

**COLECCIÓN**  
**DERECHO A VIVIR EN DESVENTAJA**

FOLLETO No. **5**



Editor:  
*MARTALUCÍA TAMAYO FERNÁNDEZ., MD, MSc*

**TAMIZAJE VISUAL PREVENTIVO**  
y **RETINOSCHISIS JUVENIL LIGADA A X**

**COLECCION**

**DERECHO A VIVIR EN DESVENTAJA**

***FOLLETO No. 5***

**TAMIZAJE VISUAL PREVENTIVO  
Y  
RETINOSCHISIS JUVENIL LICADA A X**

**Autores:**

**MARTALUCÍA TAMAYO FERNÁNDEZ., MD, MSc  
Médica Genetista  
FRANCISCO RODRÍGUEZ ALVIRA.,MD  
Médico Oftalmólogo**

**NOVIEMBRE DE 1997**

**ESTE NUMERO ES UNA PUBLICACION DE:**

**1.- INSTITUTO NACIONAL PARA CIEGOS - INCI**

**Entidades colaboradoras de la colección "Derecho a vivir en desventaja":**

- .- FUNDACIÓN OFTALMOLÓGICA NACIONAL
- .- Red Colombiana de Medicina Genética - PREGEN
- .- COLCIENCIAS
- .- INSTITUTO DE GENÉTICA HUMANA - FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD JAVERIANA (Programa de atención al limitado visual y  
auditivo)
- .- HOSPITAL PERSEVERANCIA - SECRETARIA DISTRITAL DE SALUD
- .- HOSPITAL LA VICTORIA - SECRETARÍA DISTRITAL DE SALUD

**INFORMES:**

Dra. Martalucía Tamayo Fernández., MD., MSc.  
Teléfonos: 320 83 20 Ext.: 2823- 2788- 2787  
E.mail:mtamayo@javercol.javeriana.edu.co

## ÍNDICE

- Presentación	6
- Servicios Preventivos <i>en Salud Visual Infantil</i>	7
1. Tamizaje Visual	7
1.1. Introducción	7
1.2. Generalidades sobre el Ojo y sus Alteraciones	8
1.3. Recomendaciones Generales en Tamizaje Visual	9
1.4. Exámenes recomendados en el Tamizaje Visual	11
1.5. Tamizaje de Distrofias Retinianas	14
2. Retinoschisis Juvenil ligada a X	19
2.1. Resumen	19
2.2. Introducción	20
2.3. Pacientes y Métodos	21
2.4. Estudios Genéticos y Moleculares	21
2.5. Discusión	22
2.6. Referencias Bibliográficas	24
2.7. Agradecimientos	26
3. Otros Números de la Colección	
"Derecho a Vivir en Desventaja"	28

## PRESENTACIÓN

Es un hecho, todos los niños nacen en desventaja. Son frágiles, indefensos, dependientes, y por lo mismo, se ven obligados a vivir en desventaja. Dependen del cuidado y el amor de los adultos para sobrevivir, para desarrollarse como seres normales. Mayor desventaja presentan, cuando sufren una enfermedad que no se detecta desde el nacimiento. Los problemas visuales pueden pasar desapercibidos en los niños, a no ser que se tenga la plena conciencia de buscarlos y detectarlos. Para ello, es importante saber que existen unas recomendaciones muy bien establecidas, sobre lo que debe ser un programa de tamizaje visual en los niños, desde recién nacidos, hasta que llegan a la escuela primaria.

Como todo tamizaje, implica una serie de medidas preventivas. Entonces "vive en desventaja" un bebé o un niño, a quien no se le diagnostica a tiempo una enfermedad visual, que le interferirá en su vida futura para su desarrollo integral sensorial.

Según esto, **PARECE FÁCIL NACER Y VIVIR EN DESVENTAJA**. Está claro entonces que necesitamos detectar las cosas a tiempo para actuar y prevenir daños mayores. Esa es una dura lección que los médicos generales, los ginecólogos, los pediatras, los profesores, los padres y demás familiares ya hemos comprendido. Con la búsqueda preventiva de problemas visuales tempranos, se trata de evitar muchas frustraciones, dolores, culpas y gastos innecesarios por complicaciones derivadas de la falta de un tamizaje visual en la infancia.

Pensemos en lo que significa **VIVIR EN DESVENTAJA**. Vivir en desventaja entonces, es tener alguna característica especial que nos diferencia de la mayoría de los individuos y que posiblemente nos hace vivir en condiciones diferentes. Vivir en desventaja significa también aprender a **CONVIVIR CON EL PROBLEMA O LA ENFERMEDAD**, cosa que no es fácil, pero tampoco imposible. La familia de quien tiene que «vivir en desventaja», es la que debe apoyarlo y luchar por sacarlo adelante, por doloroso que sea. Alguien tiene que empezar a despertar, entender y luchar por **EI DERECHO A VIVIR EN DESVENTAJA**.

MARTALUCÍA TAMAYO FERNÁNDEZ  
Editora de la Colección

## **SERVICIOS PREVENTIVOS EN SALUD VISUAL INFANTIL:**

### **1. - TAMIZAJE VISUAL**

#### **1.1. - INTRODUCCIÓN**

La prevención de la limitación ocular comienza por la detección temprana y oportuna de problemas visuales en el bebé recién nacido o en el niño en edad preescolar o escolar.

Se sabe que los errores de refracción son la mayor causa de limitación visual infantil, ocasionando cerca del 20% de los problemas visuales hacia los 16 años de edad. La ambliopía se presenta en el 2 a 4% de los niños. Se estima que el riesgo de desarrollar ambliopía es mayor durante los primeros 2 a 3 años de edad, pero persiste incluso hasta los 9 años. Esta condición, si no es tratada y corregida a tiempo, ocasiona una pérdida visual irreversible. El estrabismo, por su parte, se observa en el 2% de los niños y es una de las principales causas de ambliopía.

Se conocen otras importantes causas de problemas visuales, tales como las cataratas congénitas (1:1000 nacidos vivos), el glaucoma congénito (1:10.000 recién nacidos), el retinoblastoma (1:20.000 recién nacidos), y la retinopatía de la prematurez, que en Colombia se acerca al 5% de las lesiones visuales observadas en la infancia. Todo esto sin contar las aberrantes cifras para el trauma ocular, lo que en nuestro país también constituye otro 5% de la patología visual encontrada en población limitada visual en todo el territorio nacional.

Es preciso realizar en el niño, y más aún en el recién nacido, un completo examen que determine su estado visual. Esta evaluación debe contener una completa y cuidadosa toma de historia clínica personal y familiar, examen ocular, test de agudeza visual (según la edad del niño y su colaboración) y examen de refracción, a fin de descartar las patologías que pueden estar presentes aunque no sean muy evidentes por los padres, profesores o el pediatra.

## 1.2. - GENERALIDADES SOBRE EL OJO Y SUS ALTERACIONES:

El órgano de la visión transforma los estímulos luminosos en una imagen de impulsos nerviosos que se transmiten al cerebro para su interpretación. Ambos ojos trabajan conjuntamente para llevar una imagen tridimensional del mundo exterior. Para procesar la imagen se requieren dos sistemas que colaboran estrechamente.

El primero es el sistema óptico, conformado por el globo ocular en si, que contiene la cámara anterior del ojo y sus estructuras, como la córnea, el iris y el cristalino; también tiene el segmento posterior, donde se encuentra la retina. El segundo sistema es el neurológico, que a través del nervio óptico lleva la información recibida desde la retina hasta la región occipital del cerebro donde se procesa la información visual.

*Las principales alteraciones de la visión pueden clasificarse así.*

1. Estados ópticos del ojo: son las alteraciones en la visión producidas por alteración de la longitud anteroposterior (AP) del ojo, o por irregularidades en la superficie de la córnea o del cristalino. Se corrigen con tratamientos ópticos y/o lentes. En ellas se encuentran:

**Hipermetropía:** el diámetro AP está disminuido y la córnea está aplanada, por lo que la imagen se forma detrás de la retina y hace que la visión de cerca sea deficiente. Cuando la hipermetropía es leve se corrige con esfuerzo acomodativo en la visión de cerca, pero esto puede producir cansancio visual, visión borrosa para cerca y dolor de cabeza.

**Miopía:** el diámetro AP está aumentado o la córnea es muy curva, por lo que la imagen se forma por delante de la retina alterando la visión de lejos.

**Astigmatismo:** se produce cuando la córnea y el cristalino no desvían los rayos de la luz en forma similar, provocando varios puntos de convergencia focalizan en diferente parte, lo que da una sensación de objetos desdoblados o deformados.

**Presbicia:** es parte del proceso normal degenerativo que viene con la edad, en la que el cristalino va perdiendo su elasticidad, disminuyendo su capacidad de abombamiento para la visión cercana.

2. Defectos de acomodación: Se refiere a algunas alteraciones en el músculo ciliar, que es quien sostiene al cristalino para que se acomode según sea la visión cercana o lejana. Estos defectos se pueden corregir con tratamientos ópticos y/o lentes

3. Alteraciones de balance muscular: es la alteración en algunos de los seis músculos que mantienen el movimiento sincrónico de los ojos. La mayoría de las veces es posible corregirlo con tratamiento de ortóptica, pero en otras ocasiones requiere cirugía.

**Estrabismo:** consiste en la pérdida del paralelismo de los ojos.

**Alteraciones de convergencia:** se produce en la visión cercana prolongada, cuando hay una convergencia insuficiente en uno o en ambos ojos.

4. Alteraciones en la visión de los colores: Es la alteración en la percepción de los colores, lo que puede ser congénito o adquirido.

**Daltonismo:** es de origen congénito. Existe incapacidad de distinguir entre el rojo y el verde, o el naranja y el verde. Este daño es transmitido por la mujer pero sólo se manifiesta en los hombres, dado que se hereda en forma recesiva ligada a X.

5. Alteraciones en la visión de profundidad: se presenta incapacidad para ver en forma tridimensional, no hay tratamiento curativo pero se puede mejorar con lentes.

6. Glaucoma: aumento incontrolado de la presión intraocular, que puede llegar a producir ceguera. Por lo general tiene origen genético o es secundario a trauma, inflamación o uso de corticoides.

En general, las alteraciones de la visión pueden causar una pérdida visual considerable, que puede ir desde una visión subnormal, hasta la ceguera parcial o total. Como regla general, la visión subnormal se define como la disminución de la capacidad visual por alteraciones orgánicas, que no se pueden corregir con lentes. Su manejo es de tipo médico oftalmológico o quirúrgico.

### 1.3 - RECOMENDACIONES GENERALES EN TAMIZAJE VISUAL:

Según:  
LA ACADEMIA AMERICANA DE MEDICINA



ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRÍA  
ACADEMIA AMERICANA DE OFTALMOLOGÍA  
y ASOCIACIÓN AMERICANA DE OPTOMETRÍA

- \* Todo niño debe ser examinado para estudio de ambiopía y de estrabismo al menos una vez antes de entrar a la escuela, preferiblemente a los 3 o 4 años de edad. No se recomienda el test de rutina de agudeza visual en niños asintomáticos en edad escolar, y se prefiere el examen de estereopsis.
- \* El tamizaje ocular debe ser realizado desde que el niño nace, y repetirse a los 6 meses de edad, a los 3 y a los 5 años. Se recomienda examen de agudeza visual en los niños escolares, a edades de 3, 4, 6, 8 y 12 años de edad. Incluso se adiciona la recomendación de realizar prueba de detección de colores en niños varones antes de entrar al colegio.
- \* En recién nacidos, es recomendable realizar un examen visual (prueba de cubrimiento y no-cubrimiento ocular). Esta prueba debe realizarse preferiblemente de 2 a 4 semanas de edad, a los 2 meses, y a los 2, 3, 5 o 6 años de edad. También es importante hacer una evaluación de agudeza visual de rutina en niños de 10 a 11 años de edad.

\* **NIÑOS DE ALTO RIESGO:**

Algunos niños asintomáticos deben ser evaluados por el oftalmólogo, cuando han tenido antecedente de prematuridad. Cuando hay una enfermedad de base o subyacente de carácter sistémico que pudiera tener compromiso ocular. Cuando existe el antecedente familiar de problemas visuales específicos, (retinoblastoma, estrabismo, vicios de refracción, ambliopía, catarata o glaucoma). Cuando existen múltiples problemas sistémicos, o se usan medicamentos que pudieran afectar la visión.

Se consideran los grupos de más alto riesgo de presentar problemas visuales, los siguientes: Bebés prematuros, bebés que recibieron oxigenoterapia, bebés de muy bajo peso al nacer y niños con historia familiar de retinoblastoma, cataratas congénitas, enfermedades metabólicas, alteraciones reconocidamente genéticas, o glaucoma congénito. Hijos de madres que hayan sufrido rubeola, varicela, venéreas o SIDA durante el embarazo.

También se considera que todos los bebés de menos de 1500 grs al nacer, o menos de 34 semanas de gestación, deben ser evaluados por un oftalmólogo, buscando la retinopatía de la prematurez. El examen debe incluir fondo de ojo con dilatación de la pupila, antes de las 6 semanas de edad, y debe repetirse al menos cada 6 meses durante los dos primeros años de vida.

#### **1.4.- EXÁMENES RECOMENDADOS EN EI TAMIZAJE VISUAL:**

##### **\* HISTORIA MÉDICA:**

Explorar las siguientes áreas: Historia familiar de problemas visuales. Historia materna de problemas intraparto, o de alteraciones neonatales que puedan colocar la bebé en la categoría de "alto riesgo". Quejas o sospechas de los padres, sobre una posible anomalía visual en el niño. Observaciones escolares, en donde se sospeche alguna alteración visual que afecte el buen rendimiento escolar.

##### **\* EXAMEN FÍSICO:**

Un completo examen oftalmológico que incluya la parte externa del ojo, tales como párpados, pestañas, cejas, conjuntiva, conducto lacrimal, esclera, córnea, iris, pupila, movilidad del globo ocular, cristalino, vítreo, retina y nervio óptico.

##### **\* PRUEBAS A REALIZAR:**

###### **- Prueba de Reflejo Rojo:**

El examen del reflejo rojo debe ser realizado con un oftalmoscopio o una linterna. En un salón oscuro, la luz debe ser colocada a un brazo de distancia del niño y la atención de éste debe estar centrada directamente en la fuente de luz. Ambos reflejos retinianos deben ser rojo o rojo naranja y de igual intensidad en los dos ojos.

###### **- Prueba de Reflejo corneal luminoso (Prueba de Hirschberg):**

El test de reflejo corneal luminoso, es específico para detectar estrabismo y puede ser practicado utilizando un oftalmoscopio o una simple linterna. Iluminando los ojos desde una distancia aproximada de 50 cms, se observará dónde cae el reflejo en ambos ojos. Este debe ser simétrico y centrado sobre la pupila. En caso de presentarse una asimetría, se debe sospechar un estrabismo.

###### **- Prueba de Oclusión Alternada:**

Esta prueba se realiza cubriendo cuidadosamente los ojos del niño, primero uno y después el otro. Es normal que el bebé o el niño rehuse dejarse cubrir un ojo, y debe tenerse en cuenta que la prueba podría dar falsos positivos.

- **Prueba de Fijación:**

Para examinar la fijación se coloca la luz o algún objeto pequeño llamativo en frente del niño, y se observa el seguimiento y centramiento de cada ojo en el objeto.

- **Prueba de Cubrimiento y des-cubrimiento:**

Esta prueba se realiza haciendo que el niño fije o enfoque la mirada en un objeto estacionario. El examinador cubre en forma alternada un ojo y después el otro, y se observa si hay movimientos al descubrir cada ojo. Si se aprecia movimiento, indicará la presencia de estrabismo.

- **Prueba de estereopsis:**

La estereopsis, o visión binocular de profundidad, puede examinarse utilizando pruebas específicas tales como la de "Titmus" o la de "E al azar". Se le colocan al niño gafas polarizadas y se le presentan cartas que contienen estímulos. Si hay una estereopsis correcta, el niño verá objetos que sobresalen de la cartilla.

- **Prueba de Agudeza visual:**

Existen diferentes cartas que permiten examinar la agudeza visual (A.V.) en un niño. Unas son más complejas que otras, y su uso depende de la edad, educación y grado de colaboración por parte del niño. Se pueden aplicar en todas las edades, aunque en general se acepta que una carta como la de Snellen, suele ser muy avanzada para un paciente en edad preescolar. La A.V. debe medirse a 10, 15 o 20 pies de distancia. El examinador debe interactuar de manera agradable con el niño y debe asegurarse que no haga trampa mirando por el otro ojo. la medida final debe darse en la línea en la que el niño reconoce de manera correcta más del 50% de las letras. Debe ser remitido de inmediato al oftalmólogo y al optómetra, el escolar en quien se encuentre una diferencia de dos o más líneas en la lectura de ambos ojos, el niño menor de 5 años de edad que presente un puntaje igual o peor de 20/40, y el niño de 5 o más años que presente una A.V. de 20/30 o menos en cualquier ojo.

Las recomendaciones globales de pruebas a aplicar, de acuerdo a la edad del niño, se resumen en la tabla No. 1.

**TABLA No. 1**

**EXÁMENES SUGERIDOS PARA EI TAMIZAJE VISUAL \***

<b>Edad</b>	<b>Método de tamizaje</b>	<b>Indicadores para otras evaluaciones</b>
R.N. a 3 meses	Reflejo Rojo Reflejo luminoso corneal Inspección	Anormal o asimétrico Asimétrico Anormalidad estructural - ojo
6 meses a 1 año de edad	Reflejo Rojo Reflejo luminoso corneal Oclusión diferencial fijación Inspección	Anormal o asimétrico Asimétrico Falla alineación- AO Falla fijación y seguimiento Anormalidad estructural - ojo
3 años de edad	Agudeza visual  Reflejo Rojo Reflejo luminoso corneal Cubriendo/ descubriendo Estereoagudeza Inspección	20/50 o peor, o diferencia de 2 líneas entre ambos ojos Anormal o asimétrico Asimétrico Asimétrico Falla apreciación al azar (prueba de Titmus) Anormalidad estructural del ojo
6 años de edad	Agudeza visual Reflejo Rojo Reflejo luminoso corneal Cubriendo/ descubriendo Estereoagudeza Inspección	20/30 o peor Anormal o asimétrico Asimétrico Asimétrico Falla apreciación al azar (prueba de Titmus) Anormalidad estructural del ojo
*Recomendado por la Academia Americana de Oftalmología, 1992, San Francisco, California, USA.		

### 1.5. - TAMIZAJE DE DISTROFIAS RETINIANAS:

Las distrofias retinianas hereditarias pueden producir serios trastornos visuales y ceguera. De acuerdo con los conocimientos actuales, una delección o un trastorno secuencial del DNA produce una alteración estructural correspondiente en el RNAm, lo que altera la transcripción. Esto causa una alteración subsiguiente en la síntesis proteica, con lo que se dá lugar a defecto enzimáticos. La consecuencia es una alteración bioquímica que daña la retina por acúmulo de productos anormales del metabolismo en las células. Las alteraciones bioquímicas dan lugar a hallazgos morfológicos típicos en la retina. Las distrofias retinianas pueden presentarse aisladas o estar acompañadas de anomalías en otros órganos.

El estadio de la enfermedad se debe ver en relación a la edad. Los hallazgos morfológicos y pérdidas funcionales varían, con lo que los portadores del carácter en una determinada familia, pueden presentar sintomatología diferente. Si el hallazgo oftalmoscópico retiniano es inespecífico en un portador, el examen de familiares consanguíneos puede facilitar el diagnóstico. Por eso el examen de la familia se debe incluir en todo estudio.

La etiología genética es un rasgo característico de las distrofias. En el diagnóstico diferencial hay que tener en cuenta degeneraciones retinianas de otra causa. El esfuerzo médico debe estar encaminado fundamentalmente a la prevención y rehabilitación. Pocas enfermedades con defectos enzimáticos conocidos tienen hoy en día posibilidades de tratamiento. La localización del defecto genético y el esclarecimiento de la patogenia, son aspectos sobre los que se investiga intensamente a fin de ofrecer futuras alternativas terapéuticas.

El diagnóstico clínico es el resultado de muchos datos. Los hallazgos son consecuencia de la patogenia y se valoran por su especificidad. Además de los hallazgos oftalmológicos y de los parámetros funcionales, hay que tener en cuenta también la información genética, hallazgos de laboratorios y síntomas asociados. El clásico análisis del árbol genealógico para la determinación de la forma de herencia, sólo se puede constatar en pocas enfermedades mediante estudios de genética molecular. El hallazgo de portadoras, así como las diferentes manifestaciones clínicas dependiendo del sexo, pueden ayudar al diagnóstico en un momento dado.

**TABLA 2**  
**INFORMACIÓN PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

<p><b>Información genética:</b> Análisis del árbol genealógico. Consanguinidad de los padres. Diferentes manifestaciones dependiendo del sexo. Diagnóstico genético molecular. Examen de laboratorio Resultados positivos en defectos metabólicos conocidos.</p> <p><b>Oftalmoscopia y exámenes asociados:</b> Examen morfológico del fondo del ojo, incluso de otros familiares teniendo en cuenta la edad. Hallazgo de portadores. Síntomas asociados Hallazgos clínicos en otros órganos Resultados histológicos, si existe posibilidad de biopsia.</p> <p><b>Pruebas subjetivas:</b> Campo visual Visión de colores Adaptación a la oscuridad</p> <p><b>Pruebas objetivas:</b> Electrorretinograma Electrooculograma</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Los síntomas asociados son importantes para el diagnóstico, ya que las alteraciones retinianas se pueden manifestar tanto dentro de síndromes, como en trastornos del metabolismo y mitocondriopatías. En este caso, el diagnóstico va más allá del campo de la Oftalmología, siendo preciso un enfoque multidisciplinario. La edad de comienzo es además importante, y es preciso tenerla en cuenta a la hora de hacer un diagnóstico.

El análisis de los hallazgos funcionales y alteraciones en el ERG perfilan más el diagnóstico. Las alteraciones retinianas generalmente ocasionan defectos del campo visual, y en algunos casos se puede apreciar una disminución en la capacidad de percepción de los colores.

El diagnóstico se obtiene a partir de un espectro de diferentes datos, por ello el examen clínico debe arrojar el mayor número de parámetros. Las mayores esperanzas están puestas en los estudios de genética molecular, los que serían altamente específicos para cada enfermedad, una vez que se identifiquen los genes causantes.

#### **Recomendaciones prácticas:**

Aunque las distrofias retinianas muestran una gran variabilidad, también existen importantes hallazgos que les dan un carácter particular. Predominan las distrofias con sintomatología retiniana sin síntomas adicionales asociados. Es conveniente distinguir entre las típicas, las carenciales, las funcionales y las distrofias maculares. Las diferencias no son talantes.

Por otra parte, suelen ser de interés científico los trastornos retinianos con sintomatología asociada en otros órganos. El examen histológico de los tejidos afectados puede contribuir al diagnóstico diferencial y al esclarecimiento de la patogenia. Es preciso tener en cuenta que las distrofias retinianas también se pueden encontrar en determinados síndromes. La sintomatología se caracteriza por patrones de degeneración específicos que pueden ser de utilidad en el diagnóstico diferencial.

#### **Distrofias de tipo pigmentario:**

Podría decirse que son las más frecuentes. Este grupo se caracteriza por depósitos de pigmento periférico en forma de "espículas de hueso". Con frecuencia existe una atrofia papilar amarillenta. Los vasos se estrechan. El síntoma primario de la pérdida funcional es la disminución de la capacidad de adaptación a la oscuridad. Los defectos campimétricos comienzan con frecuencia con un escotoma anular, y van aumentando tanto hacia el centro como hacia la periferia. Con frecuencia sólo queda un resto visual central, de tal manera que el campo visual queda reducido a una "visión tubular". La pérdida de agudeza visual es variable. La visión de los colores también está reducida. El pronóstico depende de la forma de herencia y de la edad de presentación.

En un pasado manual publicado por el Instituto Nacional para Ciegos - INCI, titulado "Retinitis Pigmentosa y Síndrome de Usher", se aclaran algunos criterios diagnósticos útiles para la diferenciación de las diversas formas genéticas de Retinitis Pigmentosa (RP).

Simplemente recordemos que la **Retinopatía pigmentosa autosómica dominante**, puede ser del tipo de **manifestación precoz (tipo I)**. El cuadro clínico se caracteriza por pigmentación poco marcada en la periferia del fondo del ojo, atrofia óptica retiniana parcial y arterias estrechas. En la angiografía se observan alteraciones estructurales en forma de finos granos. Puede existir edema macular de forma simétrica, aunque en este momento puede faltar todavía la participación del epitelio pigmentario. Los defectos funcionales y, en particular campimétricos, se manifiestan de forma lenta, con lo que el pronóstico es relativamente mejor que en otras formas hereditarias de la retinopatía pigmentosa.

También existe la **Retinopatía pigmentosa autosómica dominante**, pero de **manifestación tardía (tipo II)**. Se observan pequeñas pigmentaciones en la zona central y puede haber edema macular, que incluso puede ser bilateral. La afectación del cuerpo vítreo puede dar lugar a opacificaciones. Las pérdidas funcionales en forma de escotomas anulares *bilaterales suelen observarse en la tercera década de la vida*. Las alteraciones en el fondo del ojo aparecen tardíamente. Cuando los hallazgos oftalmológicos son inespecíficos, el electroretinograma (ERG) se convierte en arma fundamental para el diagnóstico. El ERG es imprescindible para el diagnóstico cuando todavía no han aparecido pigmentaciones en el fondo del ojo. El pronóstico es mejor que en otras distrofias de tipo pigmentario.

Ahora bien, también existe la **Retinopatía pigmentosa de herencia autosómica recesiva**, que se caracteriza por marcadas pigmentaciones en forma de cuerpos óseos en la periferia media. A estas alteraciones les corresponden defectos amplios del epitelio pigmentario, que se pueden demostrar mediante angiografía fluoresceínica. Puede existir atrofia óptica con vasos marcadamente estrechados, las alteraciones morfológicas son en general marcadas en la edad media de la vida, aunque las pérdidas funcionales son graves, por lo que el pronóstico es peor que en las formas de herencia dominante. Con frecuencia el primer síntoma es una hemeralopia. El ERG puede tener respuestas abolidas. Los defectos campimétricos se pueden manifestar inicialmente como escotoma anular y, posteriormente como resto tubular del campo visual con pérdida de toda la periferia. En la tercera y cuarta décadas de la vida es habitual encontrar un déficit funcional marcado. Por lo general, la edad de comienzo es hacia los 20 años de edad o antes.



Finalmente, tenemos la **Retinopatía pigmentosa de herencia recesiva ligada al cromosoma X**, que se caracteriza porque sólo se encuentran varones afectados. Ya en la primera década de la vida se encuentran pigmentaciones periféricas. A la angiografía pueden observarse alteraciones estructurales del epitelio pigmentario de la retina en grano fino. El ERG abolido es de especial valor diagnóstico. El pronóstico es desfavorable y el curso de la enfermedad suele ser muy agresivo, dado que a la edad media ya se encuentra importante deficiencia funcional. Suele haber una manifestación precoz, con frecuencia en la primera década de la vida.

La Retinitis Pigmentosa, debe ser claramente diferenciada de otras anomalías pigmentarias de la retina, que usualmente son debidas a otras alteraciones, y muchas veces no significan alteración genética alguna. Tal es el caso de la Rubéola Fetal. Por esto, es importante reconocer bien los **Hallazgos retinianos en la embriopatía rubeólica**. Esta enfermedad congénita se caracteriza por su curso estacionario. Por eso no se clasifica como una distrofia. Esta embriopatía se produce como consecuencia de una infección rubeólica en el primer trimestre del embarazo. El niño presenta una sintomatología variable, dependiendo del momento de la infección in útero. Los hallazgos se pueden caracterizar por un microftalmos uni o bilateral y con alta frecuencia suele haber catarata congénita. En el polo posterior se observan unas imágenes descritas como "en sal y pimienta", lo que algunos autores han denominado **Pseudoretinitis pigmentosa**.

El hallazgo retiniano en la rubéola fetal, se caracteriza por pigmentaciones y depigmentaciones del epitelio pigmentario, que pueden estar localizadas tanto en el centro como en la periferia. Por lo general estas alteraciones retinianas no dan lugar a déficits funcionales. Un ERG normal es importante para diferenciarla de las distrofias, y por otro lado, los hallazgos asociados pueden ayudar en el diagnóstico. El cuadro clínico se acompaña con frecuencia de sordera congénita. Pueden existir también *defectos cardíacos congénitos* y *hallazgos neurológicos* que completen el cuadro. Son criterios fundamentales para el diagnóstico diferencial los potenciales retinianos normales y los hallazgos asociados. Particularmente, una pseudoretinitis pigmentosa unida a sordera, se debe considerar indicio de embriopatía rubeólica aunque los datos de la anamnesis de la madre no sean concordantes con este antecedente. Para el paciente es importante conocer el curso estacionario y el buen pronóstico visual de la rubéola, comparada con una distrofia retiniana de tipo genético.

Ahora bien, otra importante alteración de la retina es la llamada "**Retinoschisis Juvenil ligada a X**". Su frecuencia en Colombia y su presencia en una extensa familia Colombiana distribuida por todo el territorio nacional, la convierten en una verdadera curiosidad genética en nuestro país.

## **2. - RETINOSCHISIS JUVENIL LIGADA A X: APROXIMACIÓN MOLECULAR Y CORRELACIÓN CLÍNICO-GENÉTICA, EN UNA EXTENSA FAMILIA COLOMBIANA CON TRES MUJERES AFECTADAS**

### **Autores:**

Alvaro Rodríguez, M.D. (1)  
Francisco J. Rodríguez, M.D. (1)  
Roberto Mendoza, M.D. (1,2), y  
Martalucía Tai-nayo, M.D. (1,2)

(1): Fundación Oftalmológica Nacional, Bogotá, Colombia.

(2): Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

### **2.1. - RESUMEN**

**Objetivo.** Determinar las características clínicas y genéticas de la retinoschisis juvenil ligada a X en una extensa familia colombiana con historia de consanguinidad. **Materiales y Métodos.** Se realizó un estudio retrospectivo en 175 miembros de la familia. A todos los afectados se les practicó una completa evaluación oftalmológica, exámenes paraclínicos y estudios genéticos. **Resultados.** De las 175 personas estudiadas, se encontraron 29 afectados con retinoschisis juvenil ligada a X, 26 hombres y tres mujeres, con edades entre 3 y 81 años. Diez y siete pacientes fueron seguidos entre 5 y 17 años. La agudeza visual inicial fue de 20/100 o mejor en el 75%. No hubo diferencias en los errores refractivos bajos. Se observó catarata en 38% de los ojos, Velos vítreos en 64% de los ojos. El nervio óptico estaba pálido en 38% de los ojos. La retinoschisis foveal fue típica en el 67% y modificada en el 33% de los ojos. Se encontraron áreas de reflejo tapetoretiniano en la periferia de 77% de los ojos, y retinoschisis periférico en el 65%. En 18 ojos (32.7%) seguidos en promedio por 15 años, la schisis periférico se aplanó y fue seguida por depósito de pigmento. A siete ojos se les practicó cirugía de catarata, a dos retinopexia y a uno vitrectomía. Al final del seguimiento, el 62% de los ojos tenían una agudeza visual igual o mejor a 20/100. Los análisis de cariotipos fueron normales en portadores y en todos los miembros afectados. Los estudios moleculares mostraron que dos mujeres eran homocigotas y una probablemente heterocigota. **Conclusiones.** La retinoschisis juvenil ligada a X afecta hombres, pero las mujeres también pueden ser afectadas por homocigotidad. Los resultados anatómicos y funcionales fueron estables, lo que determinó en la mayoría de los pacientes un pronóstico favorable.

## **2.2. - INTRODUCCIÓN**

La retinoschisis describe una separación de la retina que es lo suficientemente grande para ser observada clínicamente como una cavidad <sup>1</sup>. Desde la descripción original por Haas en 1898<sup>2</sup>, la retinoschisis juvenil ligada a X (RJLX) ha creado un gran interés. De acuerdo a la nueva clasificación propuesta en 1995, existen tres tipos de retinoschisis: degenerativa, hereditaria y secundaria. Dentro de los tipos hereditarios, la forma más frecuente es la juvenil ligada a X <sup>1</sup>.

La RJLX es una enfermedad vitreoretiniana recesiva que resulta de la degeneración microquística de la mácula, asociada a lesiones periféricas. Se considera como la degeneración macular juvenil menos frecuente <sup>3</sup>. La enfermedad tiene una expresión clínica variable con una penetrancia completa <sup>4</sup> en hombres afectados.

Por otra parte, no hay un completo acuerdo acerca de los hallazgos oftalmológicos en las mujeres portadoras<sup>5-6</sup>, y las evaluaciones clínicas de estas pacientes no han demostrado ser útiles para su detección<sup>3</sup>. Hay muy pocos reportes de mujeres afectadas en la literatura mundial<sup>7-10</sup>. Dentro de las teorías que explican el compromiso ocular en mujeres portadoras, se encuentran la disomía uniparenteral, la hipótesis de Lyon, la inactivación no-al azar del cromosoma X, y la delección del gen o de una parte del cromosoma en el otro cromosoma X<sup>11</sup>. El gen ha sido asignado a la región distal del brazo corto del cromosoma X (Xp22.2)<sup>12-14,17,17,16,19</sup>.

### 2.3. - PACIENTES Y MÉTODOS

En un estudio retrospectivo de 17 años (Agosto, 1979- Julio, 1996), 175 personas de una gran familia colombiana de más de 300 miembros fueron examinadas, de los cuales reportamos 29 afectados. El equipo investigador visitó 7 ciudades del país para el examen oftalmológico y para obtener muestras de sangre. A todos los pacientes se les practicó una completa evaluación visual. En todos los afectados y en las mujeres portadoras se realizaron exámenes complementarios, como campos visuales, angiografía fluorescénica, fotos a color y evaluación electrofisiológica.

Por otra parte, se realizó estudio citogenético en todos los varones afectados, en mujeres portadoras y en las mujeres afectadas. Los estudios moleculares fueron llevados a cabo en los 175 miembros estudiados, con la colaboración del Instituto de Genética Humana de la Universidad Javeriana en Bogotá, Colombia y el apoyo del National Eye Institute en Bethesda, MD, USA.

Se encontraron 29 miembros afectados (58 ojos), 26 hombres y 3 mujeres, con edades entre los 3 y los 81 años y promedio de 24.7 años al examen inicial. En 17 personas afectadas, el seguimiento fue entre 5 y 17 años con un promedio de 13 años.

### 2.4. - ESTUDIOS GENÉTICOS Y MOLECULARES:

Veintinueve (29) miembros de la familia estaban afectados con RILX, y dentro de ellos tres mujeres que mostraron la misma severidad que los hombres afectados. La enfermedad muestra *un* patrón de *herencia* recesivo ligada a X, sin transmisión de hombre a hombre. Dos de las mujeres afectadas son descendientes de matrimonios consanguíneos, compuestos por una mujer portadora y un hombre afectado. La otra mujer afectada es producto de una unión no consanguínea. Los cariotipos en portadoras obligadas y en todos los parientes afectados fueron normales. Los estudios moleculares, mostraron un ligamiento cercano entre el locus de la enfermedad y los marcadores DXS999 y DXS443. Seis de los ocho marcadores usados mostraron recombinación con este locus. Estos datos colocan el locus RS a un intervalo de aproximadamente 2cM entre los marcadores DXS207 y DXS999.

## 2.5. - DISCUSIÓN

Este es el pedigree más grande reportado en la literatura científica mundial sobre Retinoschisis juvenil ligada a X. El seguimiento a largo plazo nos ha permitido ser testigos del desarrollo de la enfermedad, progresión y estados finales de los miembros afectados (4,20).

La mayoría de los pacientes mostró un defecto refractivo bajo. El estrabismo y el nistagmus pueden ser los primeros signos en RJLX <sup>21,22</sup>. En esta familia, el estrabismo estuvo presente en 9 ojos y combinado con nistagmus en 2 ojos.

La retinoschisis foveal bilateral estuvo presente desde etapas tempranas de la enfermedad, lo que ayudó a detectar los miembros afectados. La schisis foveal fue típica en 67% de los ojos, *principalmente en los jóvenes*. Esta cambió con el tiempo a alteraciones pigmentarias, las cuales fueron observadas en 33 %, de los ojos. El reflejo tapetoretinal estuvo presente en 77 % de los pacientes y precedió la schisis, la que fue más frecuente en el cuadrante inferotemporal (81%). Después del aplanamiento de la retinoschisis, se desarrollaron cambios pigmentarios en 36% de los ojos. Otro cambio llamativo, fue la palidez del nervio óptico en 37% de los ojos, la que progresó en el 55% de los ojos.

Es bien sabido que las mujeres portadoras pueden expresar algunas alteraciones oculares. Kaplan et al <sup>11</sup>, mostraron que las portadoras heterocigotas frecuentemente expresan la enfermedad, y presentan alteraciones retinianas periféricas similares a las observadas en los hombres afectados. Sin embargo, Ewin et al <sup>23</sup> reportaron angiografías normales en dos mujeres portadoras. Forsius et al <sup>4,7</sup> describieron en una familia finlandesa una niña afectada que era producto de un matrimonio consanguíneo. Hasta este momento, las mujeres afectadas en la literatura son presumiblemente homocigotas. Queremos hacer énfasis en la presencia de tres mujeres afectadas, tan severamente, como los hombres. Varias teorías pueden ser consideradas para explicar los hallazgos de compromiso clínico en mujeres, pero básicamente hemos considerado dos: Disomia uniparenteral, y delección del gen o de una parte del cromosoma en el otro cromosoma X. Sin embargo, ninguna de estas teorías parece ser suficientemente convincente en esta familia. Aunque otra posibilidad puede ser la inactivación no al azar del cromosoma X, nuestros resultados moleculares confirman homocigotidad en dos mujeres afectadas, y esta información es importante para el respectivo consejo genético. Usando marcadores de ligamiento, el gen causante de la enfermedad ha sido asignado al brazo corto del cromosoma X, en la región Xp22.1 - Xp22.2 <sup>12-14</sup>. La región candidata ha sido reducida entre (DXS207, DXS43) y AFM291 wf5. Nuestros hallazgos moleculares colocan el locus RS aproximadamente 1.7 cM más cerca de lo reportado previamente <sup>24</sup>.

Finalmente, como síntesis del estudio, los miembros afectados de esta familia están caracterizados por un cuadro clínico progresivo, lento y no tan severo, debido a que en algunos pacientes, la enfermedad tiende a una autolimitación, aplanamiento y pigmentación de la schisis en fases tardías. No hubo diferencia en

cuanto a severidad y resultado final entre los hombres y las mujeres afectadas. Debe tenerse en cuenta la incidencia de catarata, que aunque es baja, puede llevar a complicaciones en el post-operatorio. Por otra parte, con los resultados moleculares, ya estamos en capacidad de hacer diagnósticos genéticos más confiables, tanto en afectados como en portadoras, lo que le dá un vuelco total a la asesoría genética de esta enfermedad, toda vez que ya ha sido identificado el gen causante según reportes recientes <sup>25</sup>.

## 2.6. - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Madjarov B, Hilton GF, Brinton DA, Lec SS. A new classification of the retinoschisis. *Retina* 1995; 15: 282-285.
2. Haas J. Ueber das Zusammenvorkommen von Veränderungender Retina und Choroidea. *Arch Augenheilkd* 1898; 37:343-348.
3. Deutman AF. Sex-linked juvenile retinoschisis. In: Deutman AF, ed. *The hereditary dystrophies of the posterior pole of the eye*. Assen, the Netheriands: Van Gorcum, 1971:48-98.
4. Forsius H, Krause U, Helve J, Vuopala V, Mustonen E, Vainio-Mattila B, et al. Visual acuity in 183 cases of X-chromosomal retinoschisis. *Can J Ophthalmol* 1973; 8: 385-393.
5. Sabates F. Juvenile retinoschisis. *Am J Ophthalmol* 1966; 62: 683-8.
6. Gieser EP, Falls HF. Hereditary retinoschisis *Am J Ophthalmol* 1961; 51:1193-1200.
7. Forsius H, Vainio-Mattila B, Eriksson A. X-Linked retinoschisis. *Br J Ophthalmol*. 1962; 46: 678-681.
8. Hommura S, Nakano H. A family of foveal retinoschisis including a female with Turner syndrome. *Jpn J Clin Ophthalmol* 1982; 36: 291.
9. Wu G, Cotlier E, Brodie S. A carrier state of X-linked juvenile retiiioschisis. *Ophthalmic Pediatr Genet* 1985; 5: 13-17.
10. Yamaguchi K, Hara S. Autosomal juvenile retinoscliisis without foveal retinoschisis. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 470-473.
11. Kaplan J, Pelet A, Hentati H, Jeanpierre M, Briard ML, Journal H, et al. Contribution to carrier detection and genetic counseling in X linked retinoschisis. *J Med Genet* 1991; 28:383-388.
12. Sieving PA, Bingham EL, Roth MS, Young MR, Boehnke M, Kuo CY et al. Linkage relationship of X-linked juvenile retinoschisis with Xp22.1-p22.3 probes. *Am J Hum Genet* 1990; 47: 616-621.
13. Alitalo T, Kruse TA, Ahrens P, Albertsen HM, Eriksson AW, dela Chapelle M. Genetic mapping of 12 marker loci in the Xp22.3-p21.2 region. *Hum Genet* 1991; 86:599-603.
14. Dumur V, Trivier E, Puech B, Peugnet F, Zanionghi X, Hache JC, et al. Genetic analysis of new french X-linked juvenile retinoschisis kinreds using

- microsatellite markers closely linked to the RS locus: further narrowing of the RS candidate region. *Hum Genet* 1995; 96:79-82.
15. Brasmadjian G, Labelle P, Dumas J. The natural evolution of juvenile retinoschisis. *Can J Ophthalmol* 1973; 8: 33-37.
  16. Manschot WA. Pathology of hereditary juvenile retinoschisis. *Arch Ophthalmol* 1972; 88: 131-138.
  17. Yanoff M, Rahn KE, Zimmerman LE. Histopathology of juvenile retinoschisis. *Arch Ophthalmol* 1968; 79: 49-53.
  18. Condon GP, Brownstein S, Wang N, Kearns AF, Ewing CC. Congenital hereditary (juvenile X-linked) retinoschisis: histopathologic and ultrastructural findings in three eyes. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 576-583.
  19. Peachey NS, Fishman GA, Derlacki DJ, Brigell MG. Psychophysical and electroretinographic findings in X-linked recessive retinoschisis. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 513- 516.
  20. Kellner U, Brummer S, Foerster MH, Wessing A. X-linked congenital retinoschisis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990; 228: 432-437.
  21. George NDL, Yates JRW, Bradshaw, Moore AT. Infantile presentation of X-linked retinoschisis. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 653-657.
  22. Greven CM, Moreno RJ, Tasman W. Unusual manifestations of X-linked retinoschisis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1990; 88: 211-228.
  23. Ewing CC, Cullen AP. Fluorescein angiography in X-chromosomal maculopathy with retinoschisis. *Can J Ophthalmol* 1972; 7: 19-28.
  24. Shastry BS, Hejtmancik JF, Rodríguez A, Rodríguez FJ, Tamayo ML. Linkage mapping of a large Colombian family segregating for X linked retinoschisis: refinement of the chromosomal location. *J Med Genet* 34: 504-506, 1997.
  25. Saver G, Gehring A, Warneke-wittstock R., et al. Positional Cloning of the gene associated with x-linked juvenile retinoschisis. *Nature Genetics*, Vol 17, No 2, pp: 164-170.



## 2.7.- AGRADECIMIENTOS

Estamos agradecidos con la división de retina (Drs Ricardo Infante, Gustavo Alvira, Camilo Jaramillo, David Medina), división de córnea (Drs Emilio Méndez, Guillermo Durán), división de optometría (Drs Fernando Ballesteros, Patricia Rodríguez, Ernesto Ortega) y el departamento de fotografía (Claudia Castaño) de la Fundación Oftalmológica Nacional); con los miembros de la Clínica de Ojos Santa Lucía en Neiva, Colombia; con Luis Fernando Restrepo de la Clínica de Ojos de Pereira, Colombia; con Alejandro González de la Clínica Oftalmológica del Caribe, en Barranquilla, Colombia, por su colaboración en la evaluación de los miembros de esta familia. Especial agradecimiento con la Unidad de Genética Molecular del Instituto de Genética Humana de la Universidad Javeriana por la colaboración en las extracciones de DNA; con los Drs. Silvia Plaza Aranguren, Hernán Martínez y Eustorgio Gutiérrez, por su colaboración en la evaluación de algunos pacientes. Adicionalmente, a las srtas Aida Baracaldo, Luz Mery Beltrán y Clara Muñoz por su trabajo secretarial.


El estudio de Retinoschisis fue patrocinado en parte por **COLCIENCIAS** (Proyecto # 6207-04-322-95), y por la división de Educación Médica de la Fundación Oftalmológica Nacional.

A los Drs. Mauricio Lozano y Andrea Umaña de la Fundación Oftalmológica Nacional, por sus correcciones y comentarios al tema de Tamizaje Visual Preventivo.

PORQUE LA PERFECCIÓN NO EXISTE....

NADIE ES PERFECTO

# Qantas perfects Business Class.



"Nobody's  
perfect, Qantas.  
You made  
the bootees  
too big."

Afiche obsequiado por los señores Gilma y Alfonso Castellanos.  
Representantes Línea aérea QANTAS.  
Tel.: 213 88 20 en Bogotá, Colombia.

**OTROS NÚMEROS DE LA**

**COLECCIÓN**

**DERECHO A VIVIR EN DESVENTAJA:**

- Folleto No.1:**      **SÍNDROME DE DOWN - La desventaja más frecuente.**  
*Hospital Perseverancia - Secretaría Distrital de Salud*
- 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*