

DEFICIENCIAS VISUALES EN 13 NIÑOS: DIAGNÓSTICOS, CAUSAS Y ASESORAMIENTO GENÉTICO

Frank G. Hammond Figueroa

Recibido: 5-8-2011
Aceptado: 20-9-2011

RESUMEN

La alteración de algunas de las estructuras del ojo es capaz de producir deficiencias visuales y éstas pueden ser leves, moderadas o severas, de origen genético o de origen ambiental. El déficit visual severo es discapacitante para un niño y las patologías asociadas aumentan sus limitaciones y la dependencia. El asesoramiento genético y las medidas preventivas están orientados a ayudar a los padres a tener un hijo sano.

OBJETIVOS: Determinar los diagnósticos y las causas genéticas o ambientales de las deficiencias visuales en 13 niños, así como el asesoramiento genético dado a las madres o parejas.

MÉTODOS: Estudio retrospectivo y descriptivo. Revisión de las historias médicas de todos los 13 niños con deficiencias visuales y las madres o parejas atendidos en la Consulta de Diagnóstico y Asesoramiento Genético, Medicina Física y Rehabilitación, Hospital Universitario "Dr. Antonio M. Pineda", Barquisimeto, marzo 2007 a noviembre 2008.

RESULTADOS: 8 varones y 5 hembras. En nuestra primera consulta, la edad promedio de los pacientes fue 4 años 10 meses. La edad promedio de las madres, 30 años. Primigestas: 7/13. La edad promedio de los padres, 37 años. Cinco pacientes presentaron deficiencias visuales de causa genética: glaucoma congénito bilateral (2), retinoblastoma bilateral por neomutación (2) y retinoblastoma bilateral de origen paterno. Las de causa ambiental se diagnosticaron en 8 pacientes, principalmente: retinopatía del prematuro, atrofia óptica, déficit visual cortical, coriorretinitis y microftalmos.

CONCLUSIONES: Muchas deficiencias visuales pueden prevenirse con el asesoramiento genético, medidas preventivas, buen control prenatal y óptima atención obstétrica y neonatal.

Palabras clave: Deficiencias Visuales. Causas. Asesoramiento Genético. Prevención.

VISUAL DEFICIENCIES IN 13 CHILDREN: DIAGNOSIS, CAUSES AND GENETIC COUNSELLING

SUMMARY

The alteration of some of the structures of the eye may produce visual deficiencies and these can be benign, moderate or severe, of genetic or environmental origin. The severe visual deficit is incapacitating for a child and the associated pathologies increase his limitations and dependency. Genetic counseling and preventive measures are intended to help the parents in having a healthy child.

OBJECTIVES: To determine the diagnoses and the genetic or environmental causes of visual deficiencies in 13 children and the genetic counseling given to the mothers or couples.

METHODS: This is a retrospective and descriptive study. We reviewed the medical records of all the 13 children with visual deficiencies and the mothers or couples who attended the Genetic Diagnosis and Counseling Clinic, Physical Medicine and Rehabilitation Service, University Hospital "Dr. Antonio M. Pineda", in Barquisimeto, from March 2007 to November 2008.

RESULTS: 8 males and 5 females. In our first consultation the average age of the patients was 4 years 10 months. The average age of the mothers was 30 years. First pregnancy: 7/13. The average age of the fathers was 37 years. Five patients had visual deficiencies of genetic causes: congenital bilateral glaucoma (2), bilateral retinoblastoma due to new mutation (2) and bilateral retinoblastoma of paternal origin. Those of environmental causes were diagnosed in 8 patients, mainly: retinopathy of the premature, optic atrophy, cortical visual deficit, chorioretinitis and microphthalmos.

CONCLUSIONS: Many visual deficiencies can be prevented with genetic counseling, preventive measures, good prenatal control and optimum obstetric and neonatal care.

Key words: Visual Deficiencies. Causes. Genetic Counselling. Prevention.

INTRODUCCIÓN

El ojo humano está compuesto de varias estructuras muy diferenciadas que se derivan de cuatro orígenes en el embrión. El neuroectodermo prosencefálico se diferencia en retina, capas posteriores del iris y el nervio óptico. El ectodermo superficial forma el cristalino y el epitelio corneal. El mesodermo, entre el neuroectodermo y el ectodermo, origina las cubiertas fibrosas y vasculares del globo ocular. Las células

de la cresta neural emigran al mesénquima y se diferencian en coroides, esclera y endotelio corneal. El desarrollo del ojo empieza a manifestarse con la formación de la vesícula óptica al principio de la 4ª semana de gestación. Durante la 5ª semana, la vesícula del cristalino deja de estar en contacto con el ectodermo superficial y al final de esa semana, el primordio del ojo está rodeado completamente por mesénquima laxo. La capa interna forma después la coroides, por fusión de los labios de la fisura coroidea durante la 7ª semana y la capa externa se convierte en esclerótica. Antes del nacimiento desaparece el espacio entre las capas retinianas y éstas se fusionan. Unas 10 semanas después del nacimiento se completa la mielinización de las fibras del nervio óptico (1,2).

Se han identificado varios genes que intervienen de forma decisiva en la regulación molecular del desarrollo del ojo. Por ejemplo, genes que contienen homosecuencias o

Profesor Titular. Unidad de Genética Médica.
Departamento de Patología. Decanato de Ciencias de la Salud. UCLA

Autor corresponsal:
Dr. Frank G. Hammond Figueroa
Teléfono (0251) 259-1846. Fax (0251) 259-1804.
e-mail: fhammond@ucla.edu.ve

genes de caja homeótica, especialmente el gen PAX6, regulador de la transcripción; factores de crecimiento fibroblástico (FGF), de crecimiento transformador (TGFB) y de transcripción (CHX10, LMAF, MITF), entre otros. (2). La mutación en alguno de estos genes, así como en otros genes estructurales, o la acción de agentes ambientales, especialmente las infecciones intrauterinas por virus o parásitos en el período vulnerable de la diferenciación, pueden causar diversas anomalías congénitas oculares o deficiencias visuales.

La deficiencia visual puede ser leve, moderada o severa. En algunos países desarrollados la prevalencia total de deficiencias visuales es de 20-40 por 100.000 niños, lo que generalmente se considera una subestimación. (3). No conocemos estudios de prevalencia ni publicaciones de series de pacientes con varias deficiencias visuales de causa genética o ambiental en nuestra población infantil.

El retardo mental es común en niños con deficiencia visual severa, lo que aumenta su discapacidad y dependencia. La frecuencia varía de 13 a 46% en estos pacientes, de acuerdo a las definiciones y tipos de encuestas empleadas en cada país. (3).

Alrededor de 50% de las deficiencias visuales severas son de origen genético y el resto, de origen ambiental. Con raras excepciones, las enfermedades hereditarias de los ojos son bilaterales y cuando un sólo ojo está afectado, hay que evaluar las posibles causas ambientales, antes que las genéticas. (4).

El objetivo de este trabajo es determinar los diagnósticos y las causas genéticas o ambientales de las deficiencias visuales en 13 niños, así como el asesoramiento genético dado a las madres o parejas, con el fin de prevenir futuros hijos con la deficiencia visual.

MÉTODOS

Éste es un estudio retrospectivo y descriptivo. Se revisaron las historias médicas de todos los 13 niños con deficiencias visuales y las madres o parejas atendidas en la Consulta de Diagnóstico y Asesoramiento Genético, Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Hospital Central Universitario "Dr. Antonio M. Pineda", Barquisimeto, de marzo 2007 a noviembre 2008. Los pacientes fueron referidos de la UEEB "Luis Braille", Barquisimeto. Considerando los aspectos éticos, no se identifican los pacientes ni sus progenitores, ni sus lugares de origen. No se tomaron fotografías de los pacientes. Como el número de pacientes fue pequeño, los resultados se presentaron en fracciones para su análisis y no en porcentajes.

RESULTADOS

Como se observa en los cuadros 1 y 2, ocho de los pacientes eran varones y cinco hembras.

Al momento de la primera consulta, la edad promedio de los pacientes fue 4 años 10 meses (rango: 2 -7 años). La edad

promedio de las madres, en la primera consulta, fue 30 años (rango: 20 - 47 años) y la de los padres, 37 años (rango: 26 - 52 años). Ninguno de los progenitores reconoció parentesco de consanguinidad cercana entre ellos.

En cuanto al orden de la gestación, 7 de los 13 pacientes eran el producto de primigestas; 3/13 de II gestas y 3/13 de madres entre III y VI gestas. Para el momento del nacimiento del hijo enfermo, las primigestas tenían entre 16 y 37 años de edad.

El embarazo fue a término en 8/13 y pre-término en 5/13, de 25 a 33 semanas de gestación.

El cuadro 1 resume las características de los 5 pacientes con deficiencias visuales de causa genética. Los pacientes 1 y 2 presentaron Glaucoma Congénito Bilateral intervenido. El primero fue el producto a término de una primigesta y fue intervenido por oftalmología a los 9 días, 2 meses, 5 meses y a los 12 meses de edad. La madre refiere que reconoce algunas formas (círculo, cuadrado) y colores. El segundo fue el producto pretérmino (27 semanas), de una VI Gesta, Peso 900 gr Talla 35 cm, permaneció 23 días en incubadora en el Servicio de Neonatología y un mes en el Hospital Pediátrico.

La madre refiere que no percibe la luz. Ninguno de estos pacientes, de acuerdo al interrogatorio de las madres, presentó retardo psicomotor ni del lenguaje.

Los pacientes 3 y 4 presentaron Retinoblastoma Bilateral. Cada uno es un caso único o esporádico por neomutación autosómica dominante, ya que ninguno de los progenitores, ni los abuelos, ni otros familiares presentaron el tumor.

La madre del paciente 3 refiere que le notó las pupilas blancas (leucocoria) desde los 15 días de edad. Fue diagnosticado por ecografía ocular a los 2 meses e intervenido para enucleación de ambos ojos a los 2 ½ meses de edad. Recibió nueve ciclos de quimioterapia y ha seguido controles por oncología, sin evidencias de metástasis ni otras neoplasias hasta el momento de la última consulta. No ha habido retardo psicomotor; discreto retardo en el lenguaje.

Según la madre del paciente 4, éste presentó desviación del ojo izquierdo desde el nacimiento y a los 8 meses notó leucocoria del mismo ojo. A los 9 meses de edad, la ecografía ocular diagnosticó retinoblastoma bilateral. Enucleación del ojo izquierdo a los 10 meses y del ojo derecho a los 13 meses; posteriormente recibió radioterapia. Ha estado en controles por oncología, sin signos de neoplasias orbitarias ni de otros órganos. Recibió implantes oculares. No ha presentado retardo psicomotor ni del lenguaje, sólo déficit visual.

La paciente 5 presentó retinoblastoma bilateral, diagnosticado por ecografía ocular a los 3 meses de edad. Inicialmente recibió fotocoagulación en ojo izquierdo y 7 ciclos de quimioterapia sin respuesta satisfactoria, por lo que se cambió el esquema de tratamiento. Sin embargo, la lesión progresó hacia el nervio óptico del ojo derecho y a los 2 ½ años de edad se decidió su enucleación. Se sometió a un nuevo ciclo de quimioterapia más crioterapia, y las evaluaciones recientes por oftalmología y oncología indican que la lesión del ojo izquier-

do está controlada. Aparte de su deficiencia visual, no ha presentado déficit psicomotor ni del lenguaje.

El padre de esta paciente (37 años) presentó retinoblastoma bilateral y ambos ojos fueron enucleados a los 3 y a los 6 años de edad. El único hermano de la paciente, de 8 años, tiene ojos sanos de acuerdo a las evaluaciones oftalmológicas y ecográficas practicadas. Sus dos medio-hermanos paternos presentaron retinoblastoma bilateral y fallecieron a los 4 y a los 2 años de edad. El padre solicitó que le practicaran vasectomía. Se trata de retinoblastoma bilateral que segrega en esta familia con patrón de herencia autosómico dominante.

El cuadro 2 presenta los resúmenes de los 8 pacientes con deficiencias visuales de causa ambiental. La paciente 6 fue el producto de I gestación, embarazo de 27 semanas, peso 1.120 gr, talla 35 cm, estuvo durante dos meses en incubadora, Servicio de Neonatología, por síndrome de distress respiratorio, enterocolitis necrotizante, sepsis e ictericia neonatal, entre otros diagnósticos. A los 5 meses la madre se percató que no veía y notó las pupilas blancas. A los 12 meses de edad le fue diagnosticada retinopatía de la prematuridad y microftalmos, ambos bilaterales, opacidad de cristalinos y nistagmus horizontal variable. Tiene visión cero en ojo derecho y disminuida en el ojo izquierdo. No ha habido retardo psicomotor ni del lenguaje.

La paciente 7 fue el producto de III gestación, madre hospitalizada por 3 meses por contracciones uterinas prematuras, embarazo de 25 semanas, parto vaginal; Peso 910 gr, Talla 33 cm. Permaneció 28 días en incubadora, Servicio de Neonatología, presentando sepsis, anemia e ictericia neonatal. Luego fue internada en el Hospital Pediátrico, por unos 2 meses. A los 6 meses la madre notó que presentaba movimientos rápidos de los ojos, y a los 9 meses de edad le diagnosticaron retinopatía bilateral de la prematuridad, microftalmos bilateral y opacidad leve de los cristalinos. Presenta nistagmus horizontal. Según la madre, no ha presentado déficit psicomotor ni del lenguaje.

La paciente 8 fue producto de una primigesta, embarazo de 29 semanas. Peso 1.160 gr y talla 37 cm, fue obtenida por cesárea por presentación podálica e Hipertensión Arterial materna. Hospitalizada en el Servicio de Neonatología por 20 días, presentó sepsis neonatal por *Klebsiella pneumoniae*, tratada. Posteriormente, Hidrocefalia biventricular derivada a los 4 meses de edad; meningoencefalitis bacteriana a los 7

meses, tratada; y obstrucción de la válvula de derivación ventrículo-peritoneal, sustituida a los 17 meses de edad. La paciente no fijaba la mirada y el fondo de ojo reveló atrofia óptica bilateral. Presentaba retardo severo del desarrollo psicomotor y del lenguaje.

El paciente 9 fue producto de una I gestación, de 33 semanas. Peso 2.300 gr y Talla 39 cm, la madre presentó preeclampsia; feto obtenido por cesárea. Hospitalizado en neonatología por 1 mes y en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP), por 15 días. A los 2 días de edad se manifestó la primera crisis convulsiva y 7 crisis más durante la primera hospitalización. Adicionalmente presentó sepsis neonatal, hipoglicemia, ictericia neonatal, enterocolitis necrotizante y encefalopatía hipóxico-isquémica. La madre notó que desviaba el ojo derecho, se tropezaba con los muebles y oía poco. Le fue diagnosticado déficit visual de origen cortical y por audiometría, anacusia derecha e hipoacusia mixta superficial izquierda. Recibió tratamiento anticonvulsivante hasta los 4 años de edad. Presentó retardo psicomotor y para el momento de nuestra consulta, retardo del lenguaje.

La paciente 10 es producto de I gestación, a término (39 semanas), trabajo de parto prolongado (19 horas), intervenido por cesárea. Peso 2.800 gr. y talla 51 cm, de alta al 3er día. Le fue diagnosticada encefalopatía hipóxico-isquémica y déficit visual de origen cortical. A los 3 ½ años presentó la primera crisis convulsiva y un mes después, la segunda. En la primera consulta (5 años) la circunferencia cefálica (CC) fue 44,5 cm. (microcefalia) y recibía todavía tratamiento anticonvulsivante triple. Déficit del desarrollo psicomotor y del lenguaje.

El paciente 11 es producto de II gestación, a término (38 semanas). Peso 3.300 gr y Talla 48 cm, la madre presentó gastritis al 2do mes, colecistitis aguda y pielonefritis al 6to mes, fue hospitalizada y recibió tratamiento. Cesárea electiva por esterilización quirúrgica. El recién nacido fue hospitalizado por 1 mes en la UCIP y al mes siguiente en el Hospital Pediátrico, por presentar síndrome de distress respiratorio, tres paros respiratorios, sepsis neonatal, hemorragia intraparenquimatosa, encefalopatía hipóxico-isquémica, neumonía y fallas multiorgánicas. A los 6 meses de edad le practicaron potenciales evocados auditivos de tallo cerebral, que concluyeron en hipoacusia profunda bilateral. Los diagnósticos oftalmológicos fueron endotropía alternante e hiper-

Cuadro 1 PACIENTES CON DEFICIENCIAS VISUALES DE CAUSA GENÉTICA

Paciente N°	Sexo	Edad	Edad de la madre y Gestación	Edad del padre	Diagnósticos
1	Masculino	4 a.	21 años IG, AT (*)	29 años	Glaucoma Congénito Bilateral
2	Masculino	7 a.	47 años VIG, PT (+)	52 años	Glaucoma Congénito Bilateral Prematuridad
3	Masculino	2 a.	27 años IVG, AT	30 años	Retinoblastoma Bilateral por Neo-mutación AD (++)
4	Masculino	7 a.	42 años IIG, AT	48 años	Retinoblastoma Bilateral por Neo-mutación AD
5	Femenino	6 a.	31 años IIG, AT	37 años	Retinoblastoma Bilateral AD de origen paterno

(*) AT: A término (+) PT: Pre término (++) AD: Autosómico Dominante

metropía. Los potenciales evocados visuales mostraron prolongación de la latencia del lado izquierdo. A los 9 meses de edad comenzó a usar lentes correctivos y desde los 12 meses, prótesis auditiva izquierda. A los 18 meses presentó crisis convulsiva que es controlada con dos medicamentos anticonvulsivantes, hasta el momento de la primera consulta (3 años). Presenta retardo psicomotor moderado y retardo severo del lenguaje.

El paciente 12 es producto a término de una primigesta, embarazo no controlado, parto distócico y cesárea por sufrimiento fetal. Peso 3.000 gr y Talla 51 cm, en incubadora por 10 días en el Servicio de Neonatología, Hospital Central de Acarigua; presentó síndrome de distress respiratorio, sepsis neonatal, hipoglicemia y encefalopatía hipóxico-isquémica. La madre refiere que notó que veía mal a los 2 años de edad.

El examen oftalmológico concluyó que tiene miopía alta (7 dioptrías). El EEG reportó trazado anormal con focalización lenta y paroxística sobre la región occipital izquierda.

Recibió tratamiento anticonvulsivante y usa lentes correctivos. Déficit del desarrollo psicomotor y del lenguaje.

El paciente 13 es producto a término (39 semanas) de I gestación mal controlada (3 consultas prenatales). Prueba de toxoplasmosis negativa al 6to mes del embarazo y ventriculomegalia por ecosonograma cerebral al 7mo mes. Cesárea

por parto distócico. Bajo peso (2.400 gr) para edad gestacional y talla 48 cm. Estuvo hospitalizado en el Servicio de Neonatología por 5 semanas y presentó conjuntivitis neonatal, cambios de coloración de la piel, hepato-esplenomegalia y títulos elevados de IgM anti-toxoplasma, concluyendo en el diagnóstico de toxoplasmosis congénita. La TAC y RM Cerebrales revelaron signos de encefalopatía hipóxico-isquémica. A los 2 años de edad, al examen oftalmológico y a la ecografía ocular le fueron diagnosticados microftalmos acentuado y catarata ambos del ojo derecho, así como coriorretinitis bilateral. Entre los 2 y 3 años presentó crisis convulsivas. El EEG reportó trazado anormal paroxístico focal temporoparietooccipital izquierdo. Recibió tratamiento con dos medicamentos anticonvulsivantes. Se observa nistagmus horizontal. Presentó retardo psicomotor.

DISCUSIÓN

En relación a los pacientes con deficiencias visuales de causa genética, debemos señalar lo siguiente: los dos pacientes con glaucoma congénito bilateral fueron casos únicos o esporádicos, ya que sus progenitores no tienen antecedentes de glaucoma. Esta enfermedad presenta heterogeneidad genética, es decir, puede ser producida por varios genes con carácter autosómico dominante, o autosómico recesivo, o mul-

Cuadro 2 PACIENTES CON DEFICIENCIAS VISUALES DE CAUSA AMBIENTAL

Paciente Nº	Sexo	Edad	Edad de la madre y Gestación	Edad del padre	Diagnósticos
6	Femenino	5 a.	20 años IG, PT (*)	27 años	Retinopatía de la Prematurez Microftalmos Bilateral Leucocoria de ambos ojos
7	Femenino	6 a.	30 años IIIIG, PT	50 años	Retinopatía de la Prematurez / Microftalmos Bilateral / Opacidad leve de Cristalinos
8	Femenino	2 a.	20 años IG, PT	26 años	Atrofia Óptica Bilateral / Prematurez / Hidrocefalia Congénita Biventricular / Sepsis Neonatal por <i>K. pneumoniae</i> / Meningoencefalitis Bacteriana / Retardo severo del Desarrollo Psicomotor y del Lenguaje
9	Masculino	5 a.	27 años IG, PT	38 años	Déficit Visual de origen Cortical / Prematurez / Encefalopatía Hipóxico-Isquémica / Anacusia Derecha Hipoacusia Mixta Superficial Izq. / Retardo Psicomotor y del Lenguaje
10	Femenino	5 a.	42 años IG, AT (*)	46 años	Déficit Visual de origen Cortical / Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Microcefalia / Síndrome Convulsivo / Retardo Psicomotor y del Lenguaje
11	Masculino	3 a.	31 años IIG, AT	39 años	Endotropía Alternante / Hipermetropía Encefalopatía Hipóxico-Isquémica / Hipoacusia Profunda Bilateral / Síndrome Convulsivo / Retardo Psicomotor moderado y Severo del Lenguaje
12	Masculino	4 a.	23 años IG, AT	27 años	Miopía Alta (7 dioptrías) / Encefalopatía Hipóxico-Isquémica / Retardo Psicomotor y del Lenguaje
13	Masculino	7 a.	24 años IG, AT	28 años	Microftalmos Ojo Derecho / Catarata Ojo Derecho / Coriorretinitis de ambos Ojos / Toxoplasmosis Congénita / Encefalopatía Estática / Síndrome Convulsivo / Retardo Psicomotor

(*) PT: Pre-término (*) AT: A término

tifactorial. También puede ser causada por rubéola al comienzo del embarazo (5).

Las madres no presentaron signos ni síntomas de infección por rubéola durante los embarazos y negaron haber estado en contacto con alguna persona infectada. Los títulos de IgG e IgM anti rubéola fueron negativos en los dos pacientes.

Se ha reportado que la forma autosómica recesiva es la más frecuente y en ésta es común encontrar consanguinidad entre los progenitores del enfermo (5). Los progenitores de los niños con glaucoma congénito negaron consanguinidad cercana, o antepasados nacidos en una misma población, o en poblaciones vecinas. Por lo tanto, es razonable excluir la forma autosómica recesiva en estos pacientes. Estos niños podrían ser el producto de una neomutación autosómica dominante, o la enfermedad podría ser de origen multifactorial. Como no fue posible precisar cuál era el tipo de herencia, ni es factible determinar los genes implicados, a estas parejas les citamos un riesgo de recurrencia de 10%, de acuerdo a lo señalado por Harper (5).

El retinoblastoma es un tumor embrionario maligno. El gen Rb1 ha sido mapeado (locus 13q14) y es una mutación del gen supresor tumoral normal. Tiene carácter autosómico dominante. En un estudio de 113 casos con diagnóstico de retinoblastoma, realizado en un hospital de la ciudad de Guatemala durante 10 años, se encontró retinoblastoma unilateral en 68,10%. En 98,80% de los casos no había historia familiar de retinoblastoma y todos los casos con historia familiar (1,20%) presentaron retinoblastoma bilateral (6).

Resultados similares se obtuvieron en un hospital pediátrico de Chile, en donde la gran mayoría de los progenitores de los pacientes con retinoblastoma eran sanos y no había historia familiar del tumor (7).

Los progenitores sanos de los pacientes con retinoblastoma bilateral, casos únicos y aislados por neomutación autosómica dominante, tienen un riesgo de recurrencia estimado en 2% y así se los hemos comunicado. Estas parejas deben ser examinadas cuidadosamente por el oftalmólogo, ya que en algunos casos ha habido un retinoblastoma que regresa o desaparece espontáneamente, dejando sólo una cicatriz en la retina. Estas personas tienen un riesgo real de recurrencia de 45% (5).

La genética del retinoblastoma es compleja, no es simplemente un trastorno monogénico o mendeliano. Representa la primera comprobación del modelo carcinogénico de los "dos hits", propuesto por Knudson en 1986 (8). El análisis del ADN tumoral indica que el mismo locus (13q14) está implicado en la mutación germinal y en la mutación somática. La predisposición genética es heredada en forma dominante y el tejido retiniano en desarrollo tiene que ser homocigoto para la mutación, para que ocurra el tumor. De otra parte, para que el retinoblastoma sea bilateral, la persona debe heredar la mutación germinal (5,8).

Se ha descrito la pérdida de heterocigocidad, en donde el heterocigoto pierde el gen Rb1 normal y manifiesta el gen Rb1

mutado restante. También ocurre la impronta genómica, que condiciona que el gen Rb1 mutado derivado del padre tenga mayor expresión que el derivado de la madre. Entonces, en el retinoblastoma bilateral, hay una retención preferencial del cromosoma 13 paterno con el gen Rb1 mutado. (5,8).

La paciente con el retinoblastoma bilateral forma parte de una familia con varias personas que presentaron el tumor bilateral: el padre y dos medio-hermanos paternos.

El hecho de que el padre enfermo haya tenido con una esposa dos hijos varones con el tumor, fallecidos a temprana edad, y con otra esposa, una hija enferma, la propósita, es característico de un patrón de herencia autosómico dominante.

El padre se sometió a vasectomía y la propósita tenía 6 años para el momento de la primera consulta. El ojo derecho le había sido enucleado y el tumor del ojo izquierdo estaba controlado. El asesoramiento genético fue dado a sus padres, explicándoles que el riesgo real de ella transmitir el tumor a su descendencia, varón o hembra, es 45%, ya que la herencia es autosómica dominante y el gen tiene penetrancia incompleta.

Tener presente que hay pacientes con retinoblastoma bilateral y descendencia con tumor unilateral. Tal es el caso de una mujer con retinoblastoma bilateral, enucleado, y un hijo con retinoblastoma y estrabismo del ojo izquierdo. (10).

Los pacientes en los que se ha logrado controlar el tumor, deben asistir regularmente al oftalmólogo y al oncólogo por varios años, ya que hay riesgo aumentado para otras neoplasias, especialmente osteosarcoma (5,9).

En cuanto a los pacientes estudiados con deficiencias visuales de causa ambiental, debemos resaltar que la prematuridad fue el antecedente más frecuentemente encontrado. Es bien conocido que la prematuridad confiere al recién nacido un mayor riesgo de distress respiratorio, encefalopatía hipóxico-isquémica, hemorragia ventricular y/o parenquimatosa, convulsiones y posteriormente, retardo del desarrollo psicomotor, del lenguaje o dificultad para el aprendizaje, entre otros. Varios de los prematuros presentaron alguna de las patologías mencionadas, o dos o más de ellas. Una prematura fue tratada por sepsis neonatal y el germen aislado fue *Klebsiella pneumoniae*. Generalmente éste es un germen intrahospitalario.

Hay niños que sólo presentan déficit cognitivo, del lenguaje y/o dificultad para el aprendizaje, como secuelas de la prematuridad. Realizamos un estudio en 246 niños con retardo mental, referidos del Centro de Desarrollo Infantil N° 15, Barquisimeto, en un lapso de 5 años y observamos retardo psicomotor, deficiencias del lenguaje y/o dificultad para el aprendizaje en 15 de ellos (5,93%) con el antecedente de prematuridad (11).

Las principales deficiencias visuales diagnosticadas en estos pacientes prematuros fueron retinopatía, atrofia óptica, microftalmos, cataratas y déficit visual de origen cortical. Un caso particularmente discapacitante fue el del niño de 5 años, producto de una gestación de 33 semanas, quien además del

déficit visual, tenía déficit auditivo severo. A pacientes como éste se los conoce como sordo-ciegos en los institutos de educación especial.

Hay ciertas enfermedades genéticas en pacientes prematuros o de bajo peso y talla para la edad gestacional, en donde éstos presentan dismorfias de diferentes tipos, o malformaciones congénitas, como en el caso de algunos síndromes cromosómicos. En ninguno de los prematuros encontramos esas manifestaciones clínicas, por lo que descartamos la causa genética, especialmente la cromosómica.

Una de las principales causas de prematuridad en nuestro medio es la mala alimentación o desnutrición en la gestante. Su prevención es compleja e incluye aspectos no sólo médicos, sino culturales, sociales y económicos, de manera que la mujer tenga una alimentación completa y balanceada desde antes del embarazo. Debemos insistir también en la importancia del control prenatal periódico y una óptima atención obstétrica y neonatal.

En el grupo de causa ambiental hubo 4/8 pacientes que presentaron Encefalopatía Hipóxico-Isquémica, diagnosticada por TAC y RM cerebrales, además de la deficiencia visual y otros diagnósticos. Un paciente fue el producto a término, obtenido por cesárea electiva por esterilización quirúrgica. En los otros tres hubo antecedentes importantes condicionantes del daño cerebral. En uno, la madre presentó preeclampsia y el feto prematuro fue obtenido por cesárea. El otro fue producto a término de una primigesta, parto distócico y cesárea por sufrimiento fetal. El cuarto paciente con Encefalopatía Hipóxico-Isquémica fue de sexo femenino, producto a término de I gestación. El parto fue prolongado (19 horas) y terminó en cesárea. A los 3 ½ años comenzaron las crisis convulsivas. Estas fueron controladas posteriormente con tres medicamentos anticonvulsivantes, los que continuaba para el momento de nuestra primera consulta (5 años). Entonces era evidente la microcefalia. La fascie era normal y no había signos sugestivos de un síndrome cromosómico. Tenía déficit del lenguaje y había presentado retardo psicomotor. Los padres negaron parentesco de consanguinidad cercana. No encontramos antecedentes de alcoholismo materno, ni de infecciones clínicas o por laboratorio durante el embarazo. Descartada la microcefalia sindrómica y la autonómica recesiva, así como la causada por algunos agentes ambientales, concluimos en que la microcefalia en esta paciente es secundaria a encefalopatía hipóxico-isquémica. Siguiendo a Harper (5), les citamos a los padres un riesgo de recurrencia de 10%.

El paciente 13 fue atendido en la consulta a los 7 años de edad. Fue el producto a término de una primigesta, embarazo mal controlado. La prueba de toxoplasmosis fue reportada negativa al 6to mes del embarazo. Parto distócico intervenido por cesárea. El recién nacido tenía bajo peso y talla para la edad gestacional. Los signos en ojos, piel y la hepatoesplenomegalia, junto a un título elevado de IgM anti-Toxoplasma, fueron diagnósticos de toxoplasmosis congénita. A los 2 años

de edad le fue diagnosticado microftalmos y catarata del ojo derecho, así como coriorretinitis bilateral, secuelas de la infección intrauterina. Hay que tener presente que si la mujer embarazada se infectó en algún momento antes de la concepción, la IgG anti-Toxoplasma será positiva y los anticuerpos maternos evitarán la infección fetal. Cuando la mujer adquiere la infección durante el embarazo, generalmente es asintomática, la IgM anti-Toxoplasma es positiva y la transmisión al feto ocurre en aproximadamente 40% de los casos. El riesgo de infección fetal aumenta durante el 2do trimestre y sigue aumentando durante el 6to y 7mo mes del embarazo. La Toxoplasmosis Congénita puede producir secuelas graves como la prematuridad, deficiencias visuales severas por microftalmos, coriorretinitis o cataratas y retardo psicomotor, entre otras. La prevención secundaria y la disminución de la morbilidad requieren de la detección temprana y el tratamiento agresivo de la infección materna. (12)

Una vez más, es importante un buen control prenatal. Recordemos que el examen específico para el diagnóstico de toxoplasmosis activa o reciente en la embarazada es la determinación de IgM anti-Toxoplasma y para que el resultado sea confiable, el examen debe ser realizado por personal experimentado en un laboratorio con buen control de calidad. La prueba de toxoplasmosis por hemoaglutinación indirecta no tiene la sensibilidad ni la especificidad de la prueba inmunológica.

El *Toxoplasma gondii* infecta a gatos, pájaros y otros animales domésticos, que al estar en contacto con la embarazada, puede producir la infección. También lo pueden adquirir las personas que ingieren carnes crudas o poco cocidas. La prevención primaria está dirigida a que la embarazada evite las exposiciones a esos vectores, para que no desarrolle la infección y no tenga riesgo de un feto con toxoplasmosis congénita. (12).

Las deficiencias visuales descritas en estos 13 pacientes son severas, y en varios de ellos se acompañan de otras patologías y de trastornos limitantes, como el retardo psicomotor y del lenguaje.

Después de la madre, generalmente es el pediatra quien detecta los primeros signos de una deficiencia visual en el niño. Debe referirlo entonces al oftalmólogo pediatra para su exploración especializada, el diagnóstico temprano y su intervención, y al médico genetista para el asesoramiento integral de los padres.

Algunos pacientes deberán ser atendidos por el personal especializado en una Escuela de Educación Especial, recibir fisioterapia, terapia ocupacional, terapia de lenguaje, psicoterapia, etc.

Muchos niños con deficiencias visuales severas pueden ser rehabilitados con las ayudas ópticas de baja visión que permiten su desarrollo integral en el ambiente educacional y social. (13)

La edad promedio de las madres para el momento de la primera consulta fue 30 años y 7/13 eran primigestas. La

edad promedio de los padres fue 37 años. Son, pues, parejas en edad reproductiva, la mayoría de ellas con un hijo único con la deficiencia visual. El asesoramiento genético y las medidas de prevención les permiten en muchos casos tomar decisiones razonadas acerca de su futura descendencia.

Esperamos una serie mayor de pacientes publicada por otros investigadores, tal vez con diagnósticos y resultados diferentes que complementen el presente trabajo.

DEDICATORIA

En memoria y agradecimiento al Dr. Víctor A. McKusick (1921 - 2008), pionero de la genética médica, maestro sabio y sencillo.

AGRADECIMIENTO

Nuestro sincero agradecimiento a los pacientes, sus padres y familiares, quienes depositaron su confianza en nosotros. A la Dra. Manola Fernández, oftalmóloga pediatra, Dr. Edwin Martínez, neuro oftalmólogo, Dr. Nelson A. Segovia, oftalmólogo, Dra. Yannina Britto, oftalmóloga, Dra. Gema Ramírez, retinóloga, Dr. Argenis F. Rojas, oncólogo pediatra, Dra. Liseth Guirola, neuropediatra y Dra. Ninoska Salas, neuropediatra, por su esmero en las evaluaciones de los pacientes en cada una de sus especialidades. A todo el personal de la UEEB "Luis Braille" de Barquisimeto, por su constancia y dedicación en la atención de estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Moore KL, Persaud TVN. Embriología Clínica. 8ª Edición. Elsevier España, S.L. Barcelona 2008, pp. 420-421.
2. Sadler TW. Embriología Médica de Langman. 10ª Edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires 2007, pp. 337-344.
3. Warburg M. Congenital blindness. En: AEH Emery, DL Rimoin, (editores). Principles and Practice of Medical Genetics. 4ª Edición. Churchill Livingstone. Edinburgh 2006. pp. 486-496.
4. Heckenlively J. The hereditary retinal and choroidal degenerations. En: AEH Emery, DL Rimoin, (editores). Principles and Practice of Medical Genetics. 4ª Edición. Churchill Livingstone. Edinburgh 2006. pp. 537-554.
5. Harper PS. Practical Genetic Counselling. 6ª Edición. Butterworth-Heinemann. Oxford 2006, pp. 182-235.
6. Zimmerman-Paiz MA. Características clínicas y epidemiológicas del Retinoblastoma en Guatemala. Rev Mex Oftalmol 2007; 81(5):267-271.
7. Truncado MA, Lopez GJP, Gonzalez NM et al. Retinoblastoma en Pediatría, experiencia en un hospital pediátrico. Rev Chil Pediat 2008; 79(6):52-58.
8. Knudson AG. Genetics of human cancer. Annu Rev Genet 1986; 20:836-839.
9. Roberts DF, Aherne GES. Retinoblastoma. En: AEH Emery, DL Rimoin, (editores). Principles and Practice of Medical Genetics. 4ª Edición. Churchill Livingstone. Edinburgh 2006. pp. 545-560.
10. Phau IT, Stone T. Retinoblastoma presenting as Strabismus and Leukocoria. J of Ped 2010; 157(5):858-863.
11. Hammond FG, Pina de Castro Y. Diagnósticos y Asesoramiento Genético en 246 niños con Retardo Mental en el Centro de Desarrollo Infantil N° 15, Barquisimeto 1996 - 2001. Arch Venez Puer Ped 2003; 66(1):2-13.
12. Bebin EM. Toxoplasma Infections. En: BO Berg, (editor). Principles of Child Neurology. 3ª Edición. McGraw-Hill. New York 2005. pp. 836-839.
13. Von Bischoffhausen B. Catarata congénita: Iniciativas en Salud Pública en Latinoamérica. Arch Chil Oftalmol 2009 - 2010; 65(2):7-10.