

COLECCIÓN
DERECHO A VIVIR EN DESVENTAJA

FOLLETO N.º 12



ADELANTOS EN LA GENÉTICA
DEL SÍNDROME DE USHER

COLECCIÓN

DERECHO A VIVIR EN DESVENTAJA

FOLLETO N° 12

**ADELANTOS EN LA GENÉTICA
DEL SÍNDROME DE USHER**

Autores:

Dra. Martalucía Tamayo Fernández., MD, MSc
Médica Genetista, Universidad Javeriana

Claudia Patricia González, Bióloga
Universidad Javeriana

Editora de la Colección:
Martalucía Tamayo Fernández, MD, MSc

BOGOTÁ, Marzo de 2003

INDICE

	Pag.
1. INTRODUCCIÓN	3
2. DEFINICIÓN	5
2.A- Retinitis Pigmentosa	5
2.b- Sordera Neurosensorial	6
2.c- Sordo-Ceguera: Un reto Actual	6
3. RESTIMONIOS DE PERSONAS AFECTADAS	6
4. ASPECTOS GENÉTICOS BÁSICOS	8
4.1- ¿Qué es la herencia autosómica recesiva?	9
5. CONTESTANDO PREGUNTAS ACERCA DE RP Y SÍNDROME DE USHER	11
6. GUIA ANTICIPATORIA DEL SÍNDROME DE USHER	26

Para contactarnos:

INSTITUTO DE GENETICA HUMANA
Facultad de Medicina- Universidad Javeriana
Tel: 3-20-83-20. Extensión 2823 -o- 2787 –o- 2788

e-mail:
mtamayo@javeriana.edu.co
genetica@javeriana.edu.co

INTRODUCCIÓN

¿QUÉ SIGNIFICA VIVIR CON SÍNDROME DE USHER? Dada la limitación auditiva y visual conjunta, podría significar vivir en una condición que nos diferencie de la mayoría de los individuos. Esa diferencia muchas veces nos limita para algunas actividades y nos impide desarrollar ciertas acciones que otros si pudieran hacer sin dificultad. Es necesario reconocernos como somos, aceptarnos y entender lo que nos pasa. Debemos crear una enorme capacidad de adaptación, lo que simplemente significa una enorme facultad de vivir a nuestro modo. Sería un error creer que el hecho de vivir en condiciones especiales, significa vivir solo y amargado, sumergiéndonos en la más terrible soledad o desesperanza.

De lo anterior se deduce que vivir en el Síndrome significa también aprender a CONVIVIR CON EL PROBLEMA, cosa que no es fácil pero tampoco imposible. Es acomodarnos a la vida que nos ha tocado, es la invitación a aprender a convivir con nuestra condición. Pero el tamaño de la limitación que eso nos cree, es relativo y no siempre debe significar compasión. Ayudar al discapacitado no es sobreprotegerlo pero si darle apoyo, permitirle que haga las cosas por sí mismo, facilitarle algunas acciones, darle oportunidades laborales, sociales y médicas que mejoren su calidad de vida.

El grupo del Programa de Estudios Genéticos en Enfermedades Visuales y Auditivas de origen genético, ha venido trabajando el tema del Síndrome de Usher desde hace más de 15 años. Tenemos una larga lista de investigaciones sobre el tema y la experiencia adquirida en esta enfermedad es grande. Por eso, ahora más que nunca, estamos comprometidos con las personas que presentan esta enfermedad. Es mucho lo que hemos aprendido durante estos años, los avances científicos son considerables incluso en nuestro medio y ya tenemos una panorámica global más clara de la entidad, su fisiopatología y la acciones de los genes implicados en sus diversos tipos.

En la actualidad ya estamos en capacidad de identificar las mutaciones de algunos de los genes que causan el Síndrome de Usher. Actualmente ya contamos con herramientas diagnosticas precisas que nos abren nuevos horizontes medico-genéticos en el país. Ya tenemos la opción de identificar esas alteraciones génicas que causan la pérdida de la audición con Retinitis Pigmentosa, por medio de pruebas de genética molecular que nos permiten estudiar algunos genes implicados, detectar los cambios en su secuencia que expliquen las modificaciones en su función, e identificar las alteraciones en las proteínas que ellos codifican.

Se han identificado varios genes involucrados con el síndrome, produciendo diferentes tipos genéticos. Es así como cada tipo de Síndrome de Usher es causado por alteraciones de un gen diferente; el TIPO I, se relaciona con 5 diferentes genes que al alterarse producen 5 diferentes subtipos de la

enfermedad, siendo el más común el que codifica para la MIOSINA7A, una proteína que se expresa en diversos órganos del cuerpo. El TIPO II es causado también por mutaciones en diversos genes, siendo el más frecuente el de la USHERINA, otra proteína ampliamente estudiada que se expresa en oído y retina. El TIPO III por su parte, es causado por mutaciones en el gen USH3, que no ha sido plenamente estudiado en cuanto a su función específica. Lo interesante del Síndrome de Usher es la gran heterogeneidad genética que presenta; esto es, que cada gen está localizado en cromosomas diferentes como si fuera enfermedades diferentes, que manifiestan unos síntomas clínicos muy similares. Evidentemente no son enfermedades diferentes, sino varios genes relacionados con la misma entidad, produciendo tipos y subtipos diversos.

El país debe pensar en los discapacitados, pues aún tenemos muchas cosas por hacer. Es necesario actuar, alguien tiene que hacer algo. En Colombia hay un total desconocimiento sobre la distribución de estos genes y la relación de sus mutaciones con el Síndrome de Usher, por lo que hemos iniciado un gran estudio nacional que busque sus alteraciones y sus manifestaciones fenotípicas, para determinar su comportamiento y así poder ofrecer a futuro, unas pruebas genéticas diagnósticas que nos permitan identificar a los portadores de esos genes o definir a los afectados. Para el éxito de esta investigación científica, es preciso contar con la colaboración de los institutos para sordos, de los educadores y de las familias donde existe esta limitación. Usted también puede hacer parte de estas investigaciones en Colombia, lo invitamos a colaborar con nuestro grupo, pionero en este tipo de estudios en Sur América.

Martalucia Tamayo Fernández
Editora de la colección

2.- DEFINICION

El Síndrome de Usher comprende un grupo de desórdenes, de herencia autosómica recesiva, caracterizados por sordera congénita neurosensorial, disfunción vestibular y Retinitis Pigmentosa progresiva(RP). El Síndrome de Usher afecta a un amplio segmento de la población global y es la principal causa de sordo-ceguera en el mundo. La frecuencia del Síndrome de Usher ha sido estimada en 3,2/100.000 habitantes en Colombia, constituyendo el 9,6% de la población sorda y el 10% de la población ciega.

2.a-RETINITIS PIGMENTOSA:

La Retinitis Pigmentosa es una degeneración progresiva, bilateral y simétrica de la retina, que se inicia en la periferia; los bastones (fotorreceptores activos en el estado de adaptación a la oscuridad) son principalmente afectados en las primeras etapas, causando ceguera nocturna (nictalopía) y constricción de los campos visuales (visión en túnel). La mayoría de los pacientes muestran deposición de pigmento en la retina en cúmulos o en las paredes de los vasos retinianos, en un patrón pigmentario característico de “espículas de hueso”. Otros hallazgos clínicos incluyen palidez del nervio óptico, adelgazamiento y esclerosis de los vasos retinianos e hipopigmentación del epitelio pigmentario de la retina (EPR).

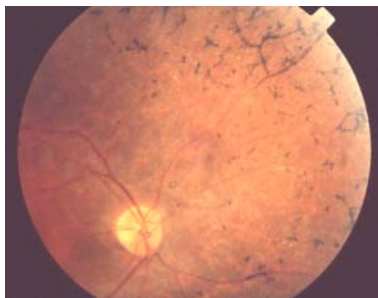


Figura 1. Fondo de ojo de una Retinitis Pigmentosa Típica.

2.b-SORDERA NEUROSENSORIAL:

La Sordera Neurosensorial es debida a una disfunción en el oído interno o en el nervio auditivo. Este tipo de sordera es la que se presenta en los casos de sordera genéticamente determinada y por lo general es debida a la ausencia o deterioro de las células ciliadas en el oído interno. Las células ciliadas son las encargadas de transformar las ondas sonoras en impulsos nerviosos, que el cerebro percibe como sonido. Puede estar presente en el momento del nacimiento (congénita) o aparecer durante la vida adulta.

2.c-LA SORDO-CEGUERA: UN RETO ACTUAL

Desde hace cerca de cinco años se ha comenzado a discutir la importancia y la necesidad de identificar las patologías causantes de ceguera, sordera y sordo-ceguera en nuestro país. Los trabajos realizados hasta el momento en todo el territorio nacional han identificado una frecuencia importante de Retinitis Pigmentosa (RP) y de Síndrome de Usher (US). Se sabe que el US es la primera causa de sordo-ceguera a nivel mundial y se ha identificado también en Colombia.

3.-TESTIMONIOS DE PERSONAS CON SÍNDROME DE USHER

¿Sabemos vivir con Síndrome de Usher?. Algunas personas afectadas han aceptado expresar sus vivencias y experiencias.

3.a)UNA VIVENCIA: (Publicado en el boletín 002 de Acorus, 1991)

“En Barranquilla en 1972 nació mi hijo, un hermoso bebé llamado LEONARDO ANDRES. Dos años después se descubrió que era completamente sordo. Esto no impidió que fuera un chico despierto, alegre y que se comportara normalmente ante la gente, al punto que muy pocos notaban que era sordo. Su vida se desarrolló como la de cualquier otro en educación y rehabilitación. Pero a los 11 (once) años de edad comenzó a presentar problemas de aprendizaje, desplazamiento y comportamiento, por lo que decidí trasladarme.

Lo vinculé al INSTITUTO NACIONAL PARA SORDOS y a mediados de ese año, entré en contacto con un grupo de médicos que investigaban la presencia de RETINITIS PIGMENTOSA entre las personas sordas. Poco tiempo después se descubrió que mi hijo tenía el SÍNDROME DE USHER, enfermedad que tuvo un progreso acelerado, haciéndole disminuir su campo visual y padecer ceguera nocturna, más rápidamente de lo que yo hubiera querido.

*Todo esto desató una crisis depresiva de tal magnitud, que entró en un estado de auto destrucción y hasta pretendió quitarse la vida. Gracias a Dios, hemos recibido el apoyo de mucha gente especializada y de **ACORUS**, ayuda que sumada a mi esfuerzo propio ha servido para superarnos. Después de tres largos y amargos meses, creo que Leonardo Andrés vuelve a ser el de antes con una luz de vida en sus ojos.*

Actualmente teje precioso en dos agujas, con algo de dificultad maneja también la máquina de coser, dibuja, practica atletismo, natación y baile. Pero lo más importante de todo, es su gran deseo de hacer muchas cosas y ser útil, además de su deseo de vivir y seguir proyectando esa ternura tan grande que irradia”.

Teresa Prías.

3.b) EN UNA CONFERENCIA DE SORDO-CEGUERA EN LAS VEGAS:

Hubo muchos asistentes, pero sobresalía una conferencista de 60 años de edad, quien era sorda y ciega desde su juventud. Su conferencia por supuesto fue traducida ya que utilizaba el lenguaje manual. Me impactó su extraordinario sentido del humor y su charla se basó en los retos que un paciente sordo ciego tiene en la vida diaria y cómo sortearlos. Allí contó toda suerte de anécdotas y situaciones curiosas, para terminar suplicándole a los videntes y oyentes, que por favor no quisieran ayudarlos tanto!!:

'En realidad no sé si es bueno que me ayuden en la calle. Cuando salgo sola, sé perfectamente para donde voy porque conozco muy bien el camino. En una ocasión fui al centro comercial que siempre visito. Yo sé que debo atravesar tres puertas de vidrio antes de doblar a la derecha y llegar. Bien, ese día me perdí e inexplicablemente se me desapareció una de las puertas de vidrio. Tuve que salir de nuevo a la entrada principal y recorrer el camino por segunda vez, hasta que finalmente llegué. Descubrí después, que alguien muy amablemente me abrió una de las puertas de vidrio, pero yo no me enteré. Probablemente él me lo dijo sin saber que yo era sorda, así que perdí uno de mis tres puntos de referencia vitales para orientarme. Ese día rogaba que no me ayudaran más'.

"Salgo al centro de la ciudad a tomar el metro o el bus. Llevo en las manos dos carteles, uno que dice que soy sorda y ciega y el otro que dice: Si esta es la ruta 286 toque mi mano una vez, si no es esta ruta toque mi mano dos veces. Bien, a veces encuentro choferes inteligentes, pero otros no. Tocan mi mano hasta 10 veces y no sé si subirme o no al bus, lo que me hace llegar tarde a la oficina sólo porque la gente no entiende lo que es una vez o dos. Ellos quieren decirme con insistencia un si o un no, pero no hay modo de que yo les adivine'.

4. ASPECTOS GENÉTICOS BÁSICOS

En el ser humano la información genética está contenida en el Ácido desoxirribonucleico 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 proteína. Cada característica humana está codificada por duplicado, de modo que los genes van siempre en pareja. Cada gen tiene su sitio exacto en algún cromosoma, y estos también hacen pareja, de modo que todos los seres humanos tenemos un 50% del padre y un 50% de la madre.

Por otra parte, se ha definido “*genotipo*” a la constitución genética de un individuo mientras que la manifestación de esos genes es denominada “fenotipo”. Pero existen otros aspectos genéticos que deben ser entendidos:

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, si 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 si 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.

Dado que el Síndrome de Usher es una enfermedad genética que se hereda en forma autosómica recesiva, es importante entender las características de este mecanismo de herencia. Veamos:

4.1- ¿QUÉ ES LA HERENCIA AUTOSOMICA RECESIVA?

En esta clase de herencia, la enfermedad sólo se manifiesta cuando el individuo presenta dos copias del mismo gen, provenientes una del padre y otra de la madre; es decir cuando se posee el gen en “dosis doble”. Este mecanismo de herencia implica que ambos padres son clínicamente sanos pero portadores del gen alterado.

Si ambos padres tienen un gen anormal, el riesgo de tener hijos enfermos es del 25%; es decir, uno de cada 4 hijos puede padecer la enfermedad pues tendrán dos copias del gen alterado. Otro 50% de que sean portadores de una sola copia del gen pero sanos. Y otro 25% de que sólo reciban genes normales.

Ser portador quiere decir que el individuo posee sólo una copia del gen y no presenta manifestaciones clínicas. Ser afectado o tener el gen en dosis doble, implica que ellos estarán transmitiendo un solo gen alterado a toda su descendencia, la cual NO será afectada, sino portadora. Esto nos hace recomendarles, tanto a los portadores como a los afectados, que eviten casarse con algún pariente, debido a que siempre es mucho más probable encontrar dentro de la propia familia otro individuo que presente el mismo gen anormal que uno tenga y esto, sí constituye riesgos futuros para su descendencia.

En la figura 2 se muestra la distribución de estos genes pasando de padres a hijos. "N" es el gen normal y "r" el anormal. El hijo "rr" estará afectado, el "Nr" será portador sano y el "NN" no tendrá ninguna copia del gen y será también sano. Por consiguiente, una persona afectada generalmente tendrá hijos sanos, aunque portadores; a menos que su unión se realice con una persona portadora u afectada de la misma enfermedad que él presenta.

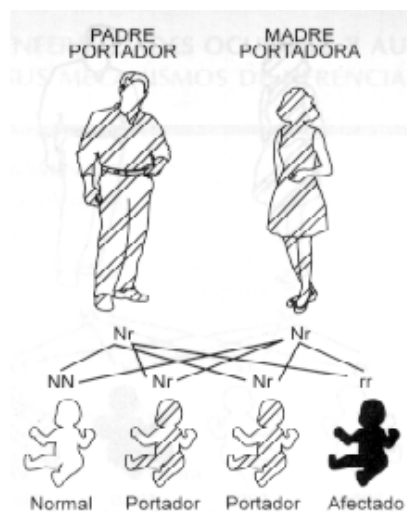


Figura 2. Herencia Autosómica Recesiva.

Como algunos genes para entidades autosómicas recesivas son relativamente raros en la población general, no es infrecuente en esos casos observar consanguinidad entre los padres de un afectado, debido a que siempre es mucho

más probable encontrar dentro de la propia familia otro individuo que presente el mismo gen anormal que uno tenga.

Finalmente, conviene mencionar que no toda pareja afectada de la misma enfermedad necesariamente tendrá hijos enfermos, como puede ser el caso de algunas "retinitis pigmentosas" o de algunas "sorderas neurosensoriales aisladas". En estas enfermedades existen diferentes subtipos genéticos y cada entidad posee más de un gen causal y diferentes mecanismos de herencia.

5.- CONTESTANDO PREGUNTAS ACERCA DE... RP Y SÍNDROME DE USHER

5.1.- ¿QUÉ ES RETINITIS PIGMENTOSA (RP)?

Retinitis pigmentosa (RP) se refiere a un grupo de enfermedades degenerativas y hereditarias de la retina. Algunas personas prefieren llamarla "retinosis pigmentaria", pues no se trata de una simple inflamación retiniana. Sin embargo, debido al depósito de pigmento que se realiza en el ojo, el término más utilizado en nuestro medio sigue siendo el de RETINITIS PIGMENTOSA o RP. La retina es una de las capas de la parte posterior del ojo, que actúa como un rollo de fotografía. En ella están contenidas las células llamadas conos y bastones, con las que podemos ver los colores y en la oscuridad. La retina manda las imágenes al cerebro a través del nervio óptico, pues el ser humano realmente "ve con el cerebro". Como resultado de la degeneración de la retina y del depósito de pigmento, la persona afectada presenta disminución de la visión nocturna (nictalopía), reducción concéntrica del campo visual y varias décadas después, puede aparecer severa limitación visual que no necesariamente lo lleva a la ceguera total.

5.2.- ¿CUÁLES SON LOS PRIMEROS SÍNTOMAS DE LA RP?

Lo primero que debe advertirse es que la edad de inicio de la enfermedad varía según la forma genética. Cuando la RP es "Autosómica Dominante", los síntomas pueden aparecer entre los 16 y los 35 años de edad; si es "Autosómica Recesiva" inician entre los 8 y los 15; en la forma "Recesiva ligada a X" suelen iniciar antes de los 15 años. Con alguna frecuencia, lo primero que se evidencia es disminución de la agudeza visual o incluso la presencia de "miopía". Luego aparece la disminución de la capacidad para ver en la oscuridad, fenómeno llamado "**nictalopía**". Más tarde se nota restricción del campo visual, con pérdida de la visión periférica, la cual puede terminar en "visión en túnel" o "tubular", pues es como si la persona mirara por un tubo.

Característicamente los síntomas van progresando a través de los años, hasta disminuir en grado variable la capacidad visual. En términos generales, la preservación de una buena visión a determinada edad depende del tipo de retinitis pigmentosa y del área afectada en la retina. La agudeza visual central se afecta por otros factores, como la inflamación o edema macular quístico, escape vascular retiniano difuso y otras.

5.3.- ¿QUÉ DEBE HACERSE SI SE SOSPECHA LA ENFERMEDAD?

Debe hacerse un chequeo oftalmológico completo, que incluya valoración por el médico oftalmólogo especializado en retina y el optómetra. Si la persona tiene un vicio de refracción, como la miopía por ejemplo, debe tener un control mínimo una vez al año con su oftalmólogo. Cada cual puede ser valorado por su oftalmólogo de confianza, quien lo remitirá al especialista en retina si lo cree conveniente.

5.4.- ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA LA RP?

El diagnóstico clínico no siempre es fácil, por lo que se recomienda la valoración por una persona especializada en retina. Clínicamente el oftalmólogo encuentra adelgazamiento de los vasos retinianos, atrofia óptica, depósito de pigmento y ocasionalmente, edema de la mácula.

·Hallazgos del fondo de ojo: El cuadro clásico de RP consiste en atrofia del nervio óptico, atenuación de los vasos retinianos, punteado fino y difuso en el epitelio pigmentario, migración intraretiniana de pigmento y acúmulos en forma de espículas de hueso que siguen los vasos de la retina, más atrofia del epitelio pigmentario y de la coreocapilar. Todos estos hallazgos se producen en forma secuencial desde etapas tempranas de la enfermedad, con algunas variaciones de acuerdo al tipo de retinitis pigmentosa. En algunas personas se encuentra alterado el vítreo, con descamación de células o desprendimiento de éste.

·Hallazgos del segmento anterior: la mayoría presenta cataratas, lo que significa una opacificación del cristalino. Esta interfiere bastante con la visión, pero puede ser operada y reemplazada por un lente intraocular con excelentes resultados. Algunas personas también asocian glaucoma crónico de ángulo abierto.

·Refracción: Frecuentemente se encuentra miopía y astigmatismo.

5.5.- ¿QUÉ EXÁMENES SERÁN NECESARIOS PARA EL DIAGNÓSTICO?

Electroretinograma (ERG): Mide el potencial eléctrico de la retina como respuesta a un estímulo luminoso de corta duración. Se basa en la capacidad de respuesta eléctrica de las células retinianas. Estas respuestas se registran en forma de ondas en un papel, de modo que se definen onda A, B y a veces C. El examen mide la actividad de los conos y los bastones.

Prueba de Adaptación a la oscuridad. Mide el umbral de la sensibilidad de la retina a una pequeña mancha luminosa en condiciones de oscuridad. Se basa en la capacidad de 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 oscuridad. Se obtiene una curva bimodal que mide primero la sensibilidad de los conos y a los nueve minutos comienza a observarse la actividad de los bastones. Cualquier lesión de la retina que comprometa los bastones, puede causar ceguera nocturna, lo que puede ser cuantificado por esta prueba. En Colombia aún no es común la realización de este examen.

Electrooculograma (EOG): Es una prueba que evalúa el funcionamiento del Epitelio Pigmentario de la Retina (EPR) y mide un potencial eléctrico “estable” que existe entre la porción anterior y posterior del ojo. La relación entre la máxima amplitud en condiciones de luz y la mínima en condiciones de oscuridad, constituye el índice de Arden, cuyo valor varía entre 1.8 y 2.0. Aquellos valores por debajo de 1.5 son definitivamente anormales, e indicarán un daño a nivel del epitelio pigmentario.

Prueba de Visión de color: Al afectarse los conos por el proceso degenerativo de la retina, se produce alteración en la visión de color, lo que puede detectarse con pruebas específicas como las de Ishihara, láminas pseudoiso-cromáticas, Fatnsworth 15 y 100 y el anomaloscopio de Nagel. En retinitis pigmentosa la tritanomalía (eje azul-amarillo) es el defecto más frecuentemente encontrado.

Campimetría: Estudia el segundo síntoma más importante en RP, la reducción concéntrica y progresiva del campo visual. Esta tiende a ser simétrica en ambos ojos, aunque los cambios en el campo visual están directamente relacionados con el estado de la enfermedad. Puede encontrarse constricción concéntrica, depresión del campo superior, daño parcial de medio campo y agrandamiento de la mancha ciega.

Fotos a color del Fondo de Ojo y Angiografía Fluo-resleínica: Ambas documentan las variaciones del aspecto de fondo de ojo en las diferentes etapas de la enfermedad. Las fotos a color son sumamente importantes para determinar la evolución y progresión en cada caso. La angiografía detecta escape del medio de contraste, presencia de membrana epirretinianas, edema macular y atrofia coriocapilar.

5.6.- ¿QUÉ DEBO HACER Si TENGO UN FAMILIAR CON RP?

Debe buscar una valoración oftalmológica por un médico especializado en retina. Adicionalmente, debe ser remitido a un genetista que organice el estudio ocular y genético familiar que se debe seguir.

5.7.- ¿TODAS LAS RP SON IGUALES?

No. La Retinitis Pigmentosa tiene diferentes clasificaciones, según la Edad de aparición, el Comportamiento electroretinográfico, el Tipo de compromiso retiniano y el comportamiento hereditario.

5.8.- ¿LA RP PUEDE CAUSAR CEGUERA?

Para la mayoría de la gente, la palabra ceguera significa pérdida total de la visión. Algunas personas con RP pueden llegar a tener severa pérdida visual o visión subnormal y aunque mantienen algún resto visual, incluso en edades avanzadas, pueden ser catalogados como "legalmente ciegos". El término "*ceguera legal*" se aplica a las personas cuya agudeza visual en el mejor ojo es de 20/200 o más, o tienen un campo visual con un diámetro de 20 grados o menos.

5.9.- ¿SE ASOCIA LA RP CON OTRAS ENFERMEDADES?

La RP puede presentarse sola (aislada) o estar acompañada de otros síntomas y conformar una enfermedad genética específica (síndromal). La asociación más frecuente es con sordera o hipoacusia y eso se denomina SÍNDROME DE USHER. En otras ocasiones se acompaña de alteraciones endocrinológicas, polidactilia (seis dedos) y otras varias anomalías.

5.10.- ¿EXISTE ALGÚN MANEJO Y TRATAMIENTO RECOMENDADO?

Si existen recomendaciones específicas para las personas con RP. Universalmente se han intentado múltiples y variados tratamientos, pero ninguno ha sido exitoso. Tampoco se ha demostrado algo que de verdad disminuya la progresión del proceso. Dadas las características de la enfermedad y su curso progresivo, la RP se ha convertido en un campo de frustración para el oftalmólogo, y de desesperanza para el paciente.

A este respecto, se sugiere que la persona con RP sea manejado para mejorar sus condiciones de visión y de vida. La corrección de los defectos refractivos (miopía) por pequeños que sean, son de gran utilidad en cuanto que su corrección podría dar un aumento de visión. El uso de anteojos protectores contra la luz no detiene el progreso de la enfermedad, pero las gafas de sol con filtro ultravioleta sí ayudan a controlar el deslumbramiento que los cambios de luz produce. Por otra parte, aunque no está totalmente demostrado que la luz tenga efectos nocivos, de todos modos se les recomienda no mirar la luz del sol en forma directa.

Desde el punto de vista familiar, debe procurarse un completo conocimiento de la enfermedad, sus características y pronóstico, para que la familia se convierta en un punto de apoyo muy importante para el afectado. Finalmente, el manejo genético del paciente con RP y 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.

Los tratamientos con Vitamina A no han demostrado su efectividad ni sus ventajas y esta medicación en exceso, sí representa un riesgo para la salud. Los tratamientos quirúrgicos ofrecidos en Rusia y Cuba tampoco han probado científicamente su beneficio. Una persona con RP nunca debe dejarse engañar con el ofrecimiento de “curas milagrosas”, pues con frecuencia se aprovechan de su desesperación.

5.11.- ¿QUÉ ES EL SÍNDROME DE USHER?

El síndrome de Usher (US) es una enfermedad genética que asocia Retinitis Pigmentosa e Hipoacusia Neurosensorial Congénita. Algunas personas tienen además problemas del equilibrio y eso clasifica la enfermedad en diferentes tipos. La enfermedad fue descrita por el Dr. Charles Usher en 1914 y por eso lleva su nombre. Hoy en día se considera como la primera causa de limitación visual-auditiva, o sordo-ceguera como se ha llamado en términos generales. Es una enfermedad hereditaria, con un patrón “Autosómico Recesivo” franco.

5.12.- ¿ENTONCES LA ENFERMEDAD TIENE VARIAS CLASES?

Si, el síndrome es clínica y genéticamente heterogéneo. Se conocen tres tipos genéticos, con características propias de cada uno. Se acepta la siguiente clasificación:

TIPO I: Sordera neurosensorial profunda a severa desde el nacimiento (congénita), bilateral (en los dos oídos), no progresiva y simétrica. Por esta razón, los afectados no presentan lenguaje oral.

.El inicio de la RP progresiva es antes de la adolescencia entre los 8 y 15 años.

.Ausencia de respuesta vestibular, que ocasiona fallas en el equilibrio.

TIPO II: Sordera congénita de moderada a severa, no progresiva, bilateral y simétrica. Los afectados presentan lenguaje oral y pueden mantener una conversación si se les habla a elevado volumen.

.Inicio de Retinitis Pigmentosa en la adolescencia, después de los 15 años de edad.

.Respuesta vestibular normal.

TIPO III: Sordera neurosensorial congénita que suele ser progresiva.

.Aparición de Retinitis Pigmentosa progresiva durante la adolescencia

.Respuesta vestibular variable.

En la tabla 1, se observa un resumen de las diferencias existentes en las manifestaciones clínicas para los diferentes tipos.

Tabla 1. Heterogeneidad Clínica del Síndrome de Usher

Tipo Clínico	Pérdida Auditiva	Función Vestibular	Alteración Retiniana
I (USH1)	Sordera Congénita y Profunda, No progresiva	Disfunción Congénita y severa	Prepuberal
II (USH2)	Congénita, de moderada a severa, No Progresiva	Normal	Adolescencia temprana
III (USH3)	Congénita, Progresiva	Variable	Adolescencia tardía
			Adolescencia

5.13.-¿TODOS LOS AFECTADOS CON SÍNDROME DE USHER PRESENTAN LA MISMA CLASE DE SORDERA?

No, existen diferencias en las manifestaciones clínicas según el tipo de la enfermedad, como se acaba de describir.

El tipo de pérdida auditiva varía según la severidad y esto, se clasifica de la siguiente manera:

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.

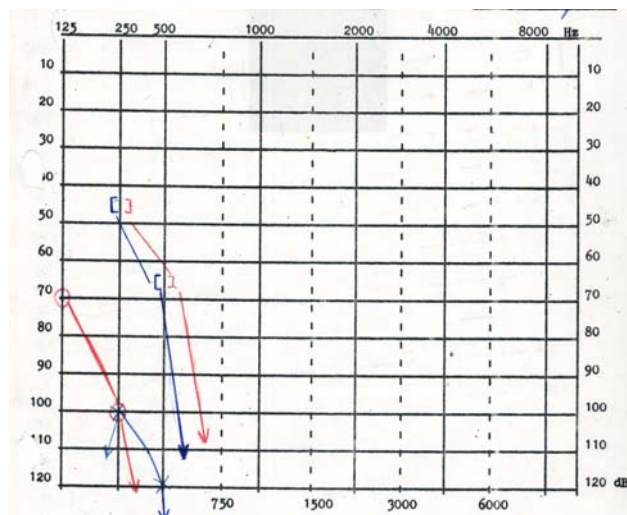


Figura 3. Audiometría típica del Síndrome de Usher Tipo I

5.14.- ¿TODAS LAS FORMAS DE LA ENFERMEDAD SON IGUALES?

No. Se sabe que cada uno de los tres tipos es causado por mutaciones en un gen diferente, localizado en distinto cromosoma cada cual. Por lo mismo, las características clínicas de cada uno no son iguales. En el TIPO I la sordera se evidencia desde el nacimiento, suele ser muy severa por lo que no se desarrolla lenguaje, los síntomas visuales se inician a edades más tempranas y el niño tiene problemas del equilibrio. En el TIPO II, la sordera es menos severa y se logra un lenguaje bastante adecuado, los síntomas visuales son más tardíos y el joven no presenta problemas del equilibrio. El TIPO III es más variable, la sordera suele ser progresiva, los síntomas visuales aparecen a cualquier edad y puede o no haber problemas del equilibrio.



Figura 4. Pruebas vestibulares en Síndrome de Usher.

5.15.- ¿CUÁLES SON LOS SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD?

Como vimos, son variados y dependen de cada forma del síndrome. En general se encuentra lo siguiente.

A. Alteraciones audiológicas y vestibulares:

En las dos primeras formas la sordera "no es progresiva". Sólo se acepta progresión en el tipo III del síndrome. Cuando es muy severa, el niño o joven no alcanza a desarrollar lenguaje y se acompaña de "mudez", o serios trastornos del lenguaje. Por lo general la pérdida auditiva es bilateral y simétrica; es decir, muy similar en ambos oídos. Audiometrías repetidas y otros exámenes ordenados por

el otorrino, permitirán definir el tipo de alteración presente. Se cree que existe una lesión de las células ciliadas del órgano de Corti. Todo niño congénitamente sordo, debe ser vigilado para determinar si presenta o no este síndrome.

La presencia de alteración del equilibrio es propia del tipo I. Esta anomalía se hace evidente en un retardo del desarrollo psicomotor del niño, en dificultad para caminar en línea recta y hasta en incapacidad para nadar o montar bicicleta. En general, esos niños suelen ser un poco "torpes" en sus movimientos y tener alguna dificultad en la coordinación para la marcha.

B. Alteraciones visuales:

El daño visual es una Retinitis Pigmentosa (RP) típica y el niño o joven presenta disminución de su agudeza visual, puede tener miopía, notará dificultad para ver en la oscuridad (Nictalopía) y rápidamente irá presentando disminución de su campo visual. Igual que en cualquier caso de RP, la persona puede presentar cataratas y todas las complicaciones propias de ésta.

C. Alteraciones Psiquiátricas y Neurológicas:

Desde hace varios años se observaron alteraciones psiquiátricas a edades muy variadas en personas con el síndrome. Algunos sufren depresión, otros hacen un síndrome maniaco-depresivo (hoy llamado enfermedad psico-afectiva bipolar), otros desarrollan franca esquizofrenia, pero no hay un patrón específico en los afectados. Es importante aclarar que NO TODOS los enfermos de US desarrollan anomalías psiquiátricas o retardo mental, por lo que aún se desconoce la causa de estos síntomas.

En cuanto al hallazgo de alteraciones neurológicas, es llamativo que algunos estudios han demostrado anomalías del sistema nervioso central (SNC), con exámenes como la tomografía cerebral o la resonancia magnética. En algunas personas se ha descrito atrofia cerebral o alteraciones cerebelosas, sin poderse interpretar esto como un factor predictivo de la evolución de la enfermedad. Aunque 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 demasiado simplista para explicar algunos casos. A nuestro modo de ver, sin duda es necesario realizar mayores evaluaciones en los afectados, sus familiares y en la población general, a fin de determinar el verdadero valor de tales hallazgos psiquiátricos y neurológicos.

5.16.- ¿ES FRECUENTE EL SÍNDROME DE USHER?

Se cree que es la primera causa de sordo-ceguera en el mundo. La frecuencia de la enfermedad varía entre 1.0 y 31.7%, siendo la más alta la encontrada en la población Francesa-Acadiana de Lousiana, en los Estados Unidos. Aunque la frecuencia promedio mundial del Síndrome de Usher se calcula en un 4.3%, nuestros estudios en Colombia demuestran que el 9.6% de los sordos y el 8% de los ciegos inscritos en instituciones, pueden tener la enfermedad. Por otra parte,

los estudios realizados en diferentes países estiman la prevalencia de la enfermedad entre un 3.0 y un 4.4 por 1 00.000 habitantes. 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.

5.17.- ¿EL SÍNDROME AFECTA A TODAS LAS RAZAS?

El Síndrome de Usher fue observado inicialmente en Norte América y en países Nórdicos, en Europa. Ya hoy en día se ha escrito en todas las razas y se sabe que está distribuido a nivel mundial, al igual que lo está la RP aislada. Existe la teoría de que la enfermedad fuera originaria de los países nórdicos y posteriormente diseminada a las Islas Británicas y a toda Europa, llegando luego hasta América. En Sudamérica sólo se tienen datos para Colombia, pero es evidente que la enfermedad si existe en otros países del cono sur.

5.18.- ¿YA SE CONOCEN LOS GENES IMPLICADOS EN EL SÍNDROME?

Como sabemos el Genoma es la totalidad del DNA o material genético con que cuenta un individuo, simplificando, no es otra cosa que el conjunto de instrucciones que nos hacen ser como somos. Esas instrucciones están organizadas en unidades específicas como si fueran los vagones de un tren. Cada vagón es un Gen y en total tenemos cerca de 30.000 genes. Cada gen lleva las instrucciones necesarias para la construcción de una sustancia determinada que se denomina proteína. Las proteínas son los materiales de construcción para la formación de estructuras y órganos como nuestros ojos y oídos.

Cuando ocurre algún cambio (mutación) dentro de las instrucciones que lleva un gen, la proteína no se forma como debiera y no realizará su función de la forma adecuada; es en este caso cuando se presenta la enfermedad. De hecho, no es el gen en sí el que causa la enfermedad, sino un cambio o mutación en las instrucciones que lleva.

En el caso del Síndrome de Usher, cambios ocurridos en algunos de los genes que codifican para proteínas que son fundamentales para el funcionamiento del oído interno y de la retina, son los responsables de la enfermedad.

Recientes investigaciones se han encaminado a la determinación de la localización de los genes involucrados en los diferentes tipos de la enfermedad. Sin embargo, aún no han sido encontrados todos.

Cada uno de los tres tipos clínicos de Síndrome de Usher está dividido en subtipos, de acuerdo con la diferente localización del gen involucrado dentro del genoma. En la tabla 2 observamos un resumen de los avances moleculares logrados en los últimos años, sobre los genes implicados, su localización dentro del genoma y la proteína producida.

Tabla 2. Genes involucrados en el Síndrome de Usher y su Ubicación dentro del Genoma.

TIPO CLINICO	SUBTIPO GENETICO	LOCALIZ . GENOMICA	GEN	PROTEINA PRODUCIDA
TIPO I	1) USH1A 2) USH1B 3) USH1C 4) USH1D 5) USH1E 6) USH1F	14q32 11q13.5 11p15.1 10q21-q22 21q 10q	Desconoci do MYO7A USH1C CDH23 Desconoci do PCDH15	Miosina VIIA Harmonina Otocadherina Protocadherin a
TIPO II	1) USH2A 2) USH2B 3) USH2C	1q41 3p 5q11	USH2A Desconoci do Desconoci do	Usherina
TIPO III	1) USH3	3q21-q25	USH3	USH3

Como vemos en la tabla, al menos seis sitios en el genoma (loci) han sido identificados hasta el momento para los fenotipos del tipo I (USH1a-f) y están localizados en el brazo largo del cromosoma 14, del 11, del 21, del 10 y en el brazo corto del cromosoma 11.

Para los fenotipos del tipo II, han sido identificados dos loci (USH2a-b) dos loci que están asociados con el brazo largo del cromosoma 1 y del cromosoma 5.

Por último, el sitio genómico para el tipo III está localizado en el brazo largo del cromosoma 3.

5.19.- ¿CUÁL DE LOS GENES IMPLICADOS ES EL MÁS COMUN?

Debemos recordar que el Síndrome se divide en tres tipos clínicos dependiendo de la edad de aparición, la severidad y la progresión en los síntomas clásicos que presentan los afectados; es decir, en la pérdida auditiva, la Retinitis Pigmentosa y la presencia de fallas en el equilibrio. Cualquiera de estos tres tipos clínicos puede presentarse en Colombia. Pero dependiendo de la localización en el genoma del

gen implicado, existen algunos subtipos más comunes que pueden presentarse en nuestra población. La determinación de estos subtipos ha sido posible gracias a los resultados iniciales de estudios moleculares que nuestro grupo ha realizado hasta el momento en el país y que se convierten en una guía para el diagnóstico más preciso de la enfermedad.

Estos subtipos más comunes son:

El subtipo USH1B, para los afectados que presentan los signos clínicos del Tipo I; el subtipo USH2A para los del Tipo II y el subtipo USH3 para los del Tipo III.

De esta forma, vemos que hay 3 genes implicados que son los más comunes, a continuación vamos a hablar de uno de ellos en más detalle.

- UHS1B:

IDENTIFICACIÓN DEL GEN PARA EL SUBTIPO IB:

El primer gen del Síndrome de Usher en ser identificado fue el gen USH1B, en 1995, responsable para un fenotipo específico denominado USH1B, el cual es responsable de aproximadamente el 75% de los casos del Síndrome de Usher tipo I. Este gen está localizado en el brazo largo del cromosoma 11.

Este gen es muy grande y fue denominado como MIOSINA7A (MYO7A), ya que lleva las instrucciones para una proteína conocida como Miosina VIIA. En la Figura 1, observamos la estructura del gen MYO7A y de las mutaciones o cambios que se han identificado hasta el momento. Otros estudios han demostrado que la proteína Miosina VIIA, es expresada en los tejidos involucrados en la patología del Síndrome de Usher, como son las Células ciliadas de la cóclea y el sistema vestibular en el oído interno y en células fotorreceptoras en la retina. En consecuencia, cualquier falla en la función de esta proteína ocasiona la enfermedad.

- UHS2A:

IDENTIFICACIÓN DEL GEN PARA EL SUBTIPO 2 A:

Se trata del segundo gen del Síndrome de Usher que fue identificado. Es responsable para el fenotipo específico denominado USH2 A, el cual es responsable de la mayoría de los casos del Síndrome de Usher tipo II. Este gen está localizado en el brazo largo del cromosoma 1. Este gen fue denominado como USHERINA y lleva instrucciones para una proteína conocida con el mismo nombre.

A manera de ejemplo y para que se vea como suele apreciarse la estructura de un gen, presentamos en la figura 1 el gen MYO7A con las mutaciones o cambios que se han identificado hasta el momento. Nótese que los genes suelen separarse en segmentos o “cajitas”, llamadas dominios, caja pareada, homeodominio, etc.

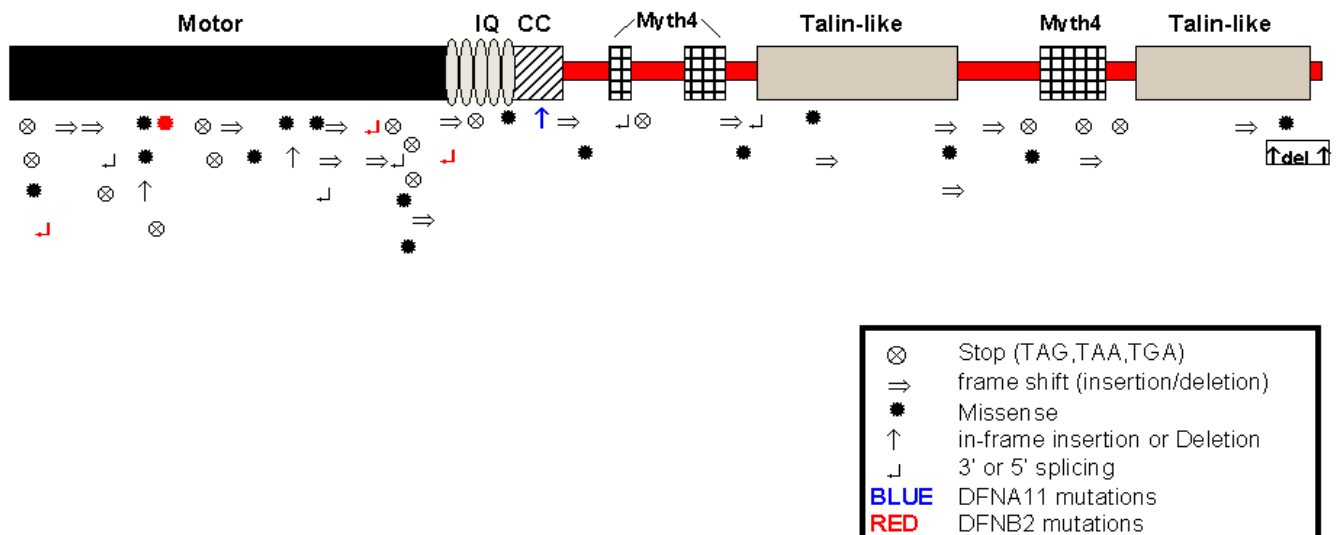


Figura 5. Estructura del gen MYO7A.

Representación gráfica de la estructura del gen de MYO7A, con sus dominios principales: Dominio Motor o cabeza motora, dominio de cuello con cinco motivos IQ y dominio de cola, con sus motivos principales. También se muestra la localización de las mutaciones encontradas hasta la fecha, en relación a los motivos específicos dentro del gen. Las mutaciones están distribuidas de forma uniforme a lo largo del gen, sin mostrar un sitio específico

5.20.- ¿HAY MODO DE IDENTIFICAR LOS PORTADORES SANOS DEL GEN?

Ya hemos visto que ambos padres de un afectado son portadores sanos y que el 50% de sus hermanos tiene riesgo de serlo también. Desde hace muchos años se ha buscado un método clínico que ayude a identificar quien tiene o no una copia del gen anormal. Se cree que algunos portadores pueden presentar alteraciones en el electroretinograma o en la audiometría, pero esto no ha sido perfectamente establecido. El único método certero que permitiría saber quien tiene el gen, son los estudios de genética molecular que ya comienzan a realizarse en nuestro medio. Estos estudios se llaman ANÁLISIS DE HAPLOTIPOS y muestran cómo se hereda la mutación causal. Para esto, es necesario hacer un estudio tanto de los afectados como sus parientes sanos, dado que se hace una comparación de genes entre las diferentes personas de la misma familia (Figura 6).

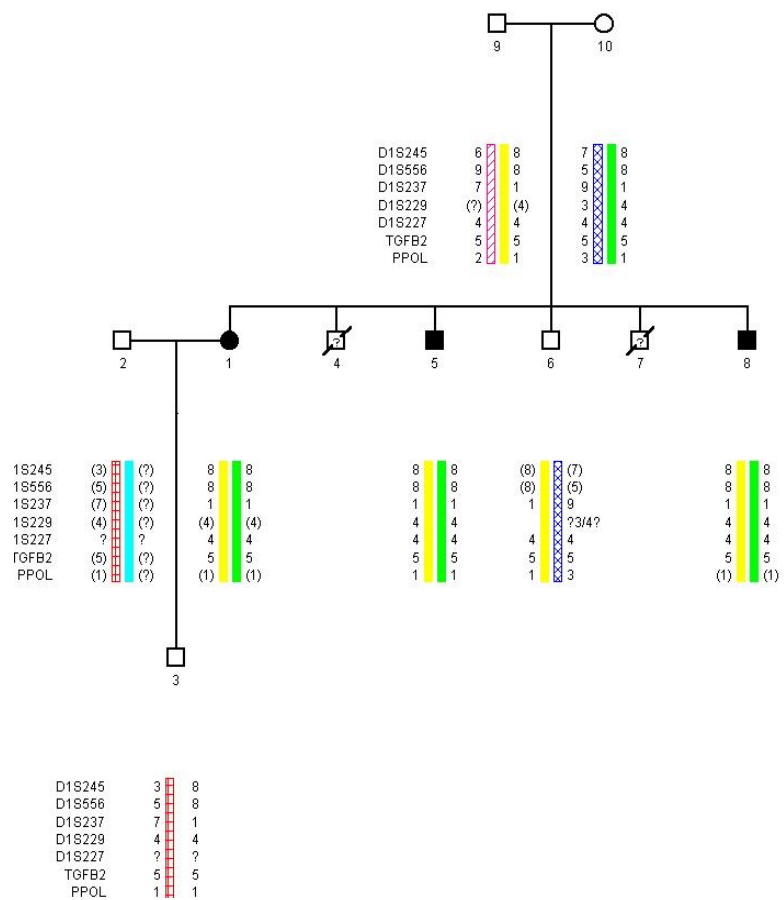


Figura 6. Los estudios de Genética Molecular, a través del estudio de los genes, permiten averiguar si un individuo clínicamente sano, es portador o no portador.

6.GUIA ANTICIPATORIA EN EL ENFOQUE DEL ESTUDIO DEL SÍNDROME DE USHER

Indicaciones generales para el estudio de una persona con limitación visual y auditiva simultánea, en la que se considera un posible diagnóstico de Síndrome de Usher:

Deben realizarse las siguientes valoraciones:

- 1- Oftalmológica y Optométrica
- 2- Audiológica y Vestibular
- 3- Genética, personal y familiar - Asesoría Genética
- 4- Interconsulta con otras especialidades médicas
- 5- Valoración psicológica, personal y familiar

1. EVALUACIÓN GENERAL:

Es muy importante hacer una excelente historia clínica, en la que se busquen los **Antecedentes familiares**. Es importante saber si hay parentesco entre los padres, si hay otros familiares afectados, a qué edad aparecieron los síntomas, ver si hay otros limitados auditivos o visuales en la familia. Otro aspecto importante son los **Antecedentes personales**. Se debe preguntar por lo que pasó durante el embarazo y en el parto. Los antecedentes de enfermedades virales durante el embarazo son importantes, hacer examen de títulos de anticuerpos contra Toxoplasma, Rubéola, Herpes, Citomegalovirus y SIDA y ver si se las hicieron al bebe. Es valiosa la información de si hubo o no prematuridad, ictericia al nacimiento, falta de oxígeno y demás problemas perinatales.

2. EVALUACIÓN OFTALMOLÓGICA:

El Examen ocular busca examinar el globo ocular y sus anexos. Descartar alteraciones sistémicas que puedan estar asociadas. Evaluar la **Agudeza Visual**, la que se valora según la edad, para determinar si hay algún defecto refractivo asociado. Se deben **buscar forias y tropias**, lo que significa una desviación latente de un ojo (foria) o una desviación manifiesta o estrabismo franco (tropia). También se hace un **examen externo**, que evalúe posibles alteraciones en los movimientos de los ojos, determinar si hay o no alteraciones de las **pupilas oculares**, examinar si hay una correcta **estereopsís** (que permite determinar la percepción de profundidad), para descartar ambliopía. No sobra practicar **Pruebas de Colores**, para detectar algunos defectos congénitos o adquiridos en la percepción de los colores. Es clave tomar la **presión** ocular también. Otro aspecto es la valoración de los párpados, conjuntiva, córnea e iris, y la valoración por **Biomicroscopía** con lámpara de hendidura del cristalino. También vale la pena examinar el **fondo del ojo**, para ver el vítreo y la retina, con el que se detalla el aspecto del nervio óptico y su excavación. Según lo encontrado, el oftalmólogo determinará si se necesitan exámenes especiales.

3. EVALUACIÓN AUDITIVA Y VESTIBULAR:

Lo primero es determinar si la persona oye bien o no. En caso de detectarse una hipoacusia neurosensorial, debe definirse si es bilateral o unilateral; si es simétrica o asimétrica; el grado de esta y en lo posible llegar hasta la causa básica del problema.

Esta valoración debe tener varios componentes. En primer lugar, examen por un medico Otorrinolaringólogo (ORL), que evalúe el estado del canal auditivo y demás aspectos del examen general de oídos, nariz y garganta. Una evaluación **audiológica completa**, que incluya examen de Audiometría tonal por vía ósea y aérea, Impedanciometría y logaudiometría. También es necesario a veces una valoración por Terapia de Lenguaje, para detectar los niveles de lenguaje, tanto en comprensión como expresión y evaluación de la funcionalidad del aparato fonoarticulador. Finalmente, se debe determinar si existen o no alteraciones del equilibrio y para ello es importante una valoración del sistema vestibular, que incluya pruebas posicionales, pruebas de función cerebelosa y pruebas de estimulación calórica con electronistagmografía.

4. VALORACIÓN GENÉTICA PERSONAL Y FAMILIAR

Toda persona con sospecha de Síndrome de Usher, debe ser remitida a una consulta con el médico genetista. Se trata en primer lugar de evaluar al individuo con la doble limitación sensorial, sordo-ceguera, ayudar a definir el diagnóstico mediante un estudio múltiple que cuente con la participación de varias especialidades, estudiar el pronóstico y la posible evolución de la enfermedad. Una vez completado el análisis familiar, es posible calcular riesgos genéticos, realizar asesoría genética y participar del manejo psicológico, educativo y de rehabilitación del individuo afectado y sus familiares.

El médico genetista determinará en cada caso qué otras personas de la familia deben ser valoradas, y conjuntamente con el oftalmólogo y el otorrino decidirá los exámenes paraclínicos y radiológicos que se requieren. El genetista también definirá qué casos necesitan exámenes bioquímicos (pruebas metabólicas en orina o sangre), y en cuáles considera necesario realizar un examen de cariotipo, ordenando el tipo de bandeado cromosómico requerido según lo que se precise analizar. En la consulta de genética también se decidirá si hay necesidad de tomar muestras de sangre a toda la familia para los estudios moleculares.

5.- INTERCONSULTA CON OTROS ESPECIALISTAS:

Una vez completada esa valoración conjunta entre Oftalmólogo, Otorrino y Genetista, se podrá decidir a qué otros especialistas se debe remitir al afectado. Podrán ser necesarias valoraciones de endocrinólogos, cardiólogos, neurólogos, psiquiatras o psicólogos y otros, según cada caso en particular. Una vez que se tengan estos conceptos, el genetista ayudará a definir el diagnóstico y el manejo a seguir. lo ideal es que el médico genetista organice toda la información y realice

un análisis global del caso, recopilando todos los exámenes y evaluaciones practicadas.

6.- VALORACIÓN PSIQUIÁTRICA O PSICOLÓGICA:

Nunca ha sido fácil evaluar psicológicamente a una persona sorda, ciega y menos aún, sordo-ciega. Sin embargo, debe hacerse un cuidadoso estudio de las condiciones personales de cada afectado, el impacto de su limitación, la manera como maneja su problemática, y su adaptación familiar, social y laboral.

La valoración podrá ser variable, según lo determine el equipo multidisciplinario que estudia y maneja al paciente. Antes de iniciar *algún tipo* de terapia deben realizarse varias entrevistas personales, de modo que se exploren estos temas. El médico psiquiatra dirigirá siempre la evaluación, y ordenará medicación sólo en los casos en que lo estime conveniente. Los aspectos familiares serán considerados también, lo que requiere varias visitas al hogar y entrevistas con padres y hermanos. Es muy útil considerar un adecuado estudio social de todo el núcleo familiar, para lo cual se requiere de la participación de una trabajadora social entrenada en el tema, la situación familiar no siempre es fácil, y debe tenerse especial cuidado en no lastimar sentimientos de auto-estima del afectado, o de no lesionar las pocas buenas relaciones y aceptabilidad que exista al interior de la familia.

ⓈⓈⓈⓈⓈⓈⓈⓈⓈⓈⓈⓈⓈⓈⓈ

OTROS NÚMEROS DE LA COLECCIÓN DERECHO A VIVIR EN DESVENTAJA

- FOLLETO NO.1: SÍNDROME DE DOWN - la desventaja más frecuente.
PREGEN, División Editorial
- FOLLETO NO.2: ASPECTOS GENÉTICOS BÁSICOS Y DE DISMORFOLOGÍA.
Hospital Perseverancia – Secretaría
Distrital De Salud
- FOLLETO NO.3: LA IMPORTANCIA DEL TAMIZAJE NEONATAL:
Nuevas Perspectivas En Colombia.
Hospital La Victoria – Secretaría
Distrital De Salud
- FOLLETO NO.4: ASESORAMIENTO GENÉTICO
Hospital La Victoria - Secretaría
Distrital De Salud
- FOLLETO NO.5: TAMIZAJE VISUAL PREVENTIVO -Y
Retinoschisis Juvenil Ligada A X
Instituto Nacional Para Ciegos – INCI
- FOLLETO NO.6: CATARATA CONGÉNITA – Análisis Epidemiológico, Genético
y Etiológico.
Instituto Nacional Para Ciegos – INCI
- FOLLETO No. 7: SORDERAS NO SINDRÓMICAS
Programa de Estudios Genéticos en Enfermedades
Visuales y auditivas. Instituto de Genética Humana
Universidad Javeriana.
- FOLLETO No. 8: SÍNDROME DE WAARDENBURG
Programa de Estudios Genéticos en Enfermedades
Visuales y auditivas. Instituto de Genética Humana
Universidad Javeriana.
- FOLLETO No. 9: ANÁLISIS ETIOLÓGICO, MEDICO-GENETICO, ESTADÍSTICO Y
EPIDEMIOLOGICO DE LA LIMITACIÓN VISUAL EN COLOMBIA.
Instituto Nacional Para Ciegos – INCI
- FOLLETO No. 10: TERATOGENICIDAD Y ASPECTOS BÁSICOS DE LOS AGENTES
TERATOGENICOS
Instituto de Genética Humana,
Universidad Javeriana.
- FOLLETO NO. 11: ERRORES REFRACTIVOS Y SUS IMPLICACIONES GENETICAS
Bogota Laser Refractive Institute
Red Colombiana de Medicina Genética – PREGEN

PORQUE LA PERFECCIÓN NO EXISTE...

NADIE ES PERFECTO

Qantas perfects Business Class.



Afiche obsequiado por los señores Gilma y Alfonso Castellanos
Representantes Línea Aérea QANTAS, en Bogotá, Colombia.

UNA PUBLICACIÓN FINANCIADA POR:

COLCIENCIAS

Gracias al proyecto aprobado con el código No. 1203-04-11732

Con la colaboración de:

INSTITUTO DE GENÉTICA HUMANA,
Facultad de Medicina
Cra 7 # 40-62 Edif 32
Tel: (091) 320 8320 Extensión 2787 – 2823 - 2788
Universidad Javeriana

Y

FUNDACIÓN OFTALMOLÓGICA NACIONAL