudios de ligamiento: No se conocen.
Diagnóstico diferencial: Síndrome de Usher, Síndrome de Refsum, otras retinopatias.
Referencias: (1,2,4,10).

D. SINDROME DE REFSUM:

Sinónimos: Heredopatía atáxica polineuritiforme.
Caracteristicas clínicas:
Basicamente es una retinitis pigmentosa, hipoacusia, polineuritis hipertrofica crónica con compromiso motor y sensorial distal progresivo, ataxia y otros signos cerebelares, con elevación de proteínas de liquido cefaloraquideo y del ácido fitanico sérico. Por lo general hacia la segunda década se presenta debilidad muscular y disminución de la agudeza visual. Ceguera nocturna lentamente progresiva, constricción del campo visual, no es infrecuente observar anosmia, hemeralopia, nistagmus o anisocoria. El 80% presenta cataratas posteriores. La enfermedad también asocia alteraciones cardiacas, esqueléticas y dermatológicas. La pérdida auditiva es usualmente neurosensorial y asimétrica, con gran variabilidad en el grado de severidad y progresión lenta. Su inicio es hacia la segunda década de la vida y compromete particularmente las frecuencias altas. Parece no haberse documentado alteraciones vestibulares.
Etiología:

Se ha encontrado acumulo lipídico a nivel de higado y meninges y algunos estudios recientes de patología ocular han reportado este mismo fenómeno a nivel del epitelio pigmentario de la retina. Por otra parte, parece existir alguna alteración en la cadena larga de los ácidos grasos, lo que indirectamente pudiera estar interfiriendo con la incorporación del ácido palmitico al ester de la vitamina A del ciclo de la rodopsina. La enfermedad es la expresión de un defecto metabólico en la oxidación del ácido fitanico, lo que ocasiona su acumulo y elevación serica. El mecanismo de herencia es autosómico recesivo y al parecer es posible detectar portadores mediante cultivo de fibroblastos.
Edad de detección: Final de la primera o inicio de la segunda década.
Diagnóstico diferencial: Síndrome de kearns-Sayre, Síndrome de Usher, síndrome de Dejerine-Sottas.
Referencias: (1,2,3,4,5,11,12,13).

E. SINDROME DE RP INVERSA-HIPOGONADISMO-SORDERA NEUROSENSORIAL:

Sinónimos: Entidad descrita por Reistein y Chalfin.
Caracteristicas clínicas:
Alteraciones pigmentarias de la retina con patrón de típicas espiculas de hueso en el polo posterior, alrededor de la macula y el disco óptico, con estrechamiento vascular. Esclerosis coroidea ocasionalmente, escotomas en el campo visual y anormalidades al ERG. No hay ceguera nocturna. Hipogonadismo e hipogenitalismo tanto masculino como femenino. La pérdida auditiva es neuro-sensorial, lentamente progresiva de grado variable y de inicio en la segunda o tercera décadas de la vida. No se conocen datos sobre las pruebas vestibulares.
Etiología: Probable herencia autosómica recesiva.
Edad de detección: En la época de la pubertad por el hipogenitalismo, pero las lesiones auditivas y oculares se hacen evidentes después de la segunda década.
Estudios de ligamiento: Desconocidos.
Diagnóstico diferencial: RP clásica o típica, Síndrome de Alstrom.
Referencias: (2,5,12,14).

F. SINDROME DE RETINOPATIA-DISTROFIA MUSCULAR-RETARDO MENTAL Y SORDERA:

Sinónimos: Sordera, cambios retinianos, desgaste muscular y retardo mental. Enfermedad de Coats y distrofia muscular.
Caracteristicas clínicas:
Descrito por Small en 1968, se caracteriza por desprendimiento retiniano, enfermedad de Coats (retinitis exudativa y hemorragica), variable tortuosidad de vasos retinianos y telangiectasias. Distrofia muscular desde los primeros años de vida, especialmente en cara, tronco y extremidades. La hipoacusia puede ser congénita o iniciarse en la primera década. No se conocen datos de las pruebas vestibulares.

Etiología: Presumiblemente herencia autosómica recesiva.
Edad de detección: Variable. Primera o segunda década, según evolución y progresión de los sintomas mentales y visuales.
Estudios de ligamiento: Desconocidos.
Diagnóstico diferencial: Enfermedad de Coats.
Referencias: (2,12,18).

III. ESTUDIO DE LAS RETINOPATIAS ASOCIADAS A SORDERA:

Lo más importante es definir si se trata de un Síndrome de Usher o alguna otra entidad similar. Toda evaluación clínica conlleva las siguientes valoraciones importantes:

A - Valoración Otolaringológica:

**** Evaluación audiológica:***

Toda persona con retinitis pigmentosa o con cualquier forma de retinopatía, debe ser evaluada en su función audiológica. Debe realizarse historia clínica de audición durante su vida e incluir antecedentes de familiares con posible lesión auditiva. Debe medirsele su audición con audiometría, logoaudiometría, definir si usa o no audífonos, prueba de Weber, Rinné y en algunos casos hasta timpanograma u otras valoraciones más específicas de audición.

**** Evaluación Vestibular:***

Recopilar información acerca de su desarrollo psicomotor, indagar por posibles problemas de equilibrio, tinnítus, medicamentos ingeridos y otras enfermedades concomitantes.
El exámen físico debe contemplar una evaluación de ambos oídos, pruebas vestibulares mínimas, reflejos tendinosos, pruebas calóricas, coordinación motora. Es decir, el paciente debe ser sometido a una completa evaluación otoneurológica, buscando la presencia de alteraciones a ese nivel.

B.- Valoración Oftalmológica:

Recopilar historia personal y familiar de la edad de detección del problema visual, nictalopia, anomalías del campo visual u otras alteraciones oculares. El exámen físico debe encaminarse a detectar todo tipo de anormalidad posible, por lo tanto es importante la definición clara de anormalidades pigmentarias dela retina u otros problemas asociados. La mayoría de las veces se hace necesario practicar los siguientes exámenes: Electro-retinograma (ERG), test de agudeza visual, fundoscopia, fotos de fondo de ojo, angiografía y completa valoración a la lámpara de hendidura.

C.- Valoración Genética:

En todo paciente con retinopatía y sordera, idealmente debe realizarse una completa valoración por médico genetista. Allí debe evaluarse la presencia o no de dismorfología, en algunos casos se requiere cariotipo, debe definirse que clase de patología se esta sospechando, si hay más personas afectadas en la familia y como estan ellas afectadas. Igualmente, en esta evaluación se buscará la presencia de otros hallazgos físicos concluyentes de alguna enfermedad específica.

D.- Conclusión final del estudio:

Finalmente, una vez que se tenga toda esta valoración integral del paciente y sus familia, las diferentes especialidades deberán discutir y analizar cada caso en particular, para llegar a una conclusión diagnóstica en forma conjunta. Con relativa frecuencia se observa que se requiere aún otras evaluaciones más, aparte de las tres fundamentales ya mencionadas aquí, pero eso es algo que se debe decidir sobre cada caso en particular.

En resumen, la valoración de otras entidades similares al Síndrome de Usher, que también presentan lesiones retinianas con sordera, debe ser integral y total, ya que existen varios diagnósticos diferenciales muy importantes (31,32,33,34,35,36) Como colorario del capítulo, no toda asociación de retinitis pigmentosa con sordera, es necesariamente un síndrome de Usher, por lo tanto, cada caso debe ser analizado en particular y siempre en forma multidisciplinaria.

REFERENCIAS

1-Mckusick V.A. (1990): Mendelian inheritance in man. 9th edition. The Johns Hopkins University Press. Baltimore.

2-Konigsmark B.W., Gorlin R.J.(1976): Genetic and metabolic deafness. W.B. Saunders company, Philadelphia.

3-Jones K.L.(1988): Smith`s recognizable patterns of human malformation. 4th edition. W.B. Saunders company. Philadelphia.

4-Gorlin R.J., Cohen M.M., Levin L.S. (1990): Syndromes of the head and neck. 3th edition. Oxford University Press. New York.

5-Buyse M.L. (1990): Birth defects encyclopedia. Center for Birth Defects Information Services Inc, and Blackwell Scientific Publications. Massachusetts.

6-Goldstein J.L., Fialkow P.J. (1973): Alstrom syndrome. Report of threee cases with further delineation of the clinical, pathophysiological, and genetic aspects of the disorder. Medicine 52: 53-71.

7-DiMauro S., et al. (1985): Mitochondrial myopathies. Ann Neurol 17: 521-528.

8-Ogasahara S., et al. (1985): Improvement of abnormal pyruvate metabolism and cardiac conduction defects with coenzyme Q10 in Kearns-Sayre syndrome. Neurology 35: 372-377.

9-Bernal J.E., Winz O., Tamayo M.L. (1986):

10-Young G.F., Leon-Barth C.A., Green J. (1970): Familial hemiplegic migraine, retinal degeneration, deafness and nystagmus. Arch. Neurol 23: 201-209.

11-Toussaint D., Danis P. (1971): An ocular pathologic study of Refsum`s syndrome. Am. J. Ophthalmol 72: 342-347.

12-Jimenez-Sierra J.M., Ogden T.E., Van Boemel G.B. (1989): Inherited retinal diseases. A diagnostic guide. The C.V. Mosby Company. St Louis.

13-Emery A.E.H., Rimoin D.L. (eds). (1990): Principles and practice of medical genetics. Vol 1-2. Second edition. Churchill-Livingstone. Edinburgh.

14-Reinstein N.M., Chalfin A.I. (1971): Inverse retinitis pigmentosa, deafness, and hypogenitalism. Am. J. Ophthalmol. 72: 332-341.

15-Jacobson S.M. (1990): Bardet-Biedl syndrome, Chapter 188. En: Gold D.H. and Weingerst T.A. (eds): The eye in systemic disease. J. B. Lippincott.

16-Jacobson S.G., Borruat F.X., Apathy P.P. (1990): Patterns of rod and cone dysfunction in Bardet-Biedl syndrome. Am. J. Ophthalmol 109(6): 676-688.

17-Pagon R.A. (1988): Retinitis pigmentosa. Major review. Surv. Ophthalmol 33(3): 137-177.

18-Small R.G. (1968): Coat`s disease and muscular dystrophy. Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol 72: 225-231.

19- Abraham, F.A.,Cohen H. Sohmer. 1977. Usher Syndrome: Electrophysiological tests of the visual and auditory systems. Doc. Ophthal. 44:435-444.

20.-Airaksinen, E.M., Airaksinen, M.M., Sihvola, P., Marnela, K.M. 1981. Decrease in the uptake of taurine in blood platelets of retinitis pigmentosa patients. Metabol. Paed. Ophthalmol. 5:45-48.

21.-Belal A. Jr, 1975. Usher's Syndrome (Retinitis pigmentosa and deafness): A temporal bone report. J. Laryngol. Otol. 89: 175-181.

22.-Bell J. 1922 (1933). Retinitis pigmentosa and allied diseases. In Treasury of Human Inheritance, vol 2, Cambridge University Press, London.
23.-Boughman J.A. and Fishman G.A., 1973. A genetic analysis of retinitis pigmentosa. Brit. J. Ophthal. 67:449-454.
24.-Davenport, S.L.H., Ommen, G.S., 1977. The heterogeneity of Usher syndrome. Publication 426, Amsterdam, Excerpta Medica Foundation,International Congress Series,Abstract 215:87-88.
25.-Franceschetti, A. and Klein, D. 1947-48. Dominant retinitis with deafness. Continia Neurol. 8:339-342.
26.-Franceschetti, A.J. Francois, J. and babel, J., 1963. Les heredo- degenerescences chorio-retiniennes degenerescence tapeto-retinienne et suridite. Rapp Soc Franc. Ophtalm. 1128-1148 Masson. paris.
27.-Goode, R.L., Rafaty, F.M., Simmons, F.B., 1967. Hearing loss in retinitis pigmentosa. Pediatrics 40:875-880.
28.-Gorlin, R.J., Tilsner, T.J., Feinstein, S., et al., 1979. Usher's syndrome type III. Arch. Otolaryngol. 105: 353-354.
29.-Hallgren, B., 1959. Retinitis pigmentosa combined with congenital deafness; with vestibulo-cerebellar ataxia and mental abnormality in a proportion of cases. A clinical and genetico-statistical study. Acta. Psychiatr. Scand. (Suppl), 138: 5-101.
30.-Heckenlively, J.,1982. The frequency of posterior subcapsular cataract in the hereditary retinal degenerations. Am. J. Ophthal. 93: 733-738.
31.-Karp, A., Santore, F., 1983. Retinits pigmentosa an progressive hearing loss. J. Speech Hearing Disord. 48:308-314.
32.-Kling, I., 1932. Bidrag till Konnedom om ogonforandrigar has dovstumma. Hygeia 94:743-760.
33.-Liebreich, R., 1861. Abkunft aus Ehen unter Blulsverwandten als grund von Retinitis pigmentosa. Dtsch. Klin. 1:53-55.
34.-Lindenov, H., 1945. The aetiology of deaf-mutism with special reference to heredity. Op. Ex Domo Biol. Hered. Hum., Univ. Hafniensis. 8: 1-268.
35.-Martini, A., Magnan, G., Tormene, A., Borsetto, P., Steindler, P. 1985. The prevalence of hearing loss in retinitis pigmentosa and of retinitis pigmentosa in familial hearing loss. Adv. Audiol. 3:41-47.
36.-McGovern, F.H., 1960. Association of nerve deafness and retinits pigmentosa. Ann. Otol. Rhin. Laryngol. 69:1044.

III. PARTE

CAPITULO 21

ASPECTOS INMUNOGENETICOS DE LAS ALTERACIONES VISUALES Y AUDITIVAS

Alberto Gomez G., PhD

I - INTRODUCCION

Las alteraciones visuales de origen genético que no cursan con malformaciones, se caracterizan por una histopatología típica de un proceso inflamatorio, y ésta sería la principal evidencia de que el sistema inmunológico está implicado en ese tipo de enfermedades (73,79,80,82,88,89). En entidades como las Retinitis, que han sido las más estudiadas en modelos experimentales hasta el dia de hoy, se ha postulado implicar un mecanismo inmunogénico (15,16,24,42,58).

La teoría del origen inmunológico de algunas patologías visuales, además del argumento inicial de inflamación, cuenta con dos argumentos suplementarios:

1. - Se presentan alteraciones en la sangre periferica de pacientes afectados, tales como:

-Autoanticuerpos (2, 5, 8, 9, 29, 30, 31, 32, 37)
- Reactividad de anticuerpos a antígenos oculares (5, 8, 9, 322, 33, 34, 35)
- Reactividad celular contra componentes de retina ((2, 6, 33, 36-41)
- Disminución en la producción de interferon gamma (5, 42,43, 44, 30)
- Reducción en el número de linfocitos circulantes. (30, 38, 45)
- Disminución en la respuesta linfocitaria después de estimulación con los mitógenos fitohemaglutinina y concanavalina A. (43, 30, 38, 46)

2- Se puede inducir la patología ocular (retinitis, uveitis) en modelos animales tras la inoculación intra-venosa de antigenos retinianos (10,22,23,28,34,38,60,61,64,74,78,87).

Estos dos temas de investigación han sido objeto de múltiples hipótesis y trabajos experimentales, con el fin de llegar a una conclusión global sobre la etiología de estas enfermedades.

En las siguientes páginas se describirán los resultados más sobresalientes en estos temas según el siguiente esquema:

- *Sistema Inmunológico Ocular Normal*
- *Alteraciones Inmunológicas en la Enfermedad Ocular*
- *Modelos Animales Experimentales de la Enfermedad Ocular*
- *Bases Inmunogenéticas de las Alteraciones Visuales*

Finalmente se tratarán las posibles implicaciones de los hallazgos experimentales en la terapia futura de este tipo de patología ocular.

II - SISTEMA INMUNOLOGICO OCULAR NORMAL

El ojo es un órgano altamente vascularizado y por consiguiente se encuentra en contacto íntimo con el sistema inmune circulante. Las regiones de mayor contacto sanguineo son la uvea, retina, iris, coroide y cuerpo ciliar. Se encuentran también algunas regiones que normalmente estan fuera del alcance del sistema inmune circulante (por ejemplo la cornea). En el individuo sano, los componentes inmunológicos siguen su curso normal sin detenerse en la cámara ocular. Por el contrario, en el paciente con alteración visual, se puede encontrar una acumulación de los componentes inmunológicos que definen la inflamación. El hecho de que anticuerpos y células inmunes se detengan en este órgano se debe probablemente a que encuentran un estímulo antigénico específico que puede ser, como se verá más adelante, de origen autólogo o heterólogo.

III - ALTERACIONES INMUNOLOGICAS EN LA ENFERMEDAD OCULAR

Los hallazgos en pacientes reportados en la literatura científica en los últimos años, aunque algunas veces contradictorios, demuestran como se altera el sistema inmune en la patología ocular (2,5,6,8-10,21,29). Se mencionarán los resultados que tratan de inmunidad humoral (autoanticuerpos) y de inmunidad celular (linfocitos T) por separado:

a- Autoanticuerpos:

Spalton y colaboradores mostraron desde el año 1978, cómo se pueden encontrar autoanticuerpos (anti-músculo liso y anti-nucleares) en 30% de los pacientes estudiados en comparación de solo un 15% encontrado en individuos sanos (5). Galbraith y colaboradores encontraron auto-anticuerpos anti- neurofilamento en 17/34

pacientes con Retinitis Pigmentosa (vs.1/30 individuos sanos)(8). Estos auto-anticuerpos parecen ser específicos de este tipo de Retinitis, puesto que no se encontraron en otras enfermedades oculares. También se reportaron en 12/37 familiares "sanos" lo cual indica una cierta predisposición genética a producir este tipo de auto-reactividad.

El grupo de Gregerson en la Universidad de Yale mostró anticuerpos contra antígenos retinianos (bovinos) en pacientes con uveitis: específicamente contra el antigeno S (9) (Ver tabla 21-2). Hendricks y Fishman pusieron en evidencia anticuerpos anti-fotoreceptores (murinos) del tipo IgM en pacientes con Retinitis Pigmentosa (RP) (2).
Estudios realizados por Chant sobre autoinmunidad en degeneraciones retinianas, demuestran, al analizar un grupo de pacientes con Retinitis Pigmentosa (116) y otras enfermedades oculares, dentro de las cuales se incluye Sindrome de Usher, que al ser comparadas con un grupo control responden con autoanticuerpos en un 37% los pacientes con Retinitis Pigmentosa, 33% del otro grupo de pacientes y solamente un 22% del grupo control (34).

Hacia 1991 el enfoque de los estudios en retinopatías tuvieron énfasis en la medición de la respuesta humoral contra péptidos sintéticos de antígenos retinianos, comparados con la respuesta a extracto puro, demostrámdose en una forma clara, anticuerpos que reaccionan con antígenos retinianos, que anteriormente habían demostrado inducir retinopatías en forma reconocida pudiendo ser interpretado como el reflejo de elementos autoinmunes responsables de alguna manera de la pérdida de la visión. (522).

A partir de estos cuatro trabajos, se puede confirmar una autoinmunidad humoral asociada a RP y uveítis, pero no es posible definir si ésta es causa o consecuencia de la patología. En efecto se ha demostrado que el daño tisular puede liberar moléculas autólogas que serán reconocidas por el sistema inmune como extrañas. Sin embargo el grupo de Gillian (30) postula una probable etiología viral en el desarrollo de esta autoreacción puesto que el antigeno neurofilamentoso autólogo reconocido sería semejante a un virus neurotrópico.

Es así como Williams y colaboradores en 1991 y 1992 reportan altos títulos de anticuerpos IgG contra el virus de la Rubeola en pacientes con Retinitis Pigmentosa, además de pacientes con desprendimiento retiniano, degeneración macular y retinopatías diabéticas, lo cual ha hecho analizar la posibilidad que exista un antígeno viral específico que altere la inmunoregulación en estos pacientes, o que exista un rompimiento dela barrera sanguínea retiniana que permita el acceso del virus a la retina.

Todo esto hace pensar que estas enfermedades puedan estar presentando un fenómeno de mimetismo molecular entre glicoproteínas del virus de la Rubeola y

proteínas del sistema nervioso central, permitiendo un mecanismo autoinmune (43, 53, 54)

b- Células T autoreactivas:

La respuesta celular T contra antigenos oculares ha sido estudiada en pacientes con RP y en individuos sanos. Esta respuesta requiere de la presencia de las moléculas HLA (ver Tabla 21-1) en la membrana de las células oculares puesto que el linfocito T (a diferencia del anticuerpo) solo puede reaccionar contra antigenos que le son presentados por estas moléculas.

David Abi-Hanna y Denis Wakefield, demostraron que las células uveales que aparentemente no expresan moléculas HLA de clase I o de clase II "in vivo", pueden ser inducidas "in vitro" a expresarlas en presencia de algunas citoquinas como el Interferón gamma. Estos investigadores comprobaron también que las células uveales que expresan HLA pueden presentar diferentes antígenos a los linfocitos T (6).

TABLA 21 - 1

H L A

Las moléculas HLA se expresan en la membrana de la mayoría de las células del organismo. Se encuentran 2 clases principales: clase I (HLA-A, HLA-B y HLA-C) y clase II (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP). Tienen una herencia autosómica co-dominante y son altamente polimórficas en la población, es decir, que presentan gran cantidad de alelos. Asi, es muy improbable que dos individuos no relacionados tengan el mismo tipo HLA total o combinatoria de especificidades de clase I y de clase II. Sin embargo se pueden compartir ciertos alelos en la población general.

Se ha encontrado que algunas enfermedades se presentan con mayor frecuencia en individuos que tienen el mismo HLA. Por ejemplo: 90% de los pacientes con espondilitis anquilosante presentan el HLA-B27. En algunas enfermedades con componente ocular, como por ejemplo en la Enfermedad de Graves, se ha encontrado una asociación con el HLA-DR3.

Robert Hendricks y Gerald Fishman reportaron una reactividad T anti-retina (especificamente anti-antigeno S retiniano) en sangre periférica de pacientes con RP (2). Encontraron además una producción alterada de interferón gamma en estos pacientes. Sin embargo estos autores, asi como Hirose y colaboradores, reportan la existencia de células T que también reaccionan contra el antigeno S retiniano en individuos sanos (10). La diferencia entre pacientes y controles puede estar en la frecuencia total de este tipo de célula autoreactiva en la sangre periférica y mejor aún, en la frecuencia intra-ocular de este tipo celular.

Chant en 1985 también evaluó la respuesta linfoproliferativa a extracto humano crudo, indicando una sensibilización en los pacientes con Retinitis Pigmentosa (34), datos que contradicen a los encontrados por Hendricks, el cual no halla respuesta significativa al antígeno S en estos pacientes. (41)

IV - MODELOS ANIMALES EXPERIMENTALES DE LA ENFERMEDAD OCULAR

Los modelos animales utilizados en la investigación de las bases inmunogenéticas de las alteraciones visuales han permitido un avance considerable en el conocimiento de la fisiopatogénia de este tipo de enfermedades. Básicamente se han utilizado ratas y ratones puesto que se demostró (11-20) que en estos animales se podía inducir la patología ocular tras la inyección de derivados retinianos como el antigeno S y una proteína asociada a fotoreceptores (IRBP) (11-20). Ver tabla 21-2.

TABLA 21-2

Antigeno S
Es una Rodopsin-kinasa de 40 kD que se encuentra en la superficie de Retina y Glandula Pineal.
Antigeno IRBP
Es una Glico-lipo-proteína de 140 kD que se encuentra en la matriz inter-retiniana (entre neuro-retina y epitelio pigmentoso retiniano). Su función es la de transportar retinoides entre estos dos sectores de la retina. De ahí proviene su nombre: "Proteína Intersticial que Liga Retinol".

Gracias a estos modelos se sabe por ejemplo cuales son las proteínas oculares que son más inmunogénicas (4,15). Se pudo comprobar que se puede inducir una tolerancia a estas proteínas dependiendo de la vía de inmunización (11). Por otro lado, se han podido caracterizar los genes de estas proteínas oculares y estudiar en detalle las regiones específicas de estas moléculas que serían candidatas a la inmunoterapia en el humano.

V - BASES INMUNOGENETICAS DE LAS ALTERACIONES VISUALES

Como se vió en las secciones III y IV, algunos componentes oculares son altamente inmunogénicos. Qué hace entonces que solamente en algunos individuos se desarrolle la enfermedad?. Se pueden postular dos causas probables:

1- Que la reacción inmunológica se inicia con una infección microbiana (8). Sin embargo, no se ha encontrado en forma concluyente ningún agente viral o bacteriano en los pacientes con alteración visual.

2- Que la reacción inmunológica anti-ocular se da en pacientes que poseen un sistema inmune particular, es decir, un sistema conformado por algunos genes que codifican para anticuerpos y para receptores de la célula T, que definen la especificidad autoinmune.

Para que esto sea posible deben cumplirse tres condiciones:

a-Que la molécula producida (Anticuerpo o Receptor T) no sea contra-seleccionada en la ontogénia del sistema inmunitario.

b-Que las células que portan los anticuerpos o receptores T autoreactivos (Linfocito B y Linfocito T, respectivamente) escapen a la regulación a la que normalmente son sometidos todos los linfocitos en la sangre periferica.

c-Que el individuo, en lo que respecta a la respuesta celular T, posea moléculas HLA que sean buenas presentadoras de los antígenos oculares implicados en la autoinmunidad. Ya se ha demostrado que no todas las moléculas HLA presentan todos los antigenos (7). Asi pues, el polimorfismo del HLA permitiría explicar porque algunas alteraciones visuales son hereditarias y como el sistema inmune se encuentra condicionado por genes como los del HLA en la respuesta a antigenos oculares.

Este tipo de reacción inmunológica presente en alteraciones visuales como las Retinitis y la Uveitis podría, desde este punto de vista, tener una base común con enfermedades autoinmunes o alérgicas que afectan al ojo (Tabla 21-3).

TABLA 21-3

ENFERMEDADES AUTOINMUNES QUE PRESENTAN ALTERACIONES VISUALES	
Síndrome de Sjogren	Síndrome de Reiter
Esclerosis Multiple	Lupus Sistemico
Enfermedad de Graves	Síndrome de Behçet

VI. INMUNOGENETICA DE LAS ALTERACIONES AUDITIVAS.

Estas hipótesis se pueden hacer extensivas a algunas enfermedades auditivas como el Menier y otras que han mostrado reactividad de tipo autoinmune (22-28). Sin embargo en el caso de la patología de oído no se han logrado identificar hasta el momento antigenos inmunogénicos diferentes al colágeno tipo II que esta involucrado en las autoinmunidades clásicas. Este hecho hace suponer que la inmunopatología descrita a este nivel no es específica y que podría resultar de otro tipo de lesiones desencadenantes de la autoinmunidad.

Ya se han logrado modelos animales para las enfermedades de oído que permitirán, como en el caso de las enfermedades visuales y en conjunto con los estudios "in vitro" a partir de material humano, definir las bases inmunogenéticas de estas enfermedades. De esta manera, se abrirá definitivamente la posibilidad de una inmunoterapia específica en un futuro (22,23,26,27).

Dentro de los últimos aportes se encuentra un trabajo realizado por el Dr. Moscicki, en la Universidad de Harvard, en el Departamento de Medicina, Otología y Laringología. Midieron la respuesta humoral de pacientes con sordera conductiva y Sindrome de Cogan, comparados con sueros de pacientes con anticuerpos antinucleares positivos y sueros de sujetos normales, demostrando que los pacientes reconocen una proteína de 68 kD, anticuerpos que no estan presentes en ninguno de los casos de sordera por otras causas (47).

Además se estableció que los anticuerpos estaban presentes en el 89% de los pacientes que tenían activa la enfermedad, y en el 87% de los que habían mejorado con el uso de esteroides.

Este reporte señala una clara asociación entre la presencia de anticuerpos contra una proteína específica y la aparición y desarrollo de la sordera conductiva y Sindrome de Cogan.

VII- CONCLUSION

En este capítulo se describieron las bases inmunopatológicas de algunas enfermedades con alteración visual. Se tomaron como prototipo la Retinitis Pigmentosa y la Uveitis, en las que se han demostrado elementos de respuesta inmúne localizados en el globo ocular. Se revisaron igualmente los datos existentes sobre las bases inmunogenéticas de algunas enfermedades que producen alteraciones auditivas.

Dadas las evidencias hasta el presente, se hacen necesarios más estudios encaminados a elucidar el papel de la autoinmunidad en las enfermedades visuales y auditivas de origen genético (55). Estos estudios han sido posibles gracias a los trabajos de las bacteriologas Sandra Ramirez y Consuelo Romero, quienes contaron

con la colaboración del Banco de Ojos (Cobancol) y la Fundación Oftalmológica Nacional.

REFERENCIAS

1- Stites D.P., Stobo J.D., Fudenberg H.H. and Wells J.V. "Basic And Clinical Immunology", Lange Medical Publications Fifth Edition, 1984.

2- Hendricks R.L. and Fishman G.A. "Cellular Immune Function of Patients with Retinitis Pigmentosa" 1986, Invest. Ophtalmol. Vis. Sci. 27:356-363

3- Chan C.C. et al., "Pathology of Experimental Uveoretinitis in Mice" 1990, Journal of Autoimmunity 3:247-255

4- Caspi R.R. et al., "Experimental Autoimmune Uveoretinitis in mice. Induction by a single Eliciting Event and Dependence on Quantitative Parameters of Immunisation" 1990, Journal of Autoimmunity 3:237-246

5- Spalton D.J., Rahi H.S. and Bird A.C., "Immunological studies in Retinitis Pigmentosa associated with Retinal Vascular Leakage" 1978, British Journal of Ophtalmology 62:183-187

6- Abi-Hanna D. and Wakefield D., "HLA Antigens in Ocular Tissues. III. Antigen Presentation by Gamma Interferon-Treated Cultured Uveal Cells" 1989, Human Immunology 24:31-39

7- Gomez A. et al., "Role of Different Lymphocyte Subsets in Human Anti-viral T Cell Cultures" 1989, Cellular Immunology 118:312-327

8- Galbraith G.M.P. et al., "Antibodies to Neurofilament Protein in Retinitis Pigmentosa" 1986, Journal of Clinical Investigation 78:865-869

9- Gregerson D.S. et al., "Serum Antibody Levels of Uveitis Patients to Bovine Retinal Antigens" 1981, Invest. Ophtalmol. Vis. Sci. 21:669-680

10- Hirose S. et al., "A Cell Line and Clones of Lymphocytes from a Healthy Donor with Specificity to S-Antigen" 1988, Invest. Ophtalmol Vis. Sci. 29:1636-1641

11- Nussenblatt R.B. et al., "Inhibition of S-Antigen Induced Uveoretinitis by Oral Induction of Tolerance with S-Antigen" 1990, Journal of Immunology 144:1689-695

12- Wacker W.B. and Lipton M.M., "Experimental Allergic Uveitis: I. Production in the Guinea Pig and Rabbit by Immunisation with Retina in Adjuvant" 1988, Journal of Immunology 101:151-156

13- Marak G.E. and Narsing A.R., "Retinal S Antigen Disease in Rats" 1982 Ophtalmic Res. 14:29-39

14- Kotake S. et al., "Stimulation in Vitro of Lymphocytes for Induction of Uveoretinitis Without any Significant Proliferation" 1990, Journal of Immunology 145:534-539

15- Donoso L.A. et al., "Human Interstitial Retinoid Binding Protein: A Potent Uveitopathogenic Agent for the Induction of Experimental Autoimmune Uveitis" 1989,Journal of Immunology 143:79-83

16- Borst D.E. et al., "Interphotoreceptor Retinoid-Binding Protein: Gene Characterisation, Protein Repeat Structure and its Evolution" 1989, Journal of Biological Chemistry 264:1115-1123

17- Gery I. et al., "Uveoretinitis and Pinealitis Induced by Immunisation with Interphotoreceptor Retinoid Binding Protein" 1986, Invest. Ophtalmol. Vis. Sci. 27:1296-1300

18- Redmond T.M. et al., "Isolation and Characterisation of Monkey Interphotoreceptor Retinoid-Binding Protein, a Unique Extracellular Matrix Component of the Retina" 1985, Biochemistry 24:787-793
19- Fong S-L. et al., "Purification and Characterisation of a Retinol-Binding Glycoprotein Synthesized and Secreted by Bovine Neural Retina" 1984, Journal of Biological Chemistry 259:6534-6542
20- Kotake S. et al., "Repeated Determinants within the Retinal Interphotoreceptor Retinoid-Binding Protein (IRBP): Immunological Properties of the Repeats of an Immunodominant Determinant" 1990, Cellular Immunology 126:331-342
21- Milam A.H and Jacobson S.G., "Photoreceptor Rosettes with Blue Cone Opsin Immunoreactivity in Retinitis Pigmentosa" 1990, Ophtalmology 97:1620-1631
22- Cho J.S. et al., "Effect of local immunisation of type II collagen induced ear disease" 1989, Abstracts of the XIV World Congress of Otorhinolaringology: 1221
23- Harada T. et al., "IL-1 induced inner ear lesion: IL-1 increased macrophages in the endophtalmic sac and hearing loss in mice" 1989, Abstracts of the XIV World Congress of Otorhinolaringology: 1233
24- Nam S.H. et al., "Type IX Collagen and Immune Response in Ear Tissues" 1989, Abstracts of the XIV World Congress of Otorhinolaringology: 1240
25- Veldman J.E, "Immunobiology of Aural Cholesteatoma" 1989 Abstracts of the World Congress of Otorhinolaringology: 1245
26- Yoo T.J. et al.,"Molecular Characterisation of an Epitope Responsible for Type II Collagen Induced Ear Disease in Rhesus Monkeys and Mice" 1989, Abstracts of the XIV World Congress of Otorhinolaringology: 1247
27- Yoo T.J. et al., "Experimental Animal Model for Immunologically Induced Inner Ear Lesions" 1989, Abstracts of the World Congress of Otorhinolaringology: 1248
28- Zanetti F.R. et al., "Cellular Immunity in Patients with Inner Ear Disorders" 1989, Abstracts of the XIV World Congress of Otorhinolaringology: 1249
29- Galbraith G.M.P. and Fudenberg H.H., "One Subset of Patients with Retinitis Pigmentosa has Immunologic Defects" 1984, Clinical Immunol. and Immunopathol. 31:254-260
30- Galbraith. et al. ""One subset of patients with retinitis Pigementosa has immunologic defects. Retina, 1984. 40: 2254-260.
31- Bonifaz et al. "Cellular immune status in Retinitis pigmentosa" Ophtalmology 1988. 95:1696-703.
32- Brinkman et al. "Cell mediated immunity after retinal detachment as determined by limphocyte stimulation". Am J of Ophtalm. 1978. 86: 260-265.
33- Newsome et al. "Retinal S antigen reactivity in patients with Retinitis Pigmentosa and Usher' s Sindrome. Retina. 1984. 4: 195-199.
34- Chant et al. " Autoimmunity in hereditary retinal degeneration". British J of Ophtalmol. 1985. 69: 19-24.
35- Chant et al. "Autoimmunity: A possible factor in the development of retinal degeneration in he RCS rat". Clinical Immunology and Immunopathology. 1985. 22: 419-427
36- Nussenblatt et al. "Cellular immune responsiveness of uveitis patients to retinal S antigen". Am J of Ophtalmol. 1980. 89:173-179.

37- Gregerson et al. "Identification of a potent new pathogenic site in human retinal S antigen which induces experimental autoimmune uveoretinitis in Lewis rats". Cellular Immunology. 1990. 128: 209-219.
38- Heredia et al. "Altered cellular immunity and supressor cell activity in patients with primary retinitis pigmentosa". British J of Ophtalmol. 1981. 65: 850-854.
39- Wacker et al. ""Experimental allergic uveitis. Isolation, characterization and localization of a soluble uveitopathogenic antigen from bovine retina". 1977. 119: 1949-1958.
40- Merryman et al. ""Characterization of a new, potent, immunopathogenic epitope in S antigen taht elicits T cells expressing VB8 and V alpha 22-like genes. J of Immunol. 1991. 146: 75-80.
41- Yamamoto et al. ""Cellular immune responses to retinal antigens in Retinitis Pigmentosa". Arch Clin Exp Ophtalmol. 1992. 230:119-123.
42- Hook et al. ""Retinitis Pigmentosa associated with a defect in the production of interferon gamma"". Am J of Ophtalmol. 1983. 96:755-758.
43- William et al. ""Antibody response to Rubella virus antigen and structural proteins in Retinitis Pigmentosa" J of Infectious Diseases. 1992. 166: 525-530.
44- Detrick et al. "Expression of HLA-DR antigen on retinal pigment ephitelial cells in Retinitis Pigmentosa"". Am J of Ophtalmol. 1986. 101: 584-590.
45- Hendricks et al. ""Limphocyte subpopulation ansS antigen reactivity in Retinitis Pigmentosa". Arch Ophtalmol. 1985. 103: 61-65.
46- Gregerson et al. "Serum antibody levels of Uveitis patients to bovine retinal antigens". Invest Ophtalmol Vis Sci. 1981. 21: 669-680.
47- Mosciki et al. ""Anticuerpos contra proteinas del oído interno asociados con sordera neurosensorial". JAMA. 1994. 272: 611-616.
48- Kotake et al. ""Repeated determinants within the retinal interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRPBP): immunological properties of the repeats of an immunodominant determinant". Cellular Immunology. 1990. 126: 331-342.
49- Nessenblatt et al. " S antigen uveitis in primates". Arch Ophtalmol. 1981. 99: 1090-1092.
50- Yamaki et al. " Rat pineal S antigen: sequence analysis reveals presence of alpha transducin homologous sequence". FEB. 1989. 2247: 307-311.
51- Dua et al. "The effect of retinal S antigen specific monoclonal antibody therapy on experimental autoimmune uveoretinitis and experimental autoimmune pinealitis" Clin Exp Immunol. 1989. 75: 100-105.
52- Thirkill et al. ""Antibody indictions of secondary and superimpossed retinal hypersensitivity in Retinitis Pigmentosa" . Am J of ophtalmol. 1991. 112: 132-137.
53- Williams et al. "Systemic immunostimulation after retinal lasser treatment in Retinitis Pigmentosa". Clin Immunol and Immunopathol. 1992. 64: 78-83.
54- Williams et al. " An increased exxpression of high serum antirubella antibodies in diverse retinal diseases" The J of Infectious Diseases. 1991. 164: 216-217.
55- Gomez A., Romero C., Tamayo ML. Immune response against human retinal antigen and peptides in RP and other syndromes. Enviado para publicación a Am J Ophthalmol, 1997.

CAPITULO 22

APLICACIONES DE LA GENETICA MOLECULAR EN EL ESTUDIO DE LAS LIMITACIONES VISUALES Y AUDITIVAS

Genoveva Keyeux, Ph.D.

I- INTRODUCCION

LA BIOLOGIA MOLECULAR APLICADA AL ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD GENETICA

Las enfermedades genéticas se pueden estudiar desde varios puntos de vista: el aspecto fenotípico, el aspecto bioquímico, el aspecto molecular, etc. De todos, indudablemente el más fino es el estudio molecular, que provee directamente una imágen de la lesión molecular en un gen, la cual determina o conlleva a una expresión alterada de su función. Este estudio molecular, que se ha venido desarrollando en los últimos años gracias al auge de la biología molecular, permite disecar el gen -estudio del DNA- o su producto -estudio de los RNAs. Mas aún, los múltiples factores que regulan la expresión de ese gen también se pueden estudiar, y es asi que día a día se descubren nuevas causas de los trastornos genéticos.

Una de las estrategias más comunes en el estudio de la enfermedad genética utilizadas es sin duda el análisis de alteraciones estructurales "mayores" del gen (considerando las porciones que codifican -exones- y las regiones silenciosas -introns) por RFLP (restriction fragment length polymorphism), con el método de Southern blot (Figura 27-1). Este consiste en aislar el DNA de un individuo afectado o en el cual se sospecha una enfermedad genética determinada, a partir de sus leucocitos, digerirlo con enzimas que cortan el DNA en puntos precisos y separar los fragmentos así generados en un gel de agarosa. Las endonucleasas de restricción que se usan para esto reconocen siempre una secuencia específica en el DNA y lo digieren entonces en el mismo sitio, generando fragmentos de tamaños diferentes pero constantes. Si un sitio de reconocimiento o sitio de restricción llegara a desaparecer por causa de una mutación, entonces la digestión no se produciría en este sitio y el fragmento correspondiente no se encontraría presente en ese individuo.

Una vez separados los fragmentos según su tamaño, el DNA es transferido del gel a una membrana capaz de fijarlo irreversiblemente, la cual sera posteriormente hibridada con la sonda marcada específica del gen en estudio. Esta sonda, puesto que contiene una secuencia perfectamente complementaria al DNA que se desea analizar, formará con este un duplex como en el DNA nativo, solo que al estar la sonda marcada

con un isótopo o con una sustancia cromogénica, podremos "ver" ese duplex. De esta forma, si el fragmento de restricción que revela la sonda tiene el tamaño esperado, podemos decir que no existe una alteración mayor en el gen estudiado en nuestro paciente. Al contrario, un fragmento de restricción de tamaño diferente puede estar indicando una deleción, una mutación puntual u otra forma de rearreglo génico, lo cual explicaría entonces la patología observada en el paciente. Esto es lo que se denomina un polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP).

Aún cuando esta estrategia sea muy informativa, hay muchas enfermedades genéticas que se escapan a su poder de resolución, y para cuyo análisis se requiere una metodología más fina. Estos otros métodos incluyen la amplificación en cadena o PCR (polymerase chain reaction) [Figura 27-2], la cual permite detectar alteraciones de unas pocas bases en una secuencia de DNA. Esta técnica que consiste en "enmarcar" el DNA mediante unos pequeños fragmentos (amplímeros) complementarios del inicio y del final de la secuencia de DNA que se quiere analizar en busca de alteraciones en el paciente, permite obtener un gran número de copias de un pequeño segmento de DNA partiendo de la masa total de genes contenidos en el DNA celular. Con esta metodología podemos entonces observar alteraciones "menores" como deleciones de un par de bases, o incluso nos permite secuenciar completamente la zona "vulnerable" en busca de una mutación de un solo nucleótido en nuestro paciente, sin necesidad de tener que pasar por la clonación del gen.

Estas técnicas de detección de alteraciones en el genoma de un paciente tienen una limitación actualmente: para que podamos encontrar una anomalía en un gen, éste tiene que haber sido clonado (aislado) previamente, o al menos mapeado en un sitio más o menos preciso de un cromosoma y hallarse cerca de un sitio polimórfico. Estos sitios polimórficos usualmente representan regiones anónimas del DNA que no codifican para ningún producto proteico, y que se han denominado por esta razón marcadores anónimos. Las sondas que hibridan con estas regiones en el DNA se llaman sondas anónimas y son capaces de detectar una gran variedad de RFLPs asociados a las regiones anónimas. En este último caso, el estudio que se hace es un análisis indirecto, por ligamiento del gen mórbido con uno de los alelos (fragmento de restricción) de un marcador polimórfico del DNA, el cual segrega en una familia con historia clínica de la enfermedad genética, junto con el gen putativo. Los análisis moleculares por ligamiento a un marcador indican la presencia o ausencia de la mutación en el gen mórbido, según si el alelo particular del marcador esta presente o no.

En el mundo hay actualmente un gran número de laboratorios que trabajan en el mapeamiento y posterior clonación de los genes responsables de más de 4000 enfermedades de herencia unigénica, ya sean estas dominantes o recesivas, autosómicas o ligadas a X. Obviamente, las más frecuentes, y dentro de estas, aquellas ligadas al sexo, han sido el objeto de los primeros intentos de clonación. Históricamente, el primer gen clonado fué el de la cadena beta de la hemoglobina, responsable de las múltiples formas de hemoglobinopatías por deficiencia de cadenas

beta. En la lista de genes aislados siguió el gen del factor VIII (hemofilia A), el de la distrofia muscular de Duchenne y el de la fibrosis quística. Dentro de las enfermedades neurológicas, la corea de Huntington, la neurofibromatosis de von Recklinghausen, la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, la enfermedad de Alzheimer y algunas enfermedades psiquiátricas han absorbido gran parte de los esfuerzos científicos.

Actualmente, varias enfermedades de origen genético de los órganos de los sentidos estan siendo intensamente estudiadas, en especial aquellas que causan ceguera parcial o total, puesto que estas enfermedades, aunque no sean letales como varias de las mencionadas más arriba, son tremendamente inhabilitantes para el paciente que las sufre. La tabla 22-1 resume los datos disponibles en la actualidad.

II- AVANCES EN LOS ESTUDIOS MOLECULARES DE LAS ENFERMEDADES GENETICAS VISUALES Y AUDITIVAS

***Retinosquisis** (RS):

La retinosquisis ha sido localizada en el cromosoma X en cercanía del gen para la distrofia muscular de Duchenne (DMD) y para el grupo sanguineo Xg. Una sonda clonada en relación con los estudios de la DMD permitió ubicar de una manera más fina la posición del gen RS a una distancia de aproximadamente 15cM (máximo 15% de recombinación) de esta sonda. En el taller de mapeamiento de genes HGM10 de 1989, el grupo de Alitalo reportó el orden más probable de varios marcadores anónimos y el gen de RS como siendo pter-DXS207-DXS43-**RS**-DXS274-DXS41-cen, y en 1996 el grupo de Van de Vosse afinó el posicionamiento del gen RS entre los marcadores DXS418 y DXS7161 en un segmento de 600 kb (es decir, 600.000 pares de bases) de DNA, lo cual permite suponer que rápidamente se podrán emprender los estudios de clonación del gen responsable de esta enfermedad.

***Cluster de enfermedades visuales en el cromosoma X**

La *ceguera nocturna congénita no progresiva* (CSNB1) ha sido ubicada por estudios de ligamiento con marcadores moleculares en una región próxima a los genes para la retinitis pigmentosa 2 (RP2) y el gen de la enfermedad de Norrie (NDP), encontrándose entonces un cluster de enfermedades visuales en el brazo corto del cromosoma X.

En el caso de la *enfermedad de Norrie*, varios individuos afectados presentan también microdeleciones de una región anónima llamada DXS7, indicando entonces un ligamiento estrecho entre estos dos loci. Por otro lado, existen evidencias de microdeleciones de los genes de la monoamino oxidasa A y B (MAOA y MAOB) en algunos pacientes, lo cual ha permitido mapear esta región por técnicas de electroforesis en campo pulsado. Esta técnica llamada PFGE, permite separar fragmentos de DNA de gran tamaño, los cuales pueden ser hibridados simultáneamente

con varias sondas indicando así la presencia de estos genes sobre un mismo segmento de DNA. De esta forma se ha podido demostrar el ligamiento físico de estos loci en el orden tel-DXS7- MAOA-MAOB-**NDP**-cen sobre un fragmento de DNA de menos de 1cM, lo cual resulta muy útil en los estudios de detección de portadores de esta enfermedad, ya que los riesgos de recombinación, y por ende, de falsos positivos son menores del 1%. Un posible gen candidato, miembro de una nueva familia de factores de crecimiento, ha sido encontrado, y los pacientes analizados muestran un gran número de mutaciones diferentes.

***Retinitis pigmentosa** (RP)

Bajo este nombre se encuentran agrupadas varias enfermedades con patrón de herencia diferente. La mayoría de los casos de retinitis pigmentosa se heredan en forma autosómica recesiva (84%), seguida de autosómica dominante (10%), y por último ligada a X (6%). En cada uno de los tipos el gen responsable es diferente, y parece ser que existen aun dentro de una misma categoría varios genes responsables (ver RP ligada a X). Se ha estimado que el número de mutaciones diferentes que causan RP varía de 11 a 41.

En la *retinitis pigmentosa ligada a X* se han encontrado hasta el momento dos loci, RP2 y RP3. El gen RP3, responsable de la enfermedad en 60-80% de las familias analizadas, está ligado al gen de la ornitina carbamil transferasa (OCT) a 1cM de distancia y a un marcador anónimo DXS84, mientras que en 20-40% de los casos estudiados, el gen responsable es el gen RP2 localizado entre el marcador DXS7 y el centrómero. Hay además datos preliminares que indican la presencia de un tercer gen en posición distal con relación al locus de DMD, denominado RP6, y otro, RP15, que podría o no ser el mismo RP6.

Una revisión exhaustiva del grupo de Kaplan (1992) sugiere que las formas clínicas asociadas a miopía temprana como síntoma inicial están ligadas al gen RP2, mientras que las formas ligadas al gen RP3 presentan síntomas iniciales de ceguera nocturna tardía.

Varios genes candidatos han sido propuestos recientemente, de los cuales los genes SRPX y ETX1 presentan mutaciones en los pacientes con RP3, y un tercer gen identificado en 1996, el gen RPGR presenta una pérdida de función de regulación de la GTPasa en pacientes con RP3.

La situación molecular en la *retinitis pigmentosa autosómica dominante* es aún algo confusa, dado que parece haber varios grupos de ligamiento en distintos cromosomas. Los reportes iniciales de ligamiento al locus Rh del grupo sanguineo en el cromosoma 1 no han sido hallados por otros investigadores, y hasta el momento, los datos más consistentes localizan un gen de la retinitis pigmentosa en estrecho ligamiento con el marcador D3S47 en el brazo largo del cromosoma 3. Esta RP está

relacionada con una variada gama de mutaciones en distintos del gen de la rodopsina, codones ubicado en la misma región cromosomica, y ha sido denominada RP4.

Varias otras formas de RP autosómica dominante han sido mapeadas: una forma ligada a mutaciones en el gen del fotoreceptor periferina en el cromosoma 6 (6p), una forma ligada al cromosoma 8 (8p11-q21), denominada actualmente RP1, y dos formas en el cromosoma 17, la RP13 ubicada en 17p13.1 y la RP17 en 17q25. Para esta última forma se postulan actualmente 3 genes candidatos (PDEG, TIMP2 y PRKCA).

Aunque la *retinitis pigmentosa autosomica recesiva* sea la forma más frecuente de la enfermedad, poco nada se sabe acerca de sus características moleculares y de su localización cromosómica, probablemente debido a que podría existir diversas formas de esta enfermedad, y por ende, varios genes diferentes (ver más adelante USH2). Hasta el momento se han localizado 3 regiones: 1p21-p13 para RP19, 1q31-q32.1 para RP12 y 6p21.3 para RP14 a 20cM del locus de la periferina, implicado en la forma autosómica dominante.

***Coroideremia** (TDC)

En esta enfermedad de herencia ligada a X se han encontrado deleciones o translocaciones en la banda Xq21.1-21.3, en la cual se encuentran varios loci anónimos que están asociados con la enfermedad. La existencia de estas translocaciones en pacientes que sufren la enfermedad permitía suponer que la región que contiene el gen de la coroideremia estaría ubicada muy cerca del punto de ruptura en la translocación, lo cual permitió el aislamiento del gen CHM en 1994 y el análisis de las diferentes mutaciones causantes de la enfermedad.

***Sindrome de Usher** (USH)

Esta enfermedad, caracterizada por una heterogeneidad genética, ha sido subdividida en tres tipos mayores.

El *Síndrome de Usher tipo II* (USH2A) ha sido recientemente localizado en la porción distal del cromosoma 1(1q32-q41), cerca del gen de la renina (REN) y del marcador D1S81, y constituye así la primera forma de retinitis pigmentosa sindrómica de herencia autosómica recesiva en haber sido mapeada hasta el momento. Un segundo gen (USH2B) presente en 5-10% de los pacientes no está ligado a estos marcadores.

El *Síndrome de Usher tipo I* está definido por tres tipos de ligamiento diferentes: el gen USH1A está localizado en el cromosoma 14q32, y se ha encontrado ligado a marcadores de ésta región cromosómica en familias de origen francés (de la región de Poitou) El gen USH1B está localizado en el cromosoma 11q13, y el gen USH1C está situado en el mismo cromosoma, en el brazo corto (11p15.1-p14), mostrando la mayoría de familias del mundo (75%) ligamiento con marcadores en la región 11q13 (USH1B). En esta región se ha encontrado un gen candidato, el gen para la miosina VIIa.

Recientemente se ha postulado la existencia de un cuarto gen USH1D no ligado a marcadores en las regiones ya mencionadas.

Finalmente, los Finlandeses han confirmado el tercer tipo, el *Usher tipo III*, al localizar el gen USH3 en el brazo largo del cromosoma 3(3q21-q25).

***Síndrome de Alport** (ATS)

Este síndrome, cuyo locus había sido mapeado en proximidad del marcador DXS327 ha encontrado recientemente un gen candidato, el gen para la subunidad a5 del colágeno tipo IV. La enfermedad consiste en una sordera neurosensorial asociada a una nefropatía importante. El gen, recientemente descubierto y mapeado en la región Xq22-q23, esta ubicado en la porción del cromosoma X que segrega por ligamiento con la enfermedad y los marcadores arriba mencionados. Aunque las mutaciones en el gen COL4A5 pueden probablemente explicar las alteraciones en la membrana basal del glomerulo características de este síndrome, no esta aún claro como explicarían la sordera neurosensorial que se manifiesta desde temprana edad en estos pacientes.

***Monocromatopsias**

El conocimiento actual acerca de los genes que codifican para la visión a color es relativamente extenso comparado con otros genes, quizá debido al hecho de que estan físicamente ligados al gen del factor VIII, y por lo tanto al reconocimiento temprano que hiciera Haldane de la asociación entre hemofilia y ceguera al color. Los genes que codifican para el pigmento verde (GCP, deutan) y rojo (RCP, protan) de los conos estan físicamente ligados al gen de la G6PD y del factor VIII de la coagulación (F8C) en un segmento de 1cM. El orden más probable de este grupo de ligamiento es EMD-F8C-HPRT-**GCP**-G6PD-**RCP**-qter.

Los genes para los fotopigmentos están organizados en bloques de DNA que se repiten: el gen único para pigmento rojo (RCP) ocupa la parte amontante del locus, seguido de uno o varios genes para pigmento verde (GCP). El número de estos genes es variable en la población, pudiendo encontrarse de 1 a 5 genes con un promedio de dos. Además se han encontrado genes híbridos en individuos con una visión normal. Una explicación molecular a esta variabilidad en el número y características de estos genes es sin duda la alta homología de secuencia que existe entre los genes RCP y GCP, los cuales probablemente evolucionaron por duplicación en tandem de un gen ancestral común. Es más, se ha encontrado en algunos pacientes con dicromatopsias (deutan o protanopsias), que el defecto molecular subyacente es una recombinación desigual entre estos genes homólogos, con la consiguiente deleción o pérdida de algunos de ellos o la creación de genes híbridos rojo-verde o verde-rojo no funcionales.

En esta misma región cromosómica, pero por fuera del grupo de ligamiento que contiene los genes RCP y GCP, ha sido mapeado el gen CBBM que codifica para el color azul y determina la ceguera para este color. Sin embargo, los estudios

moleculares más recientes demostraron que en la monocromatopsia de conos azules los individuos presentan deleciones totales o parciales por recombinaciones no homólogas de los genes GCP y RCP. En el caso de las deleciones parciales, usualmente los individuos de sexo masculino son dicromatas (deutan o protanopsia), pero si el gen remanente contiene una mutación adicional que lo inactiva, se produce entonces la visión monocromática azul.

***Sindrome de Waardenburg** (WS)

Recientemente se mapeó el gen WS1 en proximidad del gen que codifica para la fosfatasa alcalina placentaria (ALP1) en la region 2q37. El hallazgo de este ligamiento en el humano es interesante, pues se asemeja a la situación vista en los ratones "splotch", en los cuales encontramos severas malformaciones del oído interno en los homocigotos, y manchas blancas en el abdomen y ocasionalmente en la espalda y cola en los heterocigotos. El locus "splotch" está localizado en un grupo de ligamiento equivalente en el cromosoma 1 murino, en el cual existen al menos 10 genes homólogos con el cromosoma 2 humano. Entre 45 y 55% de las familias presentan ligamiento con marcadores del cromosoma 2, y en 1994 se demostró que en estas familias el locus WS1 está ligado al gen PAX3. Posteriormente se identificaron las mutaciones de este gen responsables de la enfermedad en los pacientes.

El Síndrome de Waardenburg tipo II es heterogéneo; algunas familias muestran ligamiento con el cromosoma 3 (3p14.1-p12.3) y presentan mutaciones en el locus MITF (gen de la microftalmía) (WS2A), mientras que otras familias no presentan ligamiento con el cromosoma 3 (WS2B).

***Citopatías mitocondriales**

Este grupo de enfermedades relativamente heterogéneo (PEO: oftalmoplegia externa progresiva, KSS: síndrome de Kearns-Sayre, LHON: neuropatía óptica hereditaria de Leber, PMPS: síndrome medulo pancreático de Pearson, MELAS: miopatía mitocondrial, encefalomiopatía, acidosis láctica y episodios convulsivos, MERRF: epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas), tiene en común el hallazgo de anomalías mitocondriales que en las fibras musculares dan un patrón llamado de "ragged red fibers", o fibras rojas rasgadas, y está asociado a retinopatías.

Los estudios moleculares más recientes han demostrado en muchos casos deleciones a nivel del DNA mitocondrial, presentes especialmente en tejido muscular, pero también en linfocitos de sangre periférica, células epiteliales de la vejiga y fibroblastos. Aunque la mayoría de éstas enfermedades sean de aparición esporádica, y por mutaciones de novo en estadíos tempranos del desarrollo embrionario, hay evidencias en las miopatías mitocondriales de que alguno de los progenitores pueda también ser portador de éstas deleciones, sin por ello manifestar las caracteristicas fenotípicas de la miopatía. Hoy en dia se piensa que estas deleciones muy variadas sean en realidad la manifestación de un(os) gen(es) nuclear(es) responsable(s) de los

rearreglos del DNA mitocondrial, y que las manifestaciones fenotípicas de la enfermedad reflejen el concurso de otros factores (genéticos, probablemente).

III- PERSPECTIVAS

Las perspectivas hacia el futuro para las enfermedades neurosensoriales de origen genético se enmarcan dentro del gran proyecto de estudio del genoma humano. Este ambicioso proyecto multinacional tiene como objetivo secuenciar completamente los $3x10^9$ pares de bases que contiene el genoma haploide, y una vez que ésta tarea haya sido realizada, poder buscar dentro de toda esta información dónde se encuentran los genes restantes que aún no han sido cartografiados, es decir, practicamente el 90% de los genes. No solo se espera mapear todos y cada uno de los genes responsables de la aparición de las enfermedades genéticas, sino tambien caracterizar las regiones de regulación que controlan la expresión de dichos genes.

La aspiración de los científicos involucrados en estos estudios es la de poder descubrir el defecto molecular subyacente a éstas enfermedades y a partir de ahí, poder abrir el camino hacia la terapia génica o de otro tipo. Se espera también poder implementar estrategias para la prevención de estas enfermedades, que incluyen conductas terapéuticas presintomáticas en el caso de hallarse factores desencadenantes o de riesgo para el desarrollo de la enfermedad.

Por último, existe también un enorme interés en el desarrollo de técnicas moleculares de detección de los portadores de dichos genes que sean relativamente sencillas en familias en las cuales ya hay reportes previos de pacientes afectados y, sobre todo, que sean informativas en el 100% de los casos. También interesa obviamente poder definir el estatus de portador en aquellas familias en las cuales estas enfermedades aparecen por mutaciones de novo, ya que de esto depende el riesgo de tener otro hijo afectado con la misma enfermedad.

TABLA 22-1

CATALOGO DE GENES MAPEADOS RESPONSABLES DE SORDERAS Y CEGUERAS

Simbolo Gen	Nombre Gen	Localización
ADFN	S. albinismo y sordera	Xq25-q27
AIED	Albinismo ocular Forsius-Eriksson, tipo 2	Xp21.3-p21.2
AN1	Aniridia 1	2p
AN2	Aniridia 2 (sin tumor de Wilms, etc.	11p13
AOM	Artrooftalmopatía (s.de Stickler)	12q14
ATS	S. de Alport	Xq21.3-q24
CAE	Catarata, zonal	1q21-q25
CBBM	Ceguera al color, mocromática azul	Xq28
CCL	Catarata, tipo Coppock	2q33-q35
CCT	Catarata congénita, total	X
CECR	S. del ojo de gato	22pter-q11
CMT1	Neuropatía Charcot-Marie-Tooth 1	1q
CMT2	Neuropatía Charcot-Marie-Tooth 2	17p13.1-q12
CMTX	Neuropatía Charcot-Marie-Tooth ligada a X	Xq11-q13
COD1	Distrofia de conos ligada a X	Xp21.1-p11.3
CRD	Degeneración coroidoretiniana	X
CTM	Catarata de Marner	16
DFN1	Sordera progresiva X	
DFN2	Sordera perceptiva congénita	X
DFN3	Sordera conductiva congénita	Xq13-q21.2
GCP	Ceguera al color verde, deutan	Xq28
MAA	Microoftalmía oanoftalmía	X
MGC1	Megalocornea	Xq12-q26
NDP	Enfermedad de Norrie	Xp11.4-p11.3
NHS	S. Nance-Horan (cataratas congénitas y anomalías dentales)	Xp22.3-p21.1
NYS	Nistagmus	X
OA1	Albinismo ocular 1 (Nettleship-Falls)	Xp22.3
OPEM	Oftalmoplegia externa con miopía	X
RCP	Ceguera al color rojo, protan	Xq28
RP1	Retinitis pigmentosa 1	3, 6, 9
RP2	Retinitis pigmentosa 2	Xp11.4-p11.2
RP3	Retinitis pigmentosa 3	Xp21.1-p11.4
RS	Retinosquisis	Xp22.2-p22.1
TCD	Distrofia tapeto-coroidal (coroide-remia progresiva)	Xq21.1-21.2
WAGR	Tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias, retardo mental	11p13
WS1	Síndrome de Waardenburg, tipo 1	9q34
USH	Sindrome de Usher tipo II	1q
USH	Sindrome de Usher tipo I	11q, 14q

FIGURA 22.1 - R.F.L.P.

FIGURA 22.2 - P.C.R.

REFERENCIAS

1- Aldred, M. A., Teague, P. W., Jay, M., Bundey, S., Redmond, R. M., Jay, B., Bird, A. C., Bhattacharya, S. S., Wright, A. F., et al (1994). Retinitis pigmentosa families showing apparent X linked inheritance but unliked to the RP12 or RP3 loci. J. Med. Genet. 31: 848-852.

2- Alitato, T., Kruse, T.A., de la Chapelle, A., et al (1991). Refined localization of the gene causing X-linked juvenile retinoschisis. Genomics 9: 505-510.
3- Antignac, C., Knebelmann, B., Drouot, L., Gros, F., Deschenes, G., Hors-Cayla, M.-C., Zhou, J., Tryggvason, K., Grunfeld, J.-P., Broyer, M., Gubler, M.-C., et al (1994). Deletions in the COL4A5 Collaegen gene in X-linked Alport syndrome: characterization of the pathological transcripts in nonrenal cells and correlation with disease expression. J. Clin. Invest. 93: 1195-1207.
4- Antonarakis S. (1989). Diagnosis of genetic disorders at the DNA level. New Engl. J. Med. 320: 153-163.
5- Atkin C., Hasstedt S., Menlove L., et al.(1988). Mapping of Alport syndrome to the long arm of the X chromosome. Am. J. Hum. Genet. 42: 249-255.
6- Bardien, S., Ebenezer, N., Greenberg, J., Inglehearn, C. F., Bartmann, L., Goliath, R., Beighton, P., Ramesar, R., Bhattacharya, S. S., et al (1995). An eighth locus for autosomal dominant retinitis pigmentosa is linked to chromosome 17q. Hum. Molec. Genet. 4: 1459-1462.
7- Bergen, A. A. B., Wapenaar, M. C., Schuurman, E. J. M., Diergaarde, P. J., Lerach, H., Monaco, A. P., Bakker, E., Bleeker-Wagemakers, E. M., Van Ommen, G. J. B., et al (1993). Detection of a new submicroscopic Norrie disease deletion interval with a novel DNA probe isolated by differential Alu PCR fingerprint cloning. Cytogenet. Cell Genet. 62: 231-235.
8- Berger, W., Meindl, A., Van de Pol, T. J. R., Cremers, F. P. M., Ropers, H. H., Doerner, C., Monaco, A., Bergen, A. A. B., Lebo, R., Warburg, M., Zergollern, L., Lorenz, B., Gal, A., Bleeker-Wagemakers, E. M., Meitinger, T., et al (1992). Isolation of a candidate gene for Norrie disease by positional cloning. Nature Genet. 1: 199-203.
9- Bradley D., Farrar J., Sharp E., et al. (1989). Autosomal dominant retinitis pigmentosa: exclusion of the gene from the short arm of chromosome 1 including the region surrounding the rhesus locus. Am. J. Hum. Genet. 44: 570-576.
10- Farrer, L. A., Grundfast, K.M., Amos, J., Arnos, K.S., Asher, J.H., Jr., Beighton, P., Diehl, S.R.,Fex, J., Foy, C., Friedman, T.B., Greenberg, J., Hoth, C., Marazita, M., Milunsky, A., Morell, R., Nance, W., Newton, V., Ramesar, R., San Agustin, T.B., Skare, J., Stevens, C.A., Wagner, R.G., Jr., Wilcox, E.R., Winship, I., Read, A.P, et al (1992). Waardenburg syndrome (WS) type I is caused by defects at multiple loci, one of wich is near ALPP on chromosome 2: First report of the WS Consortium. Am. J. Hum. Genet. 50: 902-913
11- Foy C., Newton V., Wellesley D., Harris R., Read A. (1990). Assignement of the locus for Waardenburg Syndrome type I to human chromosome 2q37 and possible homology to the splotch mouse. Am. J. Hum. Genet. 46: 1017-1023.
12- Fujita, R., Bingham, E., Forsythe, P., McHenry, C., Aita, V., Vavia, B. A., Dry, K., Segal, M., Devoto, M., Bruns, G., Wrigth, A. F., Ott, J., Sieving, P. A., Swaroop, A., et al (1996). A recombination outside the BB deletion refines the location of the X linked retinitis pigmentosa locus RP3. Am. J. Hum. Genet. 59: 152-158.
13- George, N.D.L., Yates, J.R.W., Bradshaw, K., Moore, A. T., et al (1995). X linked retinoschisis. Am. J. Ophthal. 79: 697-702.

14- Gerber, S., el al (1996). Evidence for a fourth locus in Usher syndrome type I. J. Med. Genet. Vol 33., p. 77-79.
15- Greenber, J., Babaya, M., Ramesar, R., Beighton, P., et al (1992). Retinitis pigmentosa, AD type I: exclusion of linkage to D3S47 (C17) in a large South African family of British origin. Clin. Genet. 41: 322-325.
16- Greenberg, J., Goliath, R., Beighton, P., Ramesar, R., et al (1994). A new locus for autosomal dominant retinitis pigmentosa on the short arm of chromosome 17. Hum. Molec. Genet. 3: 915-918.
17- Guo, C., Van Damme, B., Vanrenterghem, Y., Devriendt, K., Cassiman, J.-J., Marynen, P., et al (1995). Severe Alport phenotype in a woman with two missense mutations in the same COL4A5 gene and preponderant inactivation of the X chromosome carrying the normal allele. J. Clin. Invest. 95: 1832-1837.
18- Holt I., Harding A., Cooper J., et al. (1989). Mitochondrial myopathies: clinical and biochemical features of 30 patients with major deletions of the muscle mitochondrial DNA. Ann. Neurol. 26: 699-708.
19- Hughes, A.E., Newton, V.E., Liu, X.Z., Read, A.P., et al (1994). A gene for Waardenburg syndrome type 2 maps close to the human homologue of the microphthalmia gene at cromosome 3p12.p14.1. Nature Genet. 7: 509-512.
20- Human Gene Mapping 10 (1989). Citogenet. Cell Genet. 51(1-4)
21- Humphries, P., Kenna, P., Farrar, G. J., et al (1992). On the molecular genetics of retinitis pigmentosa. Science 256: 804-808.
22- Joensuu, T., Blanco, G., Pakarinen, L., Sistonen, P., Kaariainen, H., Brown, S., de la Chapelle, A., Sankila, E-M., et al (1996). Refined mapping of the Usher syndrome type III locus on chromosome 3, exclusion of candidate genes, and identification of the putative mouse homologous region. Genomics 38: 255-263.
23- Johns D., Hurko O. (1989). Preferential amplification and molecular characterization of junction sequences of a pathogenic deletion in human mitochondrial DNA. Genomics 5: 623-628.
24- Kaplan, J., et al (1992). A gene for Usher syndrome I (USH1A) maps to chromosome 14q. Genomics. Vol 14., p. 979-987.
25- Kaplan, J., Pelet, A., Martin, C., Delrieu, O., Ayme, S., Bonneau, D., Briard, M. L., Hanauer, A., Larget-Piet, L., Lefrancois, P., Michel-Awad, A., Plauchu, H., Dufier, J. L., Frezal, J., Munnich, A., et al (1992). Phenotype-genotype correlations in X linked retinitis pigmentosa. J. Med. Genet. 29: 615-623.
26- Keats, B., et al (1992). Linkage studies of Usher syndrome type 1: exclusion results from the Usher syndrome consortium. Genomics. Vol 14. p. 707-714.
27- Kimberling W., Gene Mapping of Usher Syndrome type IIa: Localization of the gene o a 2.1-cM segment on chromosome 1q41. Am. J. Med. Genet. Vol. 56. p. 216-223.
28- Kimberling W., Linkage of Usher syndrome type 1 gene (USH1B) to the long arm of hromosome 11. Genomics. Vol 14., p. 988-994.
29- Kimberling W., Weston M., Moller M., et al. (1990). Localization of Usher syndrome type II to chromosome 1q Genomics 7. p. 245-249.
30- Knebelmann, B., Breillat, C., Forestier, L., Arrondel, C., Jacassier, d., Giatras, I., Drouot, L., Deschenes, G., Grunfeld, J.-P., Broyer, M., Glubler, M.-C., Antignac,

C., et al (1996). Spectrum of mutations in the COL4A5 collagen gene in X-linked Alport syndrome. Am. J. Hum. Genet. 59: 1221-1232.

31- Kojis, T. L., Heinzmann, C., Flodman, P., Ngo, J. T., Sparkes, R. S., Spence, M. A. Bateman, J. B., Heckenlively, J. R., et al (1996). Map refinement of locus RP13 to human chromosome 17p13.3 in a second family with autosomal dominant retinitis pigmentosa. Am. J. Hum. Genet. 58: 347-355.

32- Lesko, J. G., Lewis, R. A., Nussbaum, R. L., Et al (1987). Multipoint linkage analysis of loci in the proximal long arm of the human X chromosome: application to mapping the choroideremia locus. Am. J. Hum: Genet. 40: 303-311.

34- Martínez-Mir, A., Bayes, M., Vilageliu, L., Grinberg., D., Ayuso, C., del Rio, T., García-Sandoval, B., Bussaglia, E., Baiget, M., González-Duarte, R., Balcells, S., el al (1997). A new locus for autosomal recessive retinitis pigmentosa (RP19) maps to 1p13-1p21. Genomics 40: 142-146.

35- McGuire, R. E., Sullivan, L. S., Blanton, S. H., Church, M. W., Heckenlively, J. R., Daiger, S. P., et al (1995). X-linked dominant cone-rod degeneration: linkage mapping of a new locus for retinitis pigmentosa (RP15) to Xp22.13-p22.11. Am. J. Hum. Genet. 57: 87-94.

36- McLaughlin, M. E., Sandberg, M. A., Berson, E. L., Dryja, T. P., et al (1993). Recessive mutations in the gene encoding the beta-subunit of rod phosphodiesterase in patients with retinitis pigmentosa. Nature Genet. 4: 130-134.

37- Meindll, A., Carvalho, M. R. S., Herrman, K., Lorenz, B., Acharz, H., Lorenz, B., Apfelstedt-Sylla, E., Wittwer, B., Ross, M., Meitinger, T., et al (1995). A gene (SRPX) enconding a sushi-repeat-containing protein is deleted in patients with X-linked retinitis pigmentosa. Hum. Molec. Genet. 4: 2339-2346.

38- Merry, D. E., Janne, P. A., Landers, J. E., Lewis, R. A., Nussbaum, R. L., et al (1992). DXS165 detects a traslocation breakpoint in a woman with choroideremia and a de novo X;13 translocation. Genomics 6: 609-615.

39- Myers J., Jones T., Pohjolainen E., et al. (1990). Molecular cloning of a5(IV) collagen and assignement of the gene to the region of the X chromosome containing the Alport syndrome locus. Am. J. Hum. Genet. 46: 1024-1033.

40- Nathans J., Davenport C., Maumenee I., et al. (1989). Molecular genetics of human blue cone monochromacy. Science 245: 831-838.

41- Neitz J., Neitz M., Jacobson G. (1989). Analysis of fusion gene and encoded photopigment of color-blind humans. Nature 342: 879-682.

42- Neitz, M., Neitz, J., et al (1995). Numbers and ratios of visual pigment genes for normal red-green color vision. Science 267:1013-1016.

43- Ott, J., Bhattacharya, S., Chen, J. D., Denton, M. L., Donald, J., Dubay, C., Farrar, G. J., Fishman, G. A., Frey, D., Gal, A., et al (1990). Localizing multiple X chromosome-linked retinitis pigmentosa loci using multilocus homogeneity tests. Proc. Nat. Acad. Sci. 87: 701-704.

44- Pawar, H., Bingham, E. L., Lunetta, K. L., Segal, M., Richards, J.E., Boehnke, M., Sieving, P. A., et al (1995). Refined genetic mapping of juvenile X-linked retinoschisis. Hum. Hered. 45: 206-210.

45- Pieke Dahl, S., et al (1993). Genetic heterogeneity of Usher syndrome type II. J. Mde. Genet. Vol 30., p. 843-848.
46- Reyniers, E., Van Thienen, M. -N., Meire, F., De Boulle, K., Devries, K., Kestelijn, P., Willemn, P. J., et al (1995). Gene conversion between red and defective green opsin gene in blue cone monochromacy. Genomics 29: 323-328.
47- Roepman, R., Van Duijnhoven, G., Rosenberg, T., Pinckers, A. J. L. G., Bleeker-Wagemakers, L. M., Bergen, A. A. B., Post, J., Beck, A., Reinhardt, R., Ropers, H.-H, Cremers, F. P. M., Berger, W., et al (1996). Positional cloning of the gene for X-linked retinitis pigmentosa 3: Homology with the guanine-nucleotide-exchange factor RCC1. Hum. Molec. Genet. 5: 1035-1041.
48- Sankila, E. -M., Pakarinen, L., Kaarianinen, H., Aittomaki, K., Karjalainen, S., Sistonen, P., de la Chapelle, A., et al (1995). Assignment of an Usher syndrome type III (USH3) gene to chromosome 3q. Hum. Molec. Gent. 4: 93-98.
49- Thiselton, D., L., Hampson, R. M., Nayudu, M., Van Maldergen, L., Wolf, M. L., Saha, B. K., Bhattacharya, S. S., Hardcastle, A. J., et al (1996). Mapping the RP2 locus for X-linked retinitis pigmentosa on proximal Xp: a genetically defined 5-cM critical region and exclusion of candidate genes by physical mapping. Genome Res. 6: 1093-1102.
50- Van Soest, S. Nijenhuis, S. T., Van de Born, L. I., Bleeker-Wagemakers, E. M., Sharp, E., Sandkijl, L. A., Westerveld, A., Bergen, A. A. B., et al (1996). Fine mapping of the autosomal recessive retinitis pigmentosa locus (RP12) on chromosome 1q; exclusion of the phosducin gene (PDC). Cytogenet. Cell Genet. 73: 81-85.
51- Weil, D., et al (1995). Defective myosin VIIA gene responsible for Usher syndrome type 1B. Nature. Vol 374. p. 60-61.
52- William P., Farrar J., Kenna P., et al. (1989). Autosomal dominant retinitis pigmentosa (ADRP): localization of an ADRP gene to the long arm of chromosome 3. Genomics 5: 619-622.

CAPITULO No. 23

REHABILITACION DE LA PERSONA SORDO-CIEGA

Maria Victoria de Mendoza
Colombia Gutierrez.

I. RESEÑA HISTORICA.

La historia de la educación del sordo-ciego se remonta al siglo XIX. En 1837 en la Escuela Perkins (para ciegos) (HOWE) de los Estados Unidos, el doctor Samuel Gridley Howe animado por la idea de descubrir las posibilidades educativas de los sordo-ciegos y a pesar de las opiniones contradictorias de los científicos de la época, decidió emprender la educación de una niña sordo-ciega llamada Laura Bridgman. El doctor Gridley estableció con ella un sistema de comunicación manual que le permitió desarrollar aprendizaje ante el asombro de todos. Años más tarde en la misma institución, la profesora Anne Sullivan logró el más grande éxito con la niña Helen Keller, quien fué la primera persona sordo-ciega que logró doctorarse en la Universidad y se convirtió en la más grande defensora de los derechos de los Sordo-ciegos. Este maravilloso ejemplo de la Escuela Perkins sirvió para que otros paises iniciaran la atención de niños sordo-ciegos y de aquellos que presentaban sordo-ceguera en edad posterior a la infancia y para quienes antes no había educación especial. Posteriormente las asociaciones de sordos y las de ciegos empezaron a apoyar a los sordo-ciegos para iniciar los primeros contactos y reuniones en procura de soluciones a sus problemas y necesidades.

II. DEFINICION

"Una persona es sorda-ciega cuando tiene un grado de deficiencia visual y auditiva grave que le ocasiona serios problemas en la comunicación y en la movilidad. Una persona sordo-ciega necesita ayudas específicas para superar estas dificultades en la vida diaria y en actividades educativas, laborales y comunitarias". Por lo general, se involucran dentro de este término no solamente las personas que tienen una pérdida total de estos dos sentidos, sino también a aquellas que poseen un remanente visual y/o auditivo, que debe ser aprovechado de la mejor manera con el fin de que su "incapacidad" sea la menor posible.

Si un niño recibe un adiestramiento precoz y aprende a usar la vista lo bastante bien como para poder comunicarse visualmente (leer labios o ver señas manuales) es

más probable educarlo como un niño sordo. Si por el contrario, aprende a oir lo bastante bien como para comunicarse mediante el habla, lo más probable es que se pueda educar como un niño ciego o discapacitado visual.

III. SINTOMAS DE LA SORDO-CEGUERA

Los síntomas que estas alteraciones producen son muy importantes de tenerlos en cuenta para la rehabilitación del individuo.

1) La ceguera nocturna:
Es el primer síntoma que aparece en la retinitis pigmentosa y en otras retinopatias. Consiste en la dificultad para adaptarse a la oscuridad y con frecuencia se acompaña de dificultad para recibir la luz brillante o adaptarse a los cambios rápidos de luz. Este síntoma puede presentarse desde la niñez o evidenciarse más tardiamente.

2) El estrechamiento del campo visual:
En la retinitis pigmentosa los conos y bastones, que se situan en la periferia de la retina, pueden perder gradualmente la función y dejar de transmitir información sobre los cambios en los niveles de luz y la forma de los objetos en la periferia. Esta pérdida del campo visual periférico ocasiona "visión en túnel", que significa que el individuo pierde su capacidad para localizar objetos que no estén directamente frente a él. Con el tiempo, una persona afectada de retinitis pigmentosa podrá también perder gradualmente su visión central, en los estadios avanzados de la enfermedad.

3) La pérdida de la agudeza visual central:
Otras formas de degeneración retiniana pueden hacer que los conos y bastones centrales se alteren. Inicialmente puede suceder que se afecten más los conos, con lo que se altera la capacidad de distinguir los colores; finalmente, ya no podrá ver más los detalles de un objeto delante de él, por lo que sera incapaz de leer letra imprenta de tamaño corriente. En muchas formas de degeneración retiniana la extensión de la lesión y la rapidez con que se deteriora la visión son muy variables.

4)Limitación auditiva:
Un individuo puede presentar una pérdida auditiva conductiva o neurosensorial. La más incapacitante, es la hipoacusia de origen neuronal, la cual puede ser o no congénita y de grados muy variables. Asi pues, podemos tener una persona con hipoacusia leve, moderada, severa o profunda. Todos estos aspectos, deben ser tenidos en cuenta en el individuo a quien se le va a iniciar un programa especial de rehabilitación por sordo-ceguera. También es importante la habilidad previa que tenga y la presencia de otros signos patológicos asociados.

IV.CLASIFICACION DE LA SORDO-CEGUERA

Tratándose de estas dos deficiencias sensoriales, las clasificaciones que existen son muy diversas. Los diferentes grupos en que se divide la clasificación suelen ser determinados por los siguientes aspectos:

a)Edad de inicio de la Sordera-Ceguera:
Congénita o adquirida en edad temprana, adolescencia o en la edad adulta.

b)La secuencia de las pérdidas:
Si aparece primero la sordera y más tarde la ceguera, o viceversa; por otra parte, si hay pérdida simultánea de ambos sentidos. En algunos casos puede haber compromiso neurológico y esto puede influir en el potencial educativo del individuo.

Por otra parte, Herren y Guillement proponen una clasificación teniendo en cuenta tres factores que intervienen en el tratamiento educativo y de rehabilitación de las personas sordo-ciegas.

1) Según el grado de deficiencia visual y auditiva según las categorías de Van Uden:

a) Niños ciegos y sordos profundos cuya ceguera y sordera aparecieron en edad temprana.
b) Niños que adquieren la sordera profunda antes de la edad prelingual, con ceguera no tardía.
c) Niños parcialmente sordos y totalmente ciegos.
d) Niños sordos profundos y amblíopes.
e) Niños ciegos que adquieren la sordera en una edad post-lingual.

2) Según el nivel intelectual

3) Según criterios pedagógicos:

a)Sordo-ciegos en estado presimbólico: quienes presentan generalmente trastornos asociados, como retraso psicomotor y con un sistema de comunicación muy rudimentario (llanto, risa, gritos y gestos).
b)Sordo-ciegos en estado simbólico: Aquellos que poseían ya un sistema de comunicación adecuado, lo que les favorece su desempeño en su medio familiar escolar y social.

V. CARACTERISTICAS Y NECESIDADES DEL NIÑO SORDO-CIEGO

A) Desarrollo motor y psicológico:

El desarrollo y la inteligencia sensoriomotriz del niño sordo-ciego presenta serio retraso debido a la limitación en el movimiento y dificultad para realizar muchas de las actividades que favorecen la integración sensorial y la motricidad.

El niño sordo-ciego presenta marcadas dificultades en el dominio y manejo de las diferentes partes del cuerpo y frecuentemente se acompaña de alteraciones en la motricidad. La difícil relación del niño sordo-ciego con sus padres interfiere en su desarrollo cognitivo, especialmente en los primeros años de vida, donde la afectividad contribuye a orientar las iniciativas intelectuales del niño. Ewing y Kendall consideran cierto retraso en la adquisición de la capacidad de sentarse en los primeros meses de vida, en la marcha y en las capacidades de manipulación y equilibrio.

Por otra parte, las dificultades de comunicación hacen que los padres se sientan inseguros en el manejo del problema de su hijo; lo que facilmente puede llevar al niño Sordo-ciego al islamiento. Frecuentemente hay retardo psicomotor asociado a la sordo-ceguera y no es raro ver que algunos tienen enorme dificultad para el aprendizaje, lo que afecta su personalidad convirtiendolos en personas dependientes. En ocasiones, la sordo-ceguera pone a prueba la paciencia de los adultos, quienes se ven impotentes para manejar al niño y terminan por adoptar una actitud de rudeza que limita el contacto con él.

B)Aspectos personales, sociales y familiares:

Todo el proceso de adquirir conocimientos esta basado en las capacidades de recepción de nuestros cinco sentidos. Este se almacena en la memoria inicialmente como imagenes y luego se traduce en palabras.

El tacto, el olfato y el gusto se llaman "sentidos cercanos" porque la información que transmiten es el resultado de un contacto real con el cuerpo y constituyen una compensación sensorial para los sujetos sordo-ciegos. Los sentidos comunicativos son la vista y el oído; ellos le permiten al individuo conocer la realidad. Con la vista, apreciamos los objetos que nos rodean y observamos lo que hacen las otras personas. Con el oído, percibimos el sonido sin ver la fuente que lo origina, escuchamos las ideas de los demás y nos enteramos de lo que piensan y sienten; todo esto influye en nuestro modo de pensar y de comportarnos. Mediante el oído aprendemos a reconocer los sonidos del habla y a desarrollar un medio de comunicación con los demás.

El niño sordo-ciego carece de las más valiosas fuentes de información: la vista y el oído. Probablemente no sabrá que hay en torno suyo ni se enterará de lo que pasa a su alrededor. Si el niño no recibe ayuda, es posible que se interese solo por su propio cuerpo, que no se preocupe por explorar ni curiosear el medio que lo rodea. Se entregará a conductas autoestimulantes como balancear su cuerpo, golpearse la cabeza, introducirse los dedos en los ojos, etc. La comprensión y la aceptación del hijo sordo-ciego por parte de la familia, es la condición más importante para lograr un desarrollo equilibrado del niño. La falta de comunicación con las personas que le rodean da lugar a una retracción psicológica, de modo que termina encerrándose en si

mismo, ya que es allí donde encuentra la seguridad que le falta en su trato con los demás.
El sordo-ciego presenta serias dificultades en su relación social y afectiva. Experimenta aislamiento, inseguridad y se ve sometido a la segregación por ser diferente.

C)Problemas de comunicación:

Teniendo en cuenta que la mayor limitación que posee la persona sorda-ciega es la incomunicación con el medio y con las personas que lo rodean, es muy importante motivar al niño a comunicarse desde los primeros meses y a medida que va creciendo integrar todas las ocasiones de contacto con él. Por esto, se le debe acariciar, mecer, jugarle a la hora del baño, establecer estrecha relación en todas las actividades de la vida diaria. Estos frecuentes contactos contribuyen a hacer que el niño se sienta seguro en el mundo de los oyentes videntes. Se debe establecer una asociación entre los sonidos emitidos por el niño y la acción del adulto, procurando que el niño consiga sus objetivos a base de emitir señales sonoras, aún cuando en principio estas carezcan de significado.

Es muy importante una educación de todos los sentidos. El niño que carece de audición y visión, organiza sus contactos con el mundo de un modo muy particular, utilizando las otras vias sensoriales como medio de suplencia. La principal fuente de información para el niño sordo-ciego es el tacto. A través del sentido háptico aprende a reconocer y recordar los objetos, aunque frecuentemente esto implica un gran esfuerzo y le toma mucho tiempo.

Para el sordo-ciego más que para cualquier otra persona, es sumamente importante tener múltiples experiencias, vivencias y sensaciones de diferentes ambientes y situaciones, para poder incorporarlas a su propio mundo, de manera que le ayuden a familiarizarse con su entorno. Recordemos que esta doble limitación tiene un efecto aislante muy marcado, son personas solitarias e incomprendidas. Su mayor dificultad es entender y ser entendido por los demás, de modo que toda rehabilitación debe ir encaminada principalmente a aumentar su comunicación con el exterior. Es vital saber que un niño sordo-ciego puede convertirse rapidamente en un autista, de ahí la importancia de una detección precoz y una intervencion temprana para lograr un mejor desempeño psicomotor, afectivo, intelectual y de comunicación.

D)Problemas de Movilidad:

La persona sorda-ciega presenta serias limitaciones en el área de orientación y movilidad; tiene graves problemas para dectetar obstáculos lo que dificulta su desplazamiento. Para suplir estas deficiencias tiene que aprender a utilizar las referencias hapticas con el fin de adquirir un mayor grado de autonomía y seguridad.

VI. PROGRAMA PEDAGOGICO Y DE REHABILITACION BASICA

Los objetivos generales de este programa deben ir encaminados a:

1- Conseguir la mayor autonomía posible del individuo sordo-ciego, adaptando la intervención al ritmo de cada niño.
2- Lograr la mayor integración sin olvidar la individualidad y el papel tan importante que en este punto adquiere la familia.
3- La educación del niño sordo-ciego no se debe enfocar como la de un niño sordo que no ve, o la de un niño ciego que no oye, sino como una tercera discapacidad con problemas y necesidades específicas.

Es necesaria la intervención de un equipo multidisciplinario para poder establecer, con base en una evaluación previa, la situación inicial del alumno sordo-ciego en su medio familiar social y educacional. Un programa para un niño sordo-ciego debe tener en cuenta los siguientes aspectos :

1) Desde el punto de vista médico saber si el alumno tiene otra deficiencia asociada y la causa de su limitación auditiva y visual, asi como conocer si la patología es congénita o adquirida y si es o no progresiva.
2) Conocer el grado exacto de audición y visión, y saber si utiliza las prótesis auditiva y visuales correctamente. Hay niños que pueden hacer buen uso de los restos auditivos mediante la correcta adaptación de los equipos, y otros niños que no son totalmente ciegos y su remanente visual puede llegar a ser de gran ayuda para su orientación, movilidad y comunicación.
3) La edad del alumno y el momento en que se adquirió la deficiencia.
4) Grado de independencia, seguridad y eficacia en sus desplazamientos y en la ejecución de todas las actividades diarias, como las relativas a higiene, arreglo personal, comida, tareas domésticas, manejo de dinero, utilización de material adaptado o específico para sordo-ciegos.
5) Determinar el nivel de estructuración y comprensión del lenguaje que el alumno posee para determinar el método de comunicación que se debe usar.
6) Valoración del sentido del tacto fino y grueso, directo e indirecto y también del tacto corporal. Es muy importante que la persona sorda-ciega sepa aprovechar las referencias térmicas de frio o calor, asi como cualquier sensación que ayude al desarrollo de sus capacidades hapticas.
7) Evaluación de los aspectos Psicomotrices, de postura corporal, coordinación, equilibrio-desplazamiento, conocimiento del propio cuerpo, memoria y sentido Kinestesico.

8) Valoración de la capacidad del alumno en cuanto a la utilización del olfato y del gusto, sentidos muy útiles para las actividades de la vida diaria.
9) Evaluación psicológica en la que se incluye historia de su desarrollo evolutivo, datos acerca de su nivel funcional en las distintas áreas perceptivas, tales como la visual, auditiva, tactil, psicomotora, cognitiva, de lenguaje y de socialización; asi como

información acerca de las personas significativas de su entorno (actitudes, interacción padre-niño, etc).
10) Análisis social que incluye conocimiento del nucleo familiar y personas cercanas que incidan en la vida del niño sordo-ciego y valoración de los aspectos socio-económicos y culturales.

Teniendo en cuenta los resultados de estas evaluaciones y los datos aportados por cada uno de los profesionales competentes en cada caso (audióloga, oftalmólogo, optómetra, terapeuta del lenguaje, psicólogo, tiflólogo y trabajador social), se elabora un programa que debe ser individualizado y adaptado a las necesidades y caracteristicas propias de cada alumno.

El programa de educación básica comprende las siguientes áreas: Comunicación, socialización, desarrollo cognitivo, habilidades motoras gruesa y fina y capacitación laboral. En cuanto a las modalidades educativas,se pueden dar tres opciones:

1- Centros específicos de sordos-ciegos a los que intengran niños con sordo-ceguera total o grave.
2- Integración en un centro de educación especial para ciegos o para sordos, teniendo en cuenta la privación sensorial más limitante.
3- Integración en las aulas escolares ordinarias; lo que es posible si las deficiencias son leves y el alumno recibe apoyo terapéutico fuera del aula con los especialistas del caso, como la terapeuta del lenguaje o la tiflóloga. En todo caso, los niños de 0 a 6 años deberán recibir la atención de un especialista en estimulación temprana.

VII. PROGRAMA EDUCATIVO PARA SORDO-CIEGOS

El objetivo primordial del programa es que el niño se forme una conciencia clara de su yo y de las cosas con que tiene contacto diario, para que pueda alcanzar una seguridad básica que le permita ampliar su conocimiento de la realidad y establecer comunicación con esa misma realidad.

En lineas generales los esquemas básicos que contempla el programa de educación para sordo-ciegos son:

-Atención precoz, consejeria familiar y visitas domiciliarias.
-Desarrollo de la autonomía como base pre-educativa.
-Enseñanza especial básica.
-Asesoría del equipo interdisciplinario.
-Número reducido de alumnos (máximo 3 por cada profesor)
-Enseñanza de las actividades básicas cotidianas para llevar una vida lo más normal que sea posible.

-Capacitación laboral para lograr el mayor grado posible de independencia.

La base del programa es lo que se llama "Ritmo Vital Diario"; este se realiza de manera estrictamente ordenada y estructurada. Se inicia con actividades propias de la vida diaria que el niño disfrute y por tanto que se siente motivado a seguir (comer, bañarse, jugar, pasear, etc). Todas las actividades que una madre lleva a cabo con su hijo forman parte del programa, pero son seleccionadas para que todos los aspectos del desarrollo sean estimulados.

Como ya se ha mencionado en el capítulo de aspectos psico-educativos del niño sordo-ciego, para cualquier edad es válido el ordenamiento y estructuración de las actividades, según tres criterios o aspectos fundamentales:

A) Orden de lugar: Debe haber un orden de lugar donde se realizan las actividades, usar siempre las mismas habitaciones y en cada habitación todos los objetos deben tener un lugar fijo.
B) Orden de tiempo: Las actividades deben realizarse en una estricta secuencia; por ejemplo: todos los dias después del baño se le da al niño un vaso de leche con galletas. Después de un período de tiempo se espera que el niño se "anticipe" a esta constumbre y sea el mismo quien lo pida.
C) Orden de personas: Inicialmente no debe ser muy alto el número de personas involucradas en el cuidado y educación del niño. Solamente aquellas estrechamente relacionadas con él, deben propiciar y recoger las expresiones comunicativas del niño y hacerle sentir que es comprendido. Este es un proceso dinámico que contribuye al desarrollo del niño y a enriquecer su mundo.

Básicamente, se debe mantener vivo el interés por las personas objetos y situaciones que lo rodean para mantenerlo activo y en permanente comunicación con el medio.

1- ETAPAS DEL DESARROLLO:

Los niños atraviesan por tres períodos de desarrollo que son: Conocimiento del mundo en que viven, habilidad para valerse por si mismos y aprendizaje de un proceso de comunicación. En la educación de los niños sordo-ciegos deben establecerse las siguientes etapas para lograr un desarrollo evolutivo satistactorio:
a) Resonancia:
El niño,guiado por el adulto realiza conjuntamente con él las diferentes actividades. Su actitud es pasiva, se deja llevar por el adulto sin ser conciente de su presencia. Es importante mantener su interés para motivar su participación.
b) Movimiento Co-activo:
El adulto, poniendo sus manos sobre las del niño, lo guia para darle información acerca de los objetos, mostrarle como se hace algo o simplemente para comunicarse con él. En esta etapa, el niño va adquiriendo gradualmente un mayor conocimiento de las cosas que realiza con el adulto y empieza a tomar parte activa en las actividades.

c) Imitación:
En esta etapa, el adulto realiza la actividad y enseguida el niño lo imita o viceversa. Para llegar a este punto se han tenido que superar muchas dificultades, pero es muy importante para el futuro desarrollo.

2- COMUNICACION:

El establecimiento de un ritmo diario de actividades interesantes para el niño y el conocimiento de su mundo, crea las condiciones para que inicie la formación de IDEAS expresadas como señales. El objetivo primordial de la comunicación, es lograr el desarrollo de esta conducta de señales que necesariamente deben producir una respuesta en el adulto, de esta forma el niño tiene la seguridad de ser comprendido y adquiere confianza para iniciar actividades por sí solo. Al empezar la etapa de las señales surge la necesidad de dar nombre a las cosas.

3-ORIENTACION Y MOVILIDAD:

Para tener éxito en el desarrollo de un programa de orientación y movilidad es primordial que exista un mínimo nivel de comunicación con el alumno sordo-ciego. Es fundamental el uso de prótesis auditivas y visuales para obtener el máximo aprovechamiento del remanente que posea de estos sentidos, asi como la utilización óptima de los demás sentidos útiles y de su capacidad psicomotriz. Es muy importante hacerlo consciente de su propio cuerpo y de la utilización de las diferentes partes del mismo, mediante ejercicios para desarrollar la motricidad gruesa y fina, para la estimulación visual, auditiva y del tacto.

Una vez logrado el conocimiento de su propio cuerpo y de sus posibilidades de movimiento, inicia el aprendizaje de desplazamiento para lo cual requiere entrenamiento en ejercicios de postura corporal, coordinación y equilibrio, comprensión de conceptos básicos temporo-espaciales y del medio ambiente. Esta etapa por supuesto implica un largo y difícil período de aprendizaje, ya que el alumno ciego con pérdida auditiva, severa o profunda, requiere un mayor entrenamiento.

Al no percibir las frecuencias altas ni estar en capacidad de utilizar la mayoría de las frecuencias auditivas comunmente empleadas en los ejercicios de orientación, no podrá localizar la procedencia de un sonido determinado, ni seguir la trayectoria de un sonido en movimiento, ni discriminar los sonidos ambientales; todas estas desventajas restringiran su movilidad y desplazamiento. En ese caso el tacto se convierte en el sentido más importante para el sordo-ciego en el desarrollo del programa de Orientación y Movilidad. Debe aprender a reconocer objetos y referencias de orientación que no puede percibir ni visual ni auditivamente. Se debe estimular al máximo la percepción de sensaciones de frio o calor, de las corrientes de aire, de vibracion a través de sus pies, asi como del bastón de movilidad para discriminar diferentes texturas del suelo, sus inclinaciones y desniveles y hasta las vibraciones del tráfico automotor, que son muy utilizadas como referencia para aprender a detectar la

proximidad de un vehículo al cruzar la calle. No obstante, el sordo-ciego total necesitara siempre ayuda de un vidente para cruzar calles, dado el peligro que conlleva el tráfico vehicular.

A) Ayudas para la movilidad:

-El bastón largo: Es la principal ayuda en movilidad. Su manejo difiere considerablemente de las técnicas utilizadas por el ciego. Se va incorporando gradualmente al sentido cinestesico-tactil permitiendole andar con mayor seguridad en áreas desconocidas. El bastón largo utilizado apropiadamente amplia el espacio de movilidad.
-El bastón laser: Es actualmente la ayuda más completa y eficaz para la movilidad del ciego-sordo. Este bastón tiene incorporado un dispositivo que emite tres rayos infrarojos al frente, hacia arriba y abajo para detectar los objetos y avisar al usuario mediante señales auditivas y tactiles la presencia de los obstáculos.
-EL Pathsounder: Es una ayuda secundaria para acompañar el bastón. Consiste en una pequeña caja colgada del cuello sobre el pecho que emite señales acústicas y vibraciones para informar la presencia de objetos que se interpongan en el camino.
-El perro guía: Como ayuda para la movilidad no tiene un uso muy difundido y el éxito dependerá del entrenamiento al que haya sido sometido.

B) Actividades de la vida diaria:

En esta área de las actividades de la vida diaria, se procura que el niño sordo-ciego adquiera la mayor destreza posible en la realización de las actividades básicas de rutina, como son bañarse, vestirse, comer y otras, de manera que alcance el mayor grado de autonomía, eficacia y seguridad posible. El alumno sordo-ciego debe intentar realizar el mayor número posible de estas actividades, dando mayor importancia a aquellos que por su situación personal le sean más necesarias, como las de higiene y arreglo personal, el comportamiento en la mesa y la rutina de las comidas. Los adultos deben familiarizarse con las actividades propias del hogar, como tareas domésticas de cocina, de limpieza, asi como la utilización de diversos aparatos para sordo-ciegos.

4-METODOS DE COMUNICACION

Existen diferentes métodos de comunicación utilizados por las personas sordo-ciegas, según la clase y las caracteristicas de su limitación.

A) Lenguaje oral:

Es más usado por las personas que perdieron inicialmente la visión, pero que manejan el lenguaje hablado y conservan buenos restos auditivos, por lo tanto, utilizan audifonos. Las personas que perdieron inicialmente la audición y luego la visión, pero conservan remanente visual funcional, pueden utilizar la "Lectura labio-facial". Para la utilización de este sistema la persona debe poseer muy buenos restos visuales que le permitan leer los labios del interlucutor.

B) Lenguaje manual:
Consiste en la utilización del lenguaje de señas tan común en los sordos, el cual será percibido visualmente por la persona limitada a una distancia, iluminación y velocidad adecuadas.

C) Escritura:
De acuerdo con el residuo visual de la persona, la escritura también es un método muy usado. Se utilizan diferentes tamaños estilos y grosor de las letras según preferencia de la persona sordo-ciega.

D) Método Tadoma:
Utilizado por las personas que primero fueron sordas y poseen habilidades para la lectura labio facial. Utiliza las vibraciones orales y el movimiento como clave del sistema. La persona sordo-ciega coloca su pulgar sobre el labio del interprete y la palma y los otros cuatro dedos restantes extendidos sobre la garganta del intérprete. La persona sordo-ciega percibe el mensaje hablando a través de estas claves oro-tactiles.
** Para aquellas personas cuya limitación visual y auditiva es muy severa, se utilizan los siguientes métodos basados en la percepción tactil; cada cual puede escoger el que más se acomode a sus preferencias.*

E) Lenguaje manual tactil:
Es el mismo lenguaje manual usado por los sordos pero las señales son percibidas tactilmente por la persona sorda-ciega, quien coloca sus manos suavemente sobre las del interlocutor.

F) Alfabeto manual o Dactilógico:
Consiste en la formación de las letras del alfabeto con distintas posiciones de los dedos. Es el mismo alfabeto manual usado por los sordos. El interlocutor deletrea el mensaje, letra por letra, en la mano de la persona sordo-ciega, quien cubre ligeramente con su mano la del interlocutor y asi siente el cambio en la de la mano cuando se va deletreando.

G) Alfabeto Británico con dos manos:
La persona sorda-ciega coloca una mano abierta y el interlocutor forma cada letra con la configuración adecuada, sobre la mano de la persona sordo-ciega.

H) Alfabeto del Guante:
Es un delgado guante blanco de algodón, sobre el cual estan pintados en tinta indeleble las letras del alfabeto sobre la palma, y tiene los números en el dorso. La persona sordo-ciega se pone el guante y debe haber memorizado la colocación de cada una de las letras. El intérprete indica palabras tocando cada una de las letras.

I) Escritura en la palma de la mano:

Uno de los métodos más sencillos para utilizar con la persona sordo-ciega, es la escritura en la palma de sus manos usando las letras mayúsculas. El interlocutor escribe cada letra en mayúscula en la palma de la mano del sordo-ciego con el dedo índice, como si fuera un lápiz. Puede usar también el antebrazo u otra parte del cuerpo si la persona limitada lo prefiere. Las letras son escritas sucesivamente una tras otra, siempre en el mismo lugar haciendose breves pausas entre palabras. Si hay alguna equivocación se hace como si se "borrara" y se repite la palabra. La necesidad de la escritura podrá ser ajustada a las habilidades receptivas de cada individuo.

J) Tarjeta de alfabeto Braille:

Es una pequeña tarjeta dentro de la cual las letras del alfabeto Braille han sido impresas, en la cual la letra escrita equivalente aparece bien delineada. Leyendo los símbolos impresos, el interlocutor toma el dedo índice de la persona sorda-ciega y toca la correspondiente letra braille para deletrear palabras. La ventaja de este método es que el interlocutor y la persona sorda-ciega, pueden comunicarse sin necesidad de ninguna preparación especial. El único requisito es que el sordo-ciego tenga muy buen manejo del sistema braille.

K) Braille escrito:

El interprete debe conocer muy bien el código Braille para usar este método de comunicación; con su dedo índice marca la configuración de la letra braille sobre la palma o antebrazo de la persona sordo-ciega.

REFERENCIAS

1-El bebé sordo-ciego. (1985). PROGRAMA DE CUIDADOS. 1a edición. William Heinemman Medical Books Ltda. London.

2-Daniel Alvarez. (1988). HAY PERSONAS CON SERIOS PROBLEMAS DE VISTA Y AUDICION. COMUNICATE CON ELLOS. Dirección general de la ONCE, división editorial. Sucesores de Rivadeneira S. A. Impresores. Madrid, España.

3-Guidelines on interpreting for deaf-blind persons. (1978). Public Service Programs, Gallaudet College. USA.

4-Webster Richard M.A. (1979). Orientation and Mobility for the deaf-blind. Katan Publications, Jackonville, Illinois, USA.

5-Jose Claudio Gayoso. (1987). Primeras jornadas sobre la minusvalía auditiva asociada a ceguera. Actas Diciembre 11-12. Madrid, España.

6-Best, A.B.(1987). Steps to independence. BIMH Publications, Idderminster.

7-Bjerre G.(1989). Small children and mobility. Refsnaesskolen, Kalundborg, Denmark.

8-Freeman, P.(1975). Understanding the deaf blind child. Heinnemann, London.

9-Mc Innes, J.M. and Treffrey J,A.(1982). Deaf blind infants and children. Open University Press, Milton Keynes, USA.

10-Schwarrz, J.(1981). "Orientation and mobility, instruction and training". In: S. R. Wals and R. Holzberg (eds.): Understanding and educating the deaf blind/ severely and profoundly hadicapped. Charles C. Thomas publishers, Illinois, USA.

11-Tooze D.(1981). Independence training for visually handicapped children. Croom Helm Editors. London.

CAPITULO 24

ETICA EN GENETICA MEDICA

MANIPULACION HUMANA Y PERSPECTIVAS EN LAS ENFERMEDADES VISUALES Y AUDITIVAS DE ORIGEN GENETICO

Jaime Bernal Villegas., MD.,PhD.

Preparando este tema, he encontrado que los problemas éticos inherentes a la utilización médica y a las implicaciones humanas y sociales de la nueva biología, no son fáciles de encasillar en un solo encabezamiento, ni de desglosarlos para su análisis por separado.

Me pareció entonces conveniente, tratar el tema de una forma que rompiera con las barreras impuestas por el caso particular y que eventualmente, llegara a aportar una visión de conjunto a cuya luz se pudiera juzgar la aplicación de cualquiera de las modernas metodologías biológicas.

Por algún tiempo busqué la puerta de entrada al problema, encontrandola en en una frase del profesor Ian Donald: *"A FINALES DEL SIGLO XIX, dice la cita, LOS MEDICOS TENIAN GRAN AUTORIDAD Y MUY POCO PODER TERAPEUTICO. HOY EN DIA SU PODER ES MUY GRANDE, PERO SU AUTORIDAD SE CUESTIONA COMO NUNCA ANTES".*

Me pregunté entonces, si habría alguna relación causal entre la pérdida de autoridad y el aumento de la capacidad terapéutica, o si por el contrario, estos eran solo elementos intercurrentes de origenes distintos, y de asociación casual más que causal. La evolución y la historia del médico, el investigador y la sociedad, me ofreció algunos puntos de trabajo interesantes.

I. Recuento histórico:

Retornémos al año 5000 A de C y ubiquémonos en la Mesopotamia. Todo parece indicar que allí floreció una medicina empírica y basicamente mágica y ritual. Además de inventar la rueda, los Sumerios inventaron el sistema de escritura cuneiforme que les permitió archivar y trasmitir información. Asi ha llegado hasta nosotros el código Hammurabi, por el cual sabemos que ya en esa época se

sancionaba al médico el ejercicio indebido de su profesión, sanción que podía llegar hasta la amputación de sus manos.

Por la misma época se desarrollan los albores de la medicina Egipcia, de la cual tenemos más datos por los papiros de Smith y Ebers. Desde el punto de vista científico, llama la atención su precario conocimiento de la anatomía, a pesar de ser expertos embalsamadores. Desde el punto de vista social, el médico epigcio tenía un papel distinto al del sacerdote, conformando una casta especial y llegando en casos a convertirse en semidioses como Imhotel Seknet'Enanach. Su código de ética médica fué, si se quiere, más estricto que el Sumerio, castigando con la muerte del médico la muerte del paciente, cuando se comprobaba algún elemento de irresponsabilidad en la aplicación de los conocimientos médicos.

En Palestina, Persia y la India, la practica médica se entreteje aún más con la magia y la religión. Llegamos rapidamente al año 1000 a. de c. y nos encontramos en Grecia. La medicina Homérica fué primitiva y mágica. Se rindió culto a Apolo como inventor del arte médico, a Hygeia como diosa de la salud y a Panacea como la curadora de toda enfermedad. El culto a Esculapio, hijo de Apolo, se inició en Tesalea y llegó a Atenas, y hacia el año 500 A de C. se contruyeron templos a los cuales asistían los pacientes en busca de dietas, oraciones y noches de desvelo en espera de un sueño curador. Nuevamente vemos aqui la medicina mezclada con la magia y la oración; medicina talvés de bajo poder terapéutico pero ampliamente acatada por la sociedad.

Por increible que pueda parecer, la gran medicina griega la iniciaron sus filósofos. Empedocles, un posible discípulo de Pitágoras, parece que acabó con la pestilencia de dos ciudades haciendo drenajes y fumigaciones. Anaxágoras y Alcmeón fueron los primeros en disecar animales, describiendo por ejemplo el NERVIO OPTICO. En este ambiente, se desarrolló Hipócrates, que es sin duda uno de los escritores médicos más prolijos que ha dado la humanidad; más de 70 libros en todas las areas médicas se han atribuído a su nombre y entre ellos, la formulación de la ética médica. Su capacidad terapéutica era sin embargo, muy limitada. En su obra "De Epidemias", relata 42 pacientes tratados por él con una mortalidad mayor del 60%, aún asi, su autoridad social y moral fueron tan altas, que incluso hoy, 23 siglos después, juramos respeto al código Hipocrático. No hay pues en la figura de Hipócrates, condicionalidad alguna entre su capacidad curativa y su reconocimiento social, su credibilidad y su fama.

La investigación básica nació con Galeno, a principios de la era cristiana. Sus conocimientos de la anatomía y la fisiología animal lo hacen aparecer en la historia, como el padre de fisiología experimental. Sin embargo, fué también clínico, trasfiriendo, aunque no siempre con éxito, sus hallazgos en animales a la anatomía humana. La edad media, oscurantista, se caracterizó por una regresión abismal en los conceptos médicos. Volviendo al misticismo, la superstición y el dogmatismo y considerando las enfermedades como castigo por el pecado. Hasta esta época, la medicina no fué social, ni siquiera familiar, sino personal. La mezcla de magia y oración hizo que la curación se convirtiera en un favor individual de los dioses. El paciente era entonces, el centro

alrededor del cual giraban los esfuerzos de los médicos tendientes a su mejoría, y el médico a su vez gozaba usualmente de un reconocido prestigio como encausador de los procesos divinos.

En el renacimiento se inicia un cambio notable. De esa época vienen bastantes de los conocimientos hoy en día cimentados, y en buena parte debidos a médicos y cirujanos de la época. Falopio, Eustaquio, Vesalio, Fracastoro y Paré, son nombres que fácilmente asociamos a la anatomía y fisiología contemporáneas. Como una extraordinaria excepción a la predominancia del médico en la investigación de la época, aparece Leonardo Da Vinci, cuyos dibujos son un maravilloso compendio de gráficos anatómicos. El renacimiento se caracteriza entonces, por el resurgir de la observación y el experimento, relegando las concepciones dogmáticas de la medicina. Este resurgir de la investigación no dejará ya nunca más a la ciencia médica hasta nuestros dias, consolidandose poco a poco en los siglos venideros. Sin embargo, hace aparición nuevamente la filosofía en el plano médico; los aportes de Bacon y Descartes a la cimentación del método científico y a la concepción biomecánica del hombre respectivamente, influyeron considerablemente en la medicina desde entonces.

El progreso de la medicina parece seguir una curva exponencial; transcurrieron muchos siglos antes de que el espíritu del renacimiento dejara de lado el mito y la magia, introduciendose la metodología investigativa. El paso se aligeró algo durante los siglos XVII y XVIII, pero empezando el siglo XIX ya es difícil seguir en detalle el número de nuevos descubrimientos. A pesar de numerosas excepciones, no creo que pueda dudarse que la mayoría de estos avances fueron hechos por clínicos movidos por las necesidades de sus pacientes. Sin embargo, se introducen ya figuras de las áreas no médicas tan deslumbrantes como Claude Bernard, Pasteur y Koch. Se comienza a esbozar entonces, el área de la investigación médica como propiedad no exclusiva del clínico, y a la que tienen acceso individuos provenientes de cualquier otra corriente biológica.

En este estado de cosas, la segunda mitad del siglo XX sorprende a la medicina en una fase de enormes cambios. Después de la segunda guerra mundial se dió a la investigación un nuevo y vigoroso impulso, particularmente en las ciencias básicas.

II. Algunas consideraciones eticas:

La carrera del médico se vió afectada por estas nuevas tendencias investigativas, abriendose oportunidades para el clínico en las áreas puramente básicas, pero igualmente biólogos, ingenieros y antropólogos confluyeron en las areas de la salud impulsados por la gran cantidad de dinero dedicada por los gobiernos a la conquista de la enfermedad. Nunca antes en la historia de la medicina se había visto tal cantidad de investigadores, hasta el punto de que ya en 1963 Dobzhansky calculaba que mucho más de la mitad de los científicos de todos los tiempos pertenecían a nuestra época.

En pocos años, tanto las ciencias clínicas como las básicas se convirtieron en muy extensas areas del conocimiento. Al médico se le hizo entonces imprescindible el entendimiento de los avances ocurridos en ambos campos. La biomedicina se ha convertido ya en una ciencia en si misma, con objetivos y lenguaje propios. Muchas de las cosas que allí se producen son eventualmente aplicables, y de ahí la necesidad que tiene el clínico de aprender ese lenguaje para "importar" la tecnología que le interesa. Esta posición del médico es doblemente forzada si se tiene en cuenta la comercialización de la biomedicina, en el proceso de la cual el médico es juez y parte en una sociedad de consumo. Sin embargo, los productores de tecnología biológica han tenido siempre la vida como su objeto de trabajo y estudio, mientras que el médico por el contrario ha tenido la vida como **objetivo** y solo sus manifestaciones patológicas como objeto del conocimiento, pues su categorización permite una aproximación ordenada a la problemática del paciente.

Es posible, y esta es la tesis que quiero exponer, que en el proceso de trasferencia tecnológica de que ha sido objeto la medicina particularmente en los últimos treinta o cuarenta años, el médico ha recibido también como mensaje subliminal la idea de manejar la vida como un objeto, deshumanizando sus servicios clínicos a la par que los tecnifica. De hecho, la constante premiación mundial de científicos, la facilidad con la cual sus ideas, por absurdas que ellas sean, llegan a la prensa y el público, son posiblemente indicadores de que el investigador en el siglo XX es a su sociedad lo que fue el artista del renacimiento a la de su época, o el filósofo a la Grecia antigua. Esta idolatría no es en si misma perniciosa; es sin embargo lesiva cuando el médico corriente trastoca su objetivo primario en pos de un cuerpo de conocimientos, deslumbrado por la fama de quienes tienen la vida como su objeto, y dejando de lado el único hilo que ha mantenido a la medicina enhebrada a la historia de la sociedad: **su humanidad**.

Parte de este proceso ha sido la aplicación indiscriminada de conceptos biológicos al hombre, que ha llevado a la "normalización" del individuo, a comparar a cada individuo con un patrón normal olvidando que la individualidad es una caracteristica innegable del ser y tendiendo a la concepción platónica del arquetipo eterno e inmutable.

Esta no es ciertamente una tendencia exclusiva de la medicina; a muchos otros niveles sociales es igualmente palpable. Las tendencias a dirigir positiva o negativamente el desarrollo genético de la raza humana estan obviamente cimentadas en nuestra concepción mental del hombre, una concepción platónica, estática y rígida. Me pregunto si no será más lógico cambiar nuestros conceptos en vez de cambiar al hombre, y aceptar su diversidad permitiendo a todos, por distintos que seamos genéticamente, una participación social activa y facilitando el desarrollo de sus máximas capacidades. Lo contrario bien puede llevarnos al punto en que solo los gemelos monocigotos, por ser idénticos genéticamente, pueden ser iguales ante Dios y ante la ley y tener igualdad de oportunidades.

Pero la objetivación y normalización de la vida han tenido similar influencia en varias otras áreas médicas. La perinatología, por ejemplo, ha hecho avances singularísimos en los últimos tiempos, llevando a un mejor cuidado de la salud del bebe recién nacido o aún no-nato. Sin embargo, las brechas en la aplicación de los conocimientos del diagnóstico prenatal han llevado a la situación ilógica de tratar de salvar lo que es casi insalvable y al mismo tiempo destruir lo saludable pero no deseado.

A tal punto ha llegado nuestra manipulación de la vida, que la ley de hoy en dia en los paises industrializados reconoce el derecho del bebe a la salud, haya o no nacido, pero no le reconoce el derecho a la vida misma. Yo no creo ser particularmente alarmista a este respecto; creo que sobran razones para pensar que nos estamos acostumbrando a la vida y que élla ha dejado de ser para el médico el objetivo de sus esfuerzos.

Hace algún tiempo, la revista Pediatrics traía por ejemplo un comentario de alguien perteneciente a un centro de bioética humana en Australia, propugnando por una visión no humana de la vida humana en algunos casos. Según el autor, la vida de algunos indivíduos, aquellos con defectos congénitos, no debería considerarse distinta a la de un perro o un cerdo, simplemente porque sea un ser humano. Más aún, a renglón seguido, y haciendo gala de una falta de lógica apabullante, asegura que quienes dan más valor a la vida humana simplemente porque es humana, juzgan en las mismas líneas de los blancos racistas que le dan más valor a la vida de otros blancos por ser de su misma raza.

Podríamos preguntarnos entonces quién va a ser el que decida cuales son las vidas similares a la del cerdo. Hoy, son aquellos niños con defectos congénitos, ENTRE ELLOS LAS LESIONES VISUALES O AUDITIVAS, pero mañana pueden ser esos cientos de millones de seres humanos que dejados de la mano de sus gobiernos llevan literalmente una vida de perros, sumidos en la pobreza y la ignorancia. Bajo el criterio de que la calidad de la vida es una consideración más válida que la vida misma, se cometen y se van a cometer toda suerte de atropellos.
En el mundo en que vivimos, solo unos pocos millones de privilegiados alcanzan el estatus de lo que en esos términos sería una vida deseable, y mucho me temo que el número de ellos tiende a disminuir en proporción, en virtud de que su rata de crecimiento es menor que la de los menos privilegiados del tercer mundo.

Parece entonces que hay en esto de la calidad de la vida un tremendo desenfoque. El objetivo primario del médico es la preservación de la vida, y su repercusión social debe redundar en una mejor calidad de la vida de sus congéneres. Me pregunto entonces, como podemos disponer de la vida de alguien en aras de mejorar la calidad de la vida. El médico está olvidando que no se entiende con la vida como tal sino con seres vivos, con hombres y mujeres usualmente atribulados que buscan en él un aliado suyo, una persona compasiva en capacidad de confortarlo y de ser depositario benevolente de sus angustias y temores. Este papel de abogado del

paciente se ha pérdido, y la sociedad que tenía en el médico a un traductor de su lado ante la tecnología se encuentra ahora desprotegida ante la avalancha del conocimiento cientifico. Ciertamente, no toda la culpabilidad es del cuerpo médico; hay fuertes presiones sociales e incluso estatales por soluciones inmediatas a problemas que solo tienen transitorias.

Un ejemplo más actual suscitado inicialmente por la introducción del diagnóstico prenatal y el aborto eugenésico, es la definición del momento en el cual se inicia la vida en el embrión. Por siglos, la unión del óvulo y el espermatozoide fué considerada como el principio de la vida del individuo. En los últimos años sin embargo, este concepto no parece claro a muchos. Desglosémos un poco este asunto, que ciertamente tiene implicaciones sociales importantes. Quien se pregunta cuando empieza la vida en el embrión lo debe estar haciendo porque asume que durante alguna época del proceso embrionario el embrión no está vivo. Si el embrión no estuviera vivo y de un momento a otro adquiriera vida, tendríamos que aceptar por fuerza que Spallanzani y Pasteur estaban errados al asegurar que la generación expontánea no existe.

Igualmente, nadie puede negar que tanto las células gonadales como el embrión multicelular de los primeros estadíos, cumplen con las reglas de organización interna de lo que llamamos vida. Luego quien pregunta si el embrión esta vivo, talvés pregunta más bien si ya es humano o si ya es un individuo. Aquí nos basta la experiencia; que sepamos, de la unión de un óvulo y un espermatozoide humanos solo han salido seres humanos, y usualmente el embarazo humano produce solo un embrión, luego la humanidad y la individualidad ya estan determinadas en el momento de la fecundación. Y los embarazos gemelares?.... Preguntarán algunos. No existen datos genéticos comprobatorios, pero el hecho de que el gemelismo sea hasta cierto punto hereditario me inclina a pensar que cuando un embrión único se divide en dos, este cambio no obedece al azar sino a una o varias caracteristicas presentes en el genoma y que por lo tanto, ese embrión visto en su genoma ya eran dos aunque a simple vista no lo pareciera.
Entonces quien pregunta cuando se inicia la vida en el embrión, simplemente está preguntando en qué momento el embrión tiene aspecto humano, característica ésta demasiado accidental para tomar conductas en base a ella. Otra forma de aproximarse a este mismo problema es definiendo el momento en el cual el genotípo se convierte en el fenotípo del embrión. En el genotípo se encuentra el código con el cual se construye el fenotípo; este último es entonces el conjunto de manifestaciones del genotípo, y las caracteristicas fenotípicas se pueden "mapear" con mayor o menor precisión en el genotípo; en otras palabras, el genotípo y el fenotípo son "isomórficos". Talvés esto quede más claro con un ejemplo.

Cuando yo coloco un disco con la pastoral de Beethoven en un tocadiscos y comienzo a oir la melodía, puedo estar absolutamente seguro de que cada nota que oigo corresponde a una característica especial en el disco, y lo que es más, dadas las condiciones necesarias, yo podría identificar el sitio preciso de esa característica en el acetato. Sin embargo, cabe preguntar si en alguna parte del disco se encuentra

codificada esa "sensación de realidad" con que termina el segundo movimiento cuando clarinete, flauta y oboe parodian el trino de pajaros junto al arroyo. Esta comparación señala un punto importante: Que un mensaje puede tener tres significados; Uno "enmarcador", entender el cual es reconocer la necesidad de un mecanismo decodificador; Uno "interior" que se entiende cuando se extrae el significado que le dió el que lo envía, y uno "exterior", que se entiende solamente cuando se sabe cómo construir el mecanismo decodificador del mensaje interior.

Volviendo a nuestro ejemplo, cuando yo tomo el disco con la pastoral de Beethoven y lo coloco en el tocadiscos, es porque entiendo el mensaje enmarcador del disco; cuando llegando al final del segundo movimiento me regocijo con esa majestuosa sensación de realidad de pajaros que cantan, seguramente capto el mensaje interior que le dió Beethoven a su pastoral. Sin embargo, no puedo entender el significado exterior del mensaje pues dadas mis más precarias dotes de técnica electrónica no sabría como construir un tocadiscos. Pues bien, guardadas las proporciones, hay alguna similitud entre el isomorfismo disco-melodía y aquel entre genotípo (DNA) y fenotípo (proteínas). El DNA como mensaje tiene igualmente tres significados, pero a diferencia del tocadiscos, el mecanismo decodificador está también codificado dentro del DNA, lo cual equivaldría en nuestro ejemplo a un disco que se toca solo. De estos tres significados tenemos uno muy claro: El interior, quien quiera que esté enviando este mensaje lo está haciendo para trasmitir la vida. DNA es entonces, igual a vida.

Sin embargo, el concenso mundial parece que se inclina a pensar que la vida no empieza con el genotípo sino cuando ya han transcurrido algunas semanas de embarazo, lo cual es como pensar que un disco con la pastoral de Beethoven que yo ya he oido, solo es eso cuando lo he puesto nuevamente en un tocadiscos y se ha oido ya parte de la pastoral de Beethoven. Y antes que era?.
Mi preocupación como médico, es que la gente común desconoce estos hechos, y los desconoce porque por conveniencia, confía en la opinión de quien los guía. Buena parte de la responsabilidad de las aplicaciones de la biotecnología a la humanidad reposa sobre los hombros del médico; él es quien tiene la obligación de buscar el punto óptimo de fusión, pero es a él a quien se debe exigir en primera instancia el máximo respeto por los valores humanos. Pero la obligación del médico va mas allá del simple respeto de los intereses de nuestros congéneres; es su obligación entender que la ciencia en sí no es ni útil ni perjudicial, pero puede ser una u otra cosa según sea utilizada para servir al hombre o para degradarlo. Y aún más, es su obligación preveer las consecuencias de sus actos, particularmente cuando directamente involucran la vida de sus pacientes.

A este respecto y para cerrar el capítulo y el libro, pensando en los muchos bebes sordo-ciegos que pueden estar naciendo dia a dia, quiero citar unas frases con que el Dr. Evert Koop, asesor médico del presidente Reagan, terminó un simposio sobre el manejo del niño malformado:

"Una de mis grandes preocupaciones con respecto al problema de la calidad de la vida en contraste con la vida en si misma, es que si uno da el primer paso y piensa que éste es moral, uno asume que el segundo también es moral, el tercero y el cuarto. Mi preocupación es que si uno da el primer paso, esta obligado a saber cómo será el segundo; y si empezamos a decidir que este niño debe vivir y aquel debe morir, pienso que toda la ética de la vida se altera no solo con los no-natos sino con los ya nacidos, y la siguiente clase de gente bajo escrutinio, dado que la edad de ustedes y la mía avanzan, seremos ustedes y yo".

& & & & & &