

**"SINDROME DE DISPERSION PIGMENTARIA
Y COLOBOMA OCULAR"**

Investigación sobre un síndrome no descrito en la Literatura
Universal y presente en una familia Guatemalteca

DR. IGNACIO ANDICOECHEA ALEGRIA

INDICE

Página No.

Introducción	1
Definición y Análisis	3
Justificación	5
Objetivos	7
Revisión Bibliográfica	9
Hipótesis	45
Materiales y Métodos	47
Presentación de los Casos	51
Análisis y discusión de Resultados	57
Conclusiones	59
Recomendaciones	61
Resumen	63
Bibliografía	65
Anexos	67

I. INTRODUCCION

El presente estudio tiene como objetivo el describir y publicar, lo que puede considerarse como un nuevo síndrome.

En nuestro medio hay una gran variedad de síndromes no descritos en la literatura. Esto es debido a que no son investigados, y los casos que se llegan a investigar no se publican, porque se cree que para esto se necesita de amplios recursos.

El presente trabajo de investigación, pretende demostrar, que la descripción y estudio de síndromes nuevos y casos interesantes, no necesariamente deben ser acompañados de estudios de laboratorios complejos y costosos, los cuales la mayor parte del tiempo carecemos. Basta con el estudio de los casos hasta el límite de nuestras posibilidades.

Para nuestro trabajo se diseñó un estudio prospectivo así: Se estudió una familia de origen guatemalteco, compuesta de 6 miembros, todos ellos hermanos e hijos de mismo padre y madre. Los pacientes fueron investigados en el Departamento de Oftalmología del Hospital Roosevelt en el año de 1,986.

Los hallazgos comunes entre los miembros de la familia fueron: Buen estado físico y mental. Poliosis. Dispersión pigmentaria. Coloboma. Anormalidades pupilares. Fondo de ojo albinótico. Esto motivó una investigación bibliográfica profunda, pues nos encontramos frente a un síndrome posiblemente no descrito en la literatura consultada. Dichos síndrome presentó: Albinismo, colobomas, carácter familiar transmisión hereditaria autosómico dominante, según informe del Departamento de Pediatría, Clínica genética de Hospital Roosevelt.

Una vez realizado una extensa investigación en la literatura especializada en el tema, se concluye que se trata de un síndrome no descrito.

II. DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

En el año 1,986 consultó al Departamento de Oftalmología del Hospital Roosevelt. El paciente B.M.F.S. de 16 años de edad, registro hospitalario 994-053, acusando disminución de la agudeza visual de 5 años de evolución.

Los principales hallazgos de la evaluación clínica inicial fueron:

1.- COLOBOMA OCULAR

2.- ALBINISMO

Dichos hallazgos coincidían en algunos miembros de su familia. Al consultar la literatura especializada en el tema (ver revisión bibliográfica). Se observó que existen síndromes relacionados a Coloboma, y, síndromes relacionados a Albinismo (dispersión pigmentaria). Pero no se logró encontrar ningún síndrome que relacionara albinismo y colobomas coincidentemente, por lo que decidimos iniciar esta investigación.

III. JUSTIFICACION

En base a la revisión de literatura especializada en el tema, en donde no se logró encontrar ningún caso que describiera Colobomas y Síndromes de dispersión pigmentaria asociados en un mismo paciente. Se justificó el presente trabajo de investigación, concluyendo que se trata de un síndrome nuevo, que al publicarlo aportará datos de importancia y utilidad al conocimiento médico actual.

IV. OBJETIVOS

A.- GENERALES:

- 1- Indagar, si Colobomas y Síndromes de dispersión pigmentaria pueden coincidir en un grupo de casos determinados.

B.- ESPECIFICOS:

- 1- Describir y reportar un síndrome nuevo.
- 2- Apotar nuevas luces al conocimiento médico actual sobre Colobomas y Síndromes de dispersión pigmentaria.

COLOBOMA OCULAR

El coloboma ocular es una manifestación bastante común, puede ser encontrada en forma aislada en individuos que por otro lado son totalmente saludables y normales; pueden formar parte de síndromes complejos de malformaciones desconocidas en su etiología. Las prevalencias se desconocen debido a que no existen estudios que evalúen la incidencia, de las etiologías en las malformaciones colobomatosas.

Las malformaciones colobomatosas aisladas, son lesiones que se heredan en su mayoría autosómico dominante. Sin embargo se han estudiado familias cuya herencia fue autosómica recesiva. (12)

Las lesiones colobomatosas se encuentran asociadas a una gran variedad de anomalías multisistémicas, como lo son anomalías de un solo gene, síndromes cromosomales, o malformaciones multisistémicas. La evaluación completa de los individuos afectados así como la de sus familias son necesarias para tratar de establecer la etiología, pronóstico y riesgo de recurrencia en cada individuo. (10)

La palabra coloboma proviene del griego, que significa cortado o mutilado. El uso de esa palabra en oftalmología se refiere a cualquier defecto, espacio, hoyo o fisura en cualquier estructura ocular, sea esta congénita o adquirida.

La lesión colobomatosa puede ser clasificada de diversas formas. Lo más común es clasificarlos según su localización, en típicas o atípicas y anteriores (iris) o posteriores (fondo).

El coloboma típico resulta del fallo en la fusión de los tejidos de la fisura orbitaria inferior en el estadio "optic Cup" en cualquier lugar de la línea que se extiende

desde el nervio óptico hasta el borde inferior del margen del iris (pupila). Solamente las lesiones colobomatosas encontradas en esta región inferior nasal serán denominadas "típicas". Los defectos del iris localizados en cualquier otro punto son considerados "atípicos", y no se encuentran asociados con colobomas corioretinales o colobomas del nervio óptico debido a que estas lesiones colobomatosas, no representan defectos en el cierre de la fisura embrional. Un defecto colobomatoso atípico del iris puede ser manifestación de otro tipo de anomalías genéticas que afectan el segmento anterior del globo como lo son: Aniridia, Anomalia de Reiger, pupila ectópica con cristalino sublujado, o enfermedades no genéticas como lo es la rubeola congénita.

El coloboma macular es un término referido a la lesión colobomatosa de coroides y retina, circunscrita a la región macular, simétrica, bilateral, y asociada a mala visión. Este tipo de lesiones deben ser diferenciadas de corioretinitis inflamatoria, especialmente toxoplasmosis. Sin embargo en este caso en particular las lesiones colobomatosas, localizadas en el área macular son asociadas a malformaciones esqueléticas y heredadas, en forma autosómica recesiva.

EMBRIOLOGIA

El coloboma típico es resultante de un desarrollo anormal del globo ocular. La vesícula óptica es una capa única de células del neuroectodermo formada por una protuberancia del prosencéfalo primitivo en el estadio de 4mm.

La invaginación de la vesícula primaria aproxima la porción distal de la vesícula óptica (precursor de la retina neurosensorial) a la capa más próxima (el futuro epitelio pigmentario de la retina) - desarrollo de 4,5 mm -. La fisura orbitaria embrional se forma de la invaginación a lo largo

de la porción inferior de la vesícula óptica, para permitir el ingreso de la arteria hialoidea (retiniana) y el egreso de los axones retinianos a través del nervio óptico, estadio de 7.5mm. Los márgenes de la fisura embrionaria comienzan a cerrarse a los 10mm. del estadio -La fusión de tejidos comienza a la mitad de la fisura, avanzando en forma simultánea anterior y posteriormente. 13mm del desarrollo. En un ojo normal, el cierre completo de la fisura orbitaria ocurre entre 33 y 40 días post concepción. (11;10)

La lesión colobomatosa corioretiniana ocurre cuando las capas internas de la vesícula óptica, son aproximadas al margen de la fisura sin fusionarse en forma normal a la confluyente retina neurosensorial. Las capas externas también fallan en fusionarse, seguidamente las capas internas se evierten por los bordes del defecto no fusionado produciendo el coloboma corioretiniano, coloboma del disco o un quiste. (11)

El coloboma retiniano típico es producido en el sitio de la fisura embrionaria, donde tanto elementos de retina neurosensorial como precursores de epitelio pigmentario retiniano fallan en ser confluentes. Posteriormente la coroides falla en diferenciarse debido a que es dependiente de un epitelio pigmentario intacto para su normal desarrollo, a este nivel el defecto colobomatoso representa un puente entre una porción de esclera desnuda que no posee retina y coroides plenamente diferenciadas y en su defecto existe una membrana pobremente diferenciada que se intercala cubriendo el defecto. Si como resultado del fallo en el cierre de la fisura orbitaria, se desarrolla un quiste, puede ocurrir que todo el desarrollo del globo quede comprometido y el resultado neto será una masa quística que ocupara la órbita sin demostrar evidencia. De estructuras oculares diferenciadas. Por otro lado se puede encontrar un ojo tremendamente microoftálmico el cual puede ser obscurecido u ocultado dentro de las otras estructuras orbitarias. (9)

Defectos en el cierre distal al margen de la fisura embrionaria en el estadio de 65mm. (10 semanas de gestación) tienen como consecuencia defectos colobomatosos inferonasales, en el epitelio pigmentario del iris produciendo el típico coloboma del iris. (12)

EXPRESION FENOTIPICA

El espectrum fenotípico como expresión de lesiones colobomatosas, varía desde coloboma del iris hasta el quiste orbitario, el cual algunas veces es mal clasificado como "anoftalmos". Intermedio a este amplio margen encontramos las lesiones colobomatosas de coroides y retina, los cuales pueden estar en la región inferonasal al disco e inclusive comprometer dentro de la misma lesión al nervio óptico respetando mácula o sin respetarla. El coloboma del nervio óptico puede estar asociado a coloboma de coroides y ser lesión únicamente circunscrita al nervio. (10)

El coloboma típico del iris puede ser de grosor completo, en tal caso compromete el estroma y el epitelio pigmentario del iris, extendiéndose de la región inferonasal hacia el limbo corneo-escleral produciendo la característica pupila en forma de cerradura.

El defecto puede extenderse solo parte de su recorrido al limbo, en el resto del recorrido el iris es normal. Algunas veces pequeñas columnas de mesodermo forman puentes sobre el defecto colobomatoso, uniendo el espacio de borde a borde del iris, y en ocasiones membranas pupilares persistentes se extienden desde el borde estromal del defecto colobomatoso hasta el cristalino. Las lesiones colobomatosas infero nasales que únicamente comprometen epitelio pigmentario o estroma en forma parcial producirán transiluminación focal y son expresiones mínimas de coloboma del iris. La heterocromía del iris puede ser mínima expresión de lesiones colobomatosas sobre todo la heterocromía focal y

circunscrita a la región infero nasal.

Aplanamientos de la región expuesta del cristalino así como defectos en la región zonular, opacidades corticales localizadas, grumos de pigmento sobre la cápsula anterior del cristalino, son defectos que se logran visualizar a través del defecto colobomatoso del iris. Cataratas lo suficientemente importantes como para comprometer la visión pueden ocurrir, sin embargo son sumamente raras. (12)

Las lesiones colobomatosas corioretinianas son en apariencia defectos blancos y lustrosos con márgenes irregulares dependientes de la cantidad de grumos de pigmento que los rodee.

Algunas veces tienen la apariencia de lesiones esponjosas y planas sin tejido en el piso del defecto y en contacto directo con esclera la cual algunas veces, se encuentra adelgazada y protruida externamente dando la apariencia de estafilomas posteriores. A dicho defecto, se le intercala una membrana que tiene su origen en tejidos de retina neurosensorial, sobre la cual pasan vasos retinianos sin ningún problema, sin embargo el tejido de coriocapilares se desarrolla en forma mínima formando una capa muy delgada o inexistente, sustituida por grumos de pigmento a lo largo de la fisura orbitaria inferior. Ocasionalmente se logra ver tejido retiniano normal extendiéndose en forma de puente sobre defectos colobomatosos, y hasta sobre discos normales, en su extensión ininterrumpida hacia la periferia.

Aún cuando el defecto colobomatoso se extiende hacia la periferia involucrando el cuerpo ciliar, el iris puede estar respetado y no necesariamente implicará defecto anterior. En ocasiones el coloboma corioretiniano que involucra el cuadrante inferonasal de retina puede también involucrar el disco en una pequeña región, existiendo entre el coloboma del disco y el coloboma corioretiniano tejido comple-

tamente normal. (12)

El desprendimiento de retina puede ocurrir como resultado de rupturas en la membrana que cubre el defecto colobomatoso. De acuerdo con Jesberg y Schepens:

"Este tipo de rupturas deben de ser sospechadas cuando se encuentran hemorragias sobre el coloboma, o cuando una delgada membrana sobre el coloboma tiene la apariencia de estar desprendida, cuando existe tejido fibroso pre-retiniano visible en el área colobomatosa, cuando el agujero no puede ser encontrado para explicar desprendimiento de retina o cuando el desprendimiento de retina comienza en el borde del coloboma". (7)

El coloboma del nervio óptico resulta de fallo en cierre de la región más próxima de la fisura. El disco se encuentra alargado, sobre todo verticalmente y tiene forma oval, también da la apariencia de estar profundamente excavado. Los vasos tienen origen anormal! El defecto colobomatoso puede involucrar en su totalidad el nervio óptico o solamente la región inferonasal.

Bell(2) en su revisión sobre los colobomas, niega la relación entre colobomas y los quistes orbitarios así como también como microftalmia, Bell como otros autores considera los quistes orbitarios como anomalías no heredables y por lo tanto no relacionados. Sin embargo estudios en animales así como el seguimiento y análisis de pacientes afectados y sus familias confirma que los colobomas corio-retinianos y los quistes orbitarios pueden ser manifestaciones del mismo defecto en su embriogénesis y por lo tanto deben ser incluidos juntos en el amplio espectro de las lesiones colobomatosas.

Los quistes orbitarios pueden aparecer como:

A.- Una delgada pared quística la cual es solo aparen-

te en la órbita, y su contenido no demuestra tejidos oculares diferenciados ya sea por clínica o patología.

B.- Quiste orbitario con microoftalmos en donde el quiste orbitario puede ser manifiesto clínicamente en un ojo microoftálmico o este seer aparente y oscurecido por el mismo quiste. Los quistes muy pequeños no suelen ser evidentes y el examen de la órbita puede tener la apariencia de una protusión azulada en el párpado inferior (for-nix).

C.- Quiste pequeño adherido al nervio óptico y cuyo hallazgo es únicamente casual en patología, fuera de eso el ojo es enteramente normal.

Histológicamente estos quistes tienen en su mayoría una apariencia normalmente uniforme, cuya capa externa suele ser la esclera y la capa interna tejido pobremente diferenciado, ocasionalmente retina es encontrada entre estas capas, los párpados y los sacos conjuntivales son normales.

La expresión fenotípica del coloboma es independiente de su etiología básica; por lo tanto las más serias malformaciones oculares no necesariamente implican una anomalía colobomatosa más seria o asociaciones sistémicas.

Tampoco se ha encontrado relaciones intrafamiliares, con la severidad de los defectos. Las anomalías son autosómicas dominantes aisladas, es decir individuos severamente afectados pueden tener hijos con daños leves y lo contrario también es cierto.

Cualquiera de estas malformaciones colobomatosas en el iris, corio-retinianas y del disco pueden ser unilaterales o bilaterales. Cuando ocurre bilateralidad, las lesiones suelen ser asimétricas y en cualquier combinación posible, por ejemplo: Quiste oculares unilaterales frecuentemente

presentan el segundo ojo totalmente normal.

Microftalmia puede o no ocurrir en asociación de malformaciones colobomatosas, pero cuando esta se encuentra presente a menudo se correlaciona con la extensión del coloboma.

Usualmente lesiones colobomatosas co-existen con retina bien diferenciada, sin embargo en ciertas lesiones colobomatosas se encuentra al examen displasia retiniana, astrocitoma retiniano, y retinoblastoma. (TABLA # 2) (12)

El pronóstico en cuanto a visión dependerá de la cantidad de malformación ocular y el grado de microftalmia. El coloboma del nervio óptico es usualmente asociado de cierto grado de pérdida visual aún cuando la mácula se encuentre respetada. (7)

Ambliopia puede ocurrir cuando la lesión colobomatosa no reduce potencialmente la visión y debe ser sospechada como en cualquier otro caso donde esté presente anisometropía, en los casos de colobomas la anisometropía es causada por la asimetría en el tamaño ocular. Otras causas de visión reducida asociadas a colobomas son: Cataratas congénitas y desprendimiento retiniano. (7)

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El coloboma del nervio óptico debe ser diferenciada del MORNING GLORY SYNDROME. Esta suele ser una malformación no genética y unilateral donde se observa un disco excavado en forma de túnel, el disco tiene cambios peripapilares pigmentarios y múltiples vasos anormales radiales, la visión es usualmente pobre y alto riesgo a neovascularización, hemorragias y desprendimientos de retina.

Los PITS del disco usualmente ocurren temporales

al mismo en ojos estructuralmente normales y agudezas visuales normales, frecuentemente se encuentran asociadas a desprendimientos de retina neurosensorial a nivel macular. En ocasiones se puede observar OPTIC PIT en asociación con colobomas del disco en el mismo ojo o en el ojo contrario del mismo paciente. Estas anomalías del disco tienen herencia autosómica dominante y han sido descritas en una familia.

TABLA No. 1

COLOBOMA ASOCIADO CON OTRAS ANOMALIAS RETINIANAS

<u>DISPLASIA</u>	<u>RETINIANA</u>	TRISOMIA 13 TRIPLOIDE SINDROME DE MECKEL SINDROME DE WARBURG
<u>ASTROCITOMA</u>	<u>RETINIANO</u>	ESCLEROSIS TUBEROSA
<u>RETINOBLASTOMA</u>		SINDROME 13q-

ETIOLOGIA

DESORDENES GENETICOS

1-COLOBOMA AISLADO ASOCIADO CON ANOMALIA EN UN SOLO GENE.

La herencia autosómica dominante del coloboma ocular, como una anomalía, aislada en ausencia de otras malformaciones sistémicas, han sido por mucho tiempo aceptada. Pedrigres publicados por SORSBY+FRANCOIS 912) y otros

autores, ilustran la expresión genética tan variable del gene autosómico dominante en relación con el coloboma ocular, que puede manifestarse como lesión colobomatosa solamente del iris hasta el anoftalmos clínico con una serie de grados intermedios entre ellas, las lesiones del nervio óptico y los colobomas corioretinianos.

Estos pedigrees no muestran correlación familiar en cuanto a severidad en los defectos. En los colobomas autosómicos dominantes y aislados no se observan malformaciones extraoculares y la inteligencia es normal.

La base molecular de la malformación es de origen desconocido y el diagnóstico pre-natal aún no es posible.

La penetrancia de este gene es reducida; es decir la proporción obligada de portadores del gene que son manifiestos es baja.

Algunos sugieren que la penetrancia es de un 20% a 30%, sin embargo no es realista tratar de calcular este porcentaje de datos obtenidos de la literatura, porque:

- 1- Existen familias donde el gene no es expresado y son portadores obligatorios. (TABLA # 3)
- 2- Ha resultado no confiable tomar datos de otros autores que no efectuaron una evaluación cuidadosa de todos los miembros de la familia afectada.
- 3- Familias que reportaban casos (posiblemente aislados) sobretodo en la literatura antigua, el coloboma se encontraba asociado a otros desórdenes genéticos y el coloboma solamente era uno de sus características.

Únicamente un estudio prospectivo familiar con un número lo suficientemente grande de portadores obligatorios podrá calcular una penetrancia determinada.

2- HERENCIA AUTOSOMICA RECESIVA

El coloboma ocular aislado heredado autosómico recesivo ha sido siempre sugerido en la literatura; así como también el coloboma aislado "esporádico" sin ninguna afeción a otros miembros de la familia.

En 1933 Bell(12) revisó la literatura del coloboma ocular; 119 casos fueron reportados. Setenta y nueve de los reportes eran familiares, de esos casos el 22% no presentaba historia familiar de colobomas. Esto sugiere nuevas mutaciones para el tipo autosómico dominante, alterado factor de penetrancia, herencia autosómica recesiva, o etiología no genética.

Al igual que en los casos reportados autosómicos dominantes, los casos recesivos señalados en los primeros reportes, no incluyen examen con el oftalmoscopio indirecto debido a que su uso se popularizó años después, por lo tanto hay casos de colobomas en la periferia del fondo que nunca fueron diagnosticados.

COLOBOMA ASOCIADOS A ENFERMEDAD MULTISISTEMICA

El coloboma ocular puede ser únicamente un rasgo de un desorden de un gene único con involucramiento sistémico, en algunos casos la retina es normal y en otros la retina es displásica. (TABLA # 4)

El síndrome de microftalmia de LENZ es ligado al sexo, recesivo en donde todo el espectro esperado del coloboma ocular puede ser observado, asociado a facies características; orejas de inserción baja, anomalías esqueléticas, hombros y caderas estrechas, bajo peso al nacer y estatura corta. También anomalías renales pueden ser observadas, el retraso mental es común.

Varios de los reportes tempranos de anoftalmia ahora son considerados representantes del síndrome de LENZ ligados al sexo.

En la hipoplasia focal dermal de GOLTS, presenta toda la gama de colobomas oculares, así como malformaciones de manos y de pies, en estos pacientes se observan cambios en la piel que incluyen cicatrices congénitas y herniaciones de tejido graso subepidérmico. También se encuentra retraso mental en forma variable, la mayoría de los individuos afectados son mujeres, lo que sugiere anomalía dominante ligado al sexo, el cual es letal en el sexo masculino.

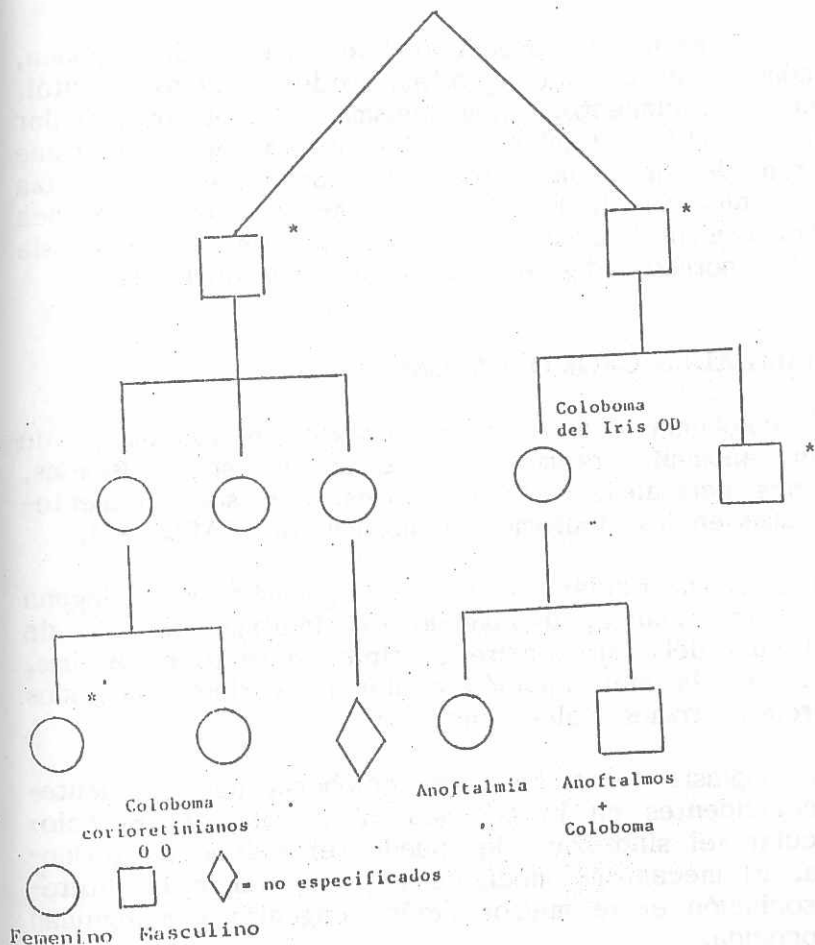
El síndrome de MECKEL es autosómico recesivo letal en el recién nacido; presenta encefalocele occipital, polidactilia post axial, riñones poliquísticos, y otras manifestaciones en las que se incluyen displasia retiniana y el coloboma ocular.

Las anomalías sistémicas y oculares del síndrome de MECKEL y trisomía 13 son bastante similares el diagnóstico definitivo lo establece el cariotipo o el hallazgo de riñones poliquísticos que es característico en el síndrome de MECKEL.

El síndrome de WARBURG incluye anomalías oculares y cerebrales, descrito en 1971 y 1978 por dicho autor, casos posteriores descritos por otros autores y estudios histopatológicos demuestran que el involucro ocular incluye leucomas corneales, displasia retiniana con o sin coloboma y desprendimiento congénito de retina sin displasia.

Las anomalías cerebrales incluyen hidrocefalia severa o microcefalia con ventrículos dilatados, ausencias de circunvoluciones cerebrales (agiria), polimicrogiria, ausencia de la estructura laminar en la corteza cerebral, y ocasionalmente encefalocele. Estos pacientes presentan profundo retraso mental.

T A B L A No. 2



Referencia (12)

Los pacientes con el síndrome de AICARDI presentan coloboma del nervio óptico asociado a defectos lacunares coroidales, anomalías vertebrales, ausencia de cuerpo calloso, espasmos infantiles y retraso mental. El síndrome de AICARDI es ligado al sexo dominante y letal para los pacientes masculinos.

Recientemente la asociación de atresia de choana, enfermedades cardíacas congénitas, sordera, retraso mental, fallo en el crecimiento, hipogonadismo con coloboma ocular ha sido reportado, también se ha determinado que tiene un patrón de herencia autosómico dominante. Se utiliza el nemotecnico CHARGE C- coloboma A- Atresia de Choana R- Retraso mental crecimiento y desarrollo G- hipoplasia genital E- anomalías del oído (Ear / sordera). (12)

ANORMALIDADES CROMOSOMICAS

El coloboma ocular puede ocurrir en asociación de cualquier anomalía cromosómica como lo son trisomias, deleciones parciales, o duplicaciones, que son frecuentemente vistas en los síndromes cromosómicos. (TABLA #5).

El coloboma ocular nunca es patognomónico de ninguna anomalía cromosómica, incluyendo el síndrome del ojo de gato, el cual debe su nombre al típico defecto en el iris, debido a que la malformación ocular es variable en todos los síndromes cromosomales conocidos.

La displasia retiniana y el coloboma son frecuentemente coincidentes en la trisomía 13 y triploide. El coloboma ocular +el síndrome 13q- puede ser indicio de retinoblastoma. El mecanismo mediante el cual ocurre la interesante asociación entre malformación congénita y malignidad no es conocida.

TABLA No. 3

COLOBOMA Y DESORDEN GENETICO SIMPLE ASOCIADO A PROBLEMAS MULTISISTEMATICOS

RETINA NORMAL

Síndrome microoftálmico de LENZ
Hipoplasia focal dermal de GOLTZ
Síndrome del nevus de células basales CHARGE

DISPLASIA RETINIANA

Síndrome de MECKEL
Síndrome de WARBURG

DEFECTOS COROIDALES

Síndrome de AIRCARDI

El cariotipo en banda obtenido de leucocitos en sangre periférica es un estudio indispensable para poder identificar el tipo de lesión cromosómica involucrada y de esa forma poder determinar factores de riesgo e incidencia.

TERATOGENESIS

La exposición a la talidomida por parte de la madre durante el primer trimestre produce focomelia en el producto, así como malformaciones colobomatosas en el ojo.

LSD produce múltiples anomalías congénitas que incluye colobomas, aunque la actividad teratogénica del LSD aún se encuentra bajo duda. (3;6)

DESORDENES MULTISISTEMICOS DE ETIOLOGIA DESCONOCIDA

El coloboma ocular puede ser parte de desórdenes multisistémicos de etiología desconocida. (TABLA # 6).

El Síndrome de RUBINSTEIN-TAYBI incluye retraso mental, dedos gruesos, pies grandes, estatura corta, facies característica, nariz particular. El coloboma ocular es ocasionalmente observado.

El nevus sebáceo linear es caracterizado por retraso mental, convulsiones, hamartomas epiteliales de cráneo, región frontal y cara que progresa a nódulos verrucoides en el adulto, tumores nevoides malignos y/o benignos. El coloboma ocular es hallazgo ocasional.

Pacientes con síndrome de GOLDENHAR o displasia oculo aurículo vertebral, pueden tener microtia nódulos preauriculares, hipoplasia mandibular, anomalías vertebrales, enfermedad congénita cardíaca y dermoides epibulbares. El coloboma ocular es ocasionalmente observado. (12)

TABLA No. 4

COLOBOMA Y ANORMALIDADES CROMOSOMICAS

FRECUENTE:

TRISOMIA 13
TRIPLOIDE
SINDROME DE OJO DE GATO
4p-

INFRECUENTE

11q-	13q-
18q-	18r
13r	TRISOMIA 18

TABLA No. 5

COLOBOMA Y DESORDENES MULTISISTEMATICOS DE ETIOLOGIA DESCONOCIDA

RUBINSTEIN-TAYBI
NEVUS SEBACEO LINEAR
GOLDENHAR

TABLA No. 6

ASOCIACION DEL COLOBOMA OCULAR CON OTROS DESORDENES

SINDROME	HERENCIA	DESCRIPCION DEL SINDROME	REFERENCIA DEL COLOBOMA ASOCIADO
LAURENCE-MOON-BIEDL	AR	Polidactilia post axial retrasosomal DISTROFIA retiniana, obesidad hipogonadismo enfermedad renal.	KLEIN Y AMMAN
STICKLER	AD	Miopia, cataratas juveniles, degeneración vitreo retiniana hipoplasia facial, paladar hendido, Pierre Robin dislasia espondilo epifiseal.	SAY ET AL
INCONGTINENCIA PIGMENTI	XLD	Ateromatosis arterio venosa de retina temporal, fibrosis pre-retiniana desprendimiento retiniano, dermatitis vesicubulosa.	MAUMMENE
ELLIS-VAN CREVALD	AR	Enanismo con condrodistrofia, displasia de las uñas de las manos polidactilia post axial, anomalías de los labios enfermedad cardiaca congénita.	McGREGOR
HALLERMAN STREIFF	GEN	Facies "cara de pájaro", cataratas microoftálmica, displasia ectodermal.	FRANCOIS
PIERRE-ROBIN	¿ ?	Micrognatis, paladar hendido, glosoposis animalia genética o no genética.	SMITH AND STOWE
CROUZON	AD AR	Cráneo sinostosis hiplasia maxilar órbitas pequeñas con proptosis.	HOWELL BALLANTYNE
KARTAGENER	AD	Cilia inmovil, situs inversus, bronquiectasia, sinusitis.	SEGAL
ESCLEROSIS TUBEROSA	AD	Astrocitoma retinal, hamartomas cerebrales, avgiolipomas renales, lesiones en piel, retraso mental, convulsiones.	LAHGOS-GOMEZ-NEVIN-PEARCE
KLINFELTER	47XXY	Idem.	HASHMI-KARSEMAS

28

TABLA No. 7

CASOS REPORTADOS DE COLOBOMA SIN PODER ESTABLECER LA ANOMALIA GENETICA

AUTOR	HALLAZGOS	HERENCIA
HUNTER	Polidactilia post axial, retraso mental fibrosis hepática, riñón poliquístico.	¿? AR
AMMANN	Aracnodactilia	¿? AD
BARD	Aracnodactilia congénita constructural	¿? AD
WAARDENBURG	Dedos cortos, sindactiliacutánea, cuatro dedos en ambos pies, retraso mental.	¿? AR
ABRUZZO ERICKSON	Paladar hendido, hipospadia, sorderasensorial, retraso mental, estatura normal.	¿? AD
HUSSELS	Labio y paladar hendido, sordera sensoneural, retraso mental.	¿? AD
ZUPPINGER FRANCOIS	Labio leporino, disfunción pituitaria, inteligencia normal, agenesia del cuerpo calloso, anomalías faciales.	¿?
TEMTAMY AND McKUSICK	Campodactilia, enanismo, hipogonadismo, ptosis, pectun excavatum.	¿? AD
COHEN	Retraso mental, hipotonía, obesidad, facies familiar, incisivos centrales del maxilar prominentes, anomalías en dedos.	¿? AR

29

ANOMALIAS EN EL METABOLISMO DE LA MELANINA

La palabra melanina deriva del griego MELAS que significa negro. La melanina es un polímero protéico formado a partir de la oxidación de TIROSINA por la tirosinasa a hidroxifenilalanina (dopa), esto ocurre dentro de los melanocitos, estas células dentríticas epidermales tienen su origen en la cresta neural.

La estructura molecular de la melanina se desconoce, debido a que es un compuesto totalmente insoluble y hasta el momento no ha sido posible degradarla para estudiar sus fragmentos.

La melanina es el principal pigmento responsable del color en la piel humana, pelo y el sistema ocular.

La melanina actúa como filtro protector de los rayos ultravioleta, de esa forma provee protección contra las quemaduras agudas de sol, daño actínico crónico y cáncer de piel. El color de la piel es determinado por la cantidad de melanina existente dentro del keratinocito, las cuales son células especializadas como receptores de los melanosomas. (4)

BIOSINTESIS DE LA MELANINA

El sistema melanocítico se encuentra compuesto de melanocitos, estos se encuentran en la interfase dermoepitelial, el bulbo del folículo piloso, tracto uveal, epitelio retiniano pigmentario, el oído interno, y las leptomeninges, funcionalmente se encuentran ligados a los queratinocitos, cada melanocito, se encuentra correspondientemente ligado a 36 queratinocitos.

Esta unidad funcional permite transferir organelos especia-

lizados en contener tirosinasa, melanina o melanosomas.

La tirosinasa es únicamente una enzima mediante la cual se llega a la producción de melanina, catalizando la oxidación de monohidroxi y o-dihidroxifenoles a ortoquinones, es decir que el ser humano cataliza de tirosina a dopa, para esto es necesario la presencia del ZINC. (4)

ALBINISMO OCULOCUTANEO

El albinismo se encuentra ampliamente definido como cualquier hipopigmentación congénita.

En el pasado el albinismo oculocutáneo se denominaba albinismo completo o total, debido a que tanto la piel como el pelo y los ojos se encontraban anormalmente hipopigmentados. Pacientes en los cuales se encontraba marcada hipopigmentación fueron identificados como albinos perfectos. Pacientes que clínicamente presentaban apreciable cantidad de pigmento se denominaban imperfectos o albinos parciales. En retrospectiva, los llamados albinos parciales probablemente eran lo que actualmente se denominan como albinos oculares. En la actualidad se establecen cuatro subtipos de albinismo oculocutáneo (OCA). Estos son heredados en forma autosómico recesivo. TABLA # 9. Cada subtipo ocurre con una frecuencia menor de 1:10,000, con excepción de ciertos casos raciales aislados.

Clínicamente, la severidad de la dilución pigmentaria en OCA es dependiente del subtipo de albinismo oculocutáneo, pigmentación constitutiva (racial), y la edad. Por ejemplo, un adulto negro tirosinasa positivo, es más pigmentado que un infante blanco tirosinasa negativo. Por lo tanto el color del pelo en OCA varía desde el blanco hasta el negro amarillo, y el color del iris desde el azul claro, hasta el café avellano. La piel puede no tener pigmento o tener algo en forma de nevus o pecas.

TABLA No. 8

TIPOS DE ALBINISMO CON INVOLUCRO OCULAR

- Albinismo oculo-cutáneo

- i- Tirosinasa-positivo (A-R)
- ii- Tirosinasa-negativo (A-R)
- iii- Mutante amarillo (A-R)
- iv- Sme. Hermansky-Pudlak (A-R)
- v- Albinismo-oligofrenia-microftalmia (A-R)

- Albinismo Ocular

- i) Neltleship-Falls ligado al sexo
- ii) A-R (Witkop)
- iii) Sme. Chediak-Higashi (A-R)
- iv) A.D. con sordera- (Lewis)

- Albinoidismo

- i) Donaldson-Fitzpatrick A.D. (O.C)
- ii) Oculo-cutáneo puntata (Bergsma-Kaiser-Kupfer) A.D.
- iii) Sme. de Apert A.D.
- iv) Sme. de Waardenburg-like A.D.

Las consecuencias de la dilución pigmentaria cutánea es amplia. En primer lugar psicológicamente representa un problema, debido a la apareciencia poco usual, y segundo la predisposición de estos pacientes a padecer de lesiones cutáneas actínicas inducidas por el sol, con degeneración maligna. Por lo tanto a estos pacientes se les debe recomendar ocupaciones en ambientes cerrados, bloqueadores de sol en forma de cremas y evaluaciones periódicas en busca de neoplasias cutáneas en áreas expuestas al sol como lo son los párpados. (5)

Las consecuencias pigmentarias de la dilución a nivel ocular son idénticas en los cuatro subtipos. Los albinos presentan nistagmus de tectables desde los primeros meses de vida. Presentan visión subnormal 20/80 a 20/400, fotofobia, alto índice de estrabismo, astigmatismo, miopía o hipermetropía en forma significativa. Los test de colores suelen ser normales, sin embargo algunos autores usando anomaloscopios han determinado reducida sensibilidad al rojo. El electroretinograma detecta una onda A supernormal. (8)

Al examen físico, se observa un reflejo naranja aún en una pupila no dilatada, usando transiluminación el iris y el globo entero transilumina en forma difusa. El examen del fondo de ojo demuestra en forma evidente los vasos coroides, algún pigmento puede ser encontrado en el área macular, esto hace obscurecer los vasos coroidales en esta región.

Es la regla que hipoplasia macular predomine; cuatro son los hallazgos predominantes:

- 1- Ausencia del reflejo foveal
- 2- Ausencia de pigmento en la mácula lutea
- 3- Ausencia de hiperpigmentación normal para macular
- 4- Ausencia de vasculatura retinal alrededor de la mácula.

En combinación estos factores sugieren hipoplasia macular aunque pacientes normales pueden presentar dichos hallazgos.

Los portadores obligatorios de OCA son normales. Algunos portadores blancos tirosinasa negativo presentan transluminación del iris en patrón punteado.

Descendencia de parientes albinos de los diferentes subtipos (tirosinasa positivo y tirosinasa negativo) tienen descendencia pigmentada. Estos dos subtipos no son alelicos, sino presentan genes anormales en diferente loci.

PATOFISIOLOGIA DE LA DILUCION PIGMENTARIA.

El proceso de melanogenesis es idéntico en los melanocitos de la piel, y uvea así como el epitelio pigmentario, sin embargo el tiempo en producción y la forma del melanosoma son diferentes. En la piel y el pelo los melanocitos producen melanosomas para la exportación a las células adyacentes, los melanocitos de la uvea y el epitelio pigmentario no liberan sus melanosomas. La actividad de la melanogenesis en la piel es de larga duración pero transitoria en el epitelio pigmentario ocular. La melanogenesis del epitelio pigmentario de la retina comienza a la cuarta semana de gestación y se completa hasta después del nacimiento. Los melanocitos uveales aparecen más tarde (20 semanas) y continúan produciendo pigmento durante varios años, debido a esto es que se oscurece el estroma del iris en los niños. Las células pigmentarias epiteliales son poco reactivas y no se observa que reasuman melanogenesis. Sin embargo estímulos fuertes como crioterapia, diatermia, fotocoagulación causan hiperpigmentación del epitelio pigmentario de la retina, pero al examen oftalmológico estos cambios representan más que melanogenesis acumulos de pigmento. Los melanosomas de piel, pelo y uvea son de forma elipsoide los melanosomas del epitelio

pigmentario son redondos (iris) en el epitelio pigmentario de la retina predominan las formas elípticas. En promedio los melanosomas del epitelio pigmentario son más grandes que los melanosomas melanocíticos.

Se cree que el pigmento en el epitelio pigmentarios es relativamente constante, y talvez independiente de la pigmentación constitutiva, pero en menor grado que la pigmentación uveal.

Ultraestructuralmente los melanosomas son normales en los cuatro subtipos de OCA, pero estos son incompletamente melanizados, por lo tanto la dilución de pigmento en los cuatro tipos de OCA es debido a inadecuadas cantidades de melanina con melanosomas aparentemente normales. No existe droga que pueda ser utilizada como terapia para reducir la melanogenesis.

SUBTIPOS DE OCA

TIROSINASA POSITIVO.

Clínicamente este tipo de OCA es diferenciada del tirosinasa negativo, por la presencia de cierto pigmento en la piel, pelo y ojo de los pacientes mayores. Microscopia electrónica revela melanosomas ligeramente melanizados. Infantes tirosinasa positivos clínicamente son indistinguibles de los infantes tirosinasa negativos. Mediante la incubación in-vitro de los folículos pilosos en 1- tirosinasa o 1- dopa se logra diferenciar estas dos formas de OCA. En el tirosinasa positivo, el folículo piloso se oscurece apreciablemente debido a la presencia de tirosinasa, la microscopia electrónica revela melanización de los melanosomas. Esta observación sugiere que el defecto en los OCA tirosinasa positivos puede ser debido a un bloqueo en el transporte dentro del melanocito o el melanosoma, sin embargo aún no existen estudios que comprueben esta

teoría.

King y Witkop han introducido un microensayo cuantitativo para medir la actividad de tirosinasa en los folículos pilosos. Utilizando este sistema ellos descubrieron cantidades de tirosinasa positivos OCA, de tal manera que existen dos subtipos de tirosinasa positivos OCA.

Tirosinasa positivo OCA I- albinos oculocutáneos muestran incremento en la actividad de tirosinasa comparados con sujetos normales. El tipo II- presenta niveles normales de actividad de tirosinasa. Desafortunadamente este método no es útil en identificar los portadores de tirosinasa positivo OCA.

TIROSINASA NEGATIVO

Estos pacientes no presentan pigmentación en forma clínica o por patología. La microscopía electrónica de piel y pelo revela que los melanosomas no presentan melanización. In vitro el folículo piloso incubado en L-tirosina no produce melanina. La microtécnica de King no revela en absoluto actividad de tirosinasa.

Los portadores de este tipo de OCA pueden ser identificados mediante este método, debidos que poseen menos de la mitad de la actividad de tirosinasa en sus folículos pilosos. La causa de este tipo de OCA es la ausencia en la actividad de la enzima tirosinasa.

MUTANTE AMARILLO

Clínicamente esta forma de OCA está caracterizada por pelo amarillo o rojizo en las mayores. Dentro de la variedad de diferentes subtipos de albinismo, el mutante amarillo es la forma más difícil de diagnosticar. Por ejem-

plo infantes blancos clínicamente son indistinguibles de los pacientes albinos oculocutáneo tirosinasa negativos. En contraste los negros, especialmente adultos, mutante amarillos tienen una piel crema oscuro y pelo rojo claro y pueden caer dentro del patrón normal de los ancestros negros americanos mezclados. Por lo tanto estos casos pueden ser confundidos con albinismo ocular.

Los estudios de laboratorio son necesarios para establecer el diagnóstico de los mutantes amarillos. En contraste, los resultados de microscopía electrónica de pelo y piel en el albinismo ocular, el mutante amarillo revelan melanización incompleta de los melanosomas, asimismo el test de cultivo del folículo piloso es negativo o levemente positivo. Al agregarle I-cisteína al medio de incubación hay incremento en la pigmentación. La causa del bloqueo de la melanogénesis es desconocido.

SINDROME DE HERMANSKY-PUDLAK (ALBINISMO-DIATE-SIS HEMORRAGICA)

Clínicamente esta forma de OCA muestra rango de dilución pigmentaria dependiente de la edad y factores raciales. Por un lado estos pacientes pueden ser extremadamente hipoigmentados y simular tirosinasa negativos. Por otro lado estos pacientes pueden estar moderadamente pigmentados y confundirse con albinos oculares autosómicos recesivo. La microscopía electrónica revela melanosomas irregularmente melanizados en los melancitos de piel y folículo piloso. El test de incubación de folículo piloso es positivo. La causa de hipomelanización es desconocida.

Aún cuando el test de incubación del folículo piloso es positivo, clínicamente estos casos son indistinguibles del albinismo ocular y OCA tirosinasa positivo, lo mismo ocurre a nivel de histopatología. Clínicamente estos pacientes tienen historia de moretones ante traumas menores

epistaxis, o hemoptisis. Hemorragias severas pueden ocurrir después de extracciones dentales, y estos infantes al nacer tienen serios problemas hemorrágicos que comprometen su vida seriamente, algunos de estos pacientes también presentan disnea y a los Rx se observa infiltrados intersticiales.

Los estudios de laboratorios en este síndrome revelan dos fenómenos: Defecto hemorrágico debido a la mala función plaquetaria, el test más confiable es el tiempo de sangría, los demás test pueden salir normales. Las plaquetas revelan agregación deficiente ante la presencia del colágena. La microscopía electrónica revela disminución de los granulos densos que son organelos que contienen adenina, calcio y nucleotidos de adenina. Estos pacientes deben evitar ingerir indometacina y aspirina.

También se ha identificado un material catecolamínico en orina, médula, leucocitos periféricos y las células reticuloendoteliales, este material también se demuestra en el intersticio a los Rx de tórax.

La etiología de la triada I-bloqueo de pigmento, deficiencia de los cuerpos denso intraplaquetarios y la acumulación del material catecolamínico es de origen desconocido.

Debido a la variable apariencia clínica en los pacientes con síndrome de HERMASKEY-PUDLAK todos los albinos oculocutáneos y los albinos oculares deben ser interrogados por diátesis hemorrágicas y referirlos al hematólogo.

ALBINISMO OCULAR

El albinismo ocular es ligado al sexo o autosómico recesivo.

El albinismo ligado al sexo tiene una frecuencia de 1:50,000. En estas formas de albinismo la dilución pigmentaria cutánea es mucho menos notoria que la ocular. La pigmentación de la piel típicamente cae dentro de los rangos normales. La incubación del folículo piloso es tirosinasa positivo.

Los hallazgos oculares de estas formas de albinismo son idénticos al OCA ocular. Sin embargo la diferencia más importante es la siguiente: En el albinismo ocular la dilución pigmentaria es sutil y dependiente de la pigmentación constitutiva, edad del paciente y la presencia o ausencia de miopía axial.

En pacientes blancos el color del iris puede ser café pero transilumina por la dilución pigmentaria del epitelio pigmentarios del iris, en pacientes negros esta transiluminación puede no ocurrir y el examen del fondo de ojo muestra pigmento. Aún en casos muy pigmentados existe hipoplasia macular el reconocer este hallazgo es de importancia porque alerta a un posible albinismo. En los infantes es más sencillo el diagnóstico porque poseen menos pigmento, la miopía axial contribuye a la dispersión de pigmento por el estiramiento de los tejidos. Como ocurre en los albinos oculocutáneos la agudeza visual de los albinos oculares se correlaciona con la cantidad de pigmentación ocular, los albinos negros oculares tienen tan buenas agudezas visuales como 20/25 los blancos no pueden aspirar más de 20/50. La agudeza visual no cambia significativamente con la edad. Estos pacientes también presentan ERG anormal.

Los portadores autosómicos recesivos, no muestran anomalías oculares del albinismo ocular NETTLESHIP FALL ligado al sexo presentan hallazgos característicos. Las portadoras femeninas blancas a menudo presentan translucencia del iris, las negras nunca.

LEWIS ha descrito un nuevo síndrome de albinismo ocular, estos pacientes presentan sordera neurosensorial. Las pecas de la piel revelan macromelanosomas. Esta condición puede ser diferente del albinismo.

PATOFISIOLOGIA DE LA DILUCION PIGMENTARIA

En contraste con el OCA en donde la dilución pigmentaria es debido a una inadecuada melanización del melanosoma, en el albinismo ocular, parece ser que se debe a mala síntesis en el melanosoma con resultado de menor cantidad de melanosomas. Los pocos melanosomas producidos pueden estar plenamente melanizados. Debido a esto los problemas oculares son más relevantes, pues la melanogénesis ocurre por un período más limitado de tiempo, no sería de sorprender que los actuales albinismos oculares no sean más que anomalías oculocutáneas, debido a que la melanogénesis de la piel, uvea, pelo y epitelio pigmentario comparten los mismos sistemas enzimáticos.

NETTLESHIP-FALL LIGADO AL SEXO

Clínicamente estos pacientes deben ser distinguidos de otras formas de albinismo ocular por la presencia de placas cutáneas hipopigmentadas congénitas lo mismo ocurre en la mácula, esto es más evidente en los negros.

La patogénesis de estas placas es desconocida. La histopatología de estas lesiones solo demuestran la presencia de melanosomas anormalmente grandes, el número de los melanosomas está reducido, ultraestructuralmente los melanosomas son normales debido a la presencia de gránulos anormalmente redondos, grandes y plenamente melanizados.

La dilución pigmentaria en estos pacientes es debido al reducido número de melanosomas. La causa de los macro-

melanosomas es probablemente compensatoria y se encuentran en el epitelio pigmentario desde las 22 semanas. Estas macromoléculas son dopa-oxidasa y tirosinasa positivos, no ha probado que la melanina sea normal. Se debe utilizar microscopía electrónica para el diagnóstico pues el microscopio de luz confunde las macromelanosomas con macrófagos y queratinocitos.

El locus genético está ligado al locus genético del grupo sanguíneo XgA y a otras anomalías ligadas al sexo como protanopsia, deuteranopsia, y acromatopsia incompleta.

AUTOSOMICO RECESIVO

Existen nuevas formas de albinismo ocular; infantes blancos con albinismo ocular autosómico recesivo AROA puede ser confundido con albinismo oculocutáneo, estos cuando son mayores son mucho más pigmentados que los OCA. Por ejemplo adultos blancos con AROA tienen pelo café y el iris transilumina. En el pasado estos pacientes eran mal clasificados como Albinos oculocutáneos o ligados al sexo los especímenes de piel y folículos pilosos presentan melanosomas plenamente melanizados. La mujer con AROA es más severamente afectados que el hombre, las biopsias no demuestran melanosomas gigantes. Se cree que el problema en los AROA se encuentra en el reducido número de melanosomas.

SINDROME DE CHEDIAC-HIGASHI

Clínicamente los pacientes CHS presentan dilución pigmentaria oculo-cutánea, susceptibles a infecciones y predisposición a padecer de linfoma. Clínicamente son similares al albinismo oculo-cutánea. Presentan coloración azul-blanco en el cuero cabelludo, lesiones grises en piel.

Histopatológicamente el número de melanosomas en el epitelio pigmentario se encuentra reducido, los melanosomas son anormalmente grandes de forma elipsoidal. Inclusiones gigantes se encuentran presentes en todas las células productoras de gránulos, como la mucosa gástrica, pancreas, tiroides, etc. Estos gránulos gigantes se asocian a una inefectiva actividad quimiotática y bactericida en los macrófagos lo que predispone a infecciones.

CHS representa anormalidad generalizada de las membranas de los organelos lo que produce reducido número de organelos maduros como lo son los melanosomas.

FISIOPATOLOGIA DEL DEFICIT VISUAL EN LOS ALBINOS

La dilución pigmentaria en el ojo parece contribuir en forma mínima en el déficit visual en los albinos. Por ejemplo en el albinoidismo oculocutáneo A.D. presenta visión normal. El daño retiniano producido por exceso de luz no juega un papel importante en el déficit visual, según los estudios en animales de laboratorio, siempre y cuando la luz no se acompañe de daño térmico. No hay datos que demuestren que con la edad se deteriore la visión.

El nistagmus congénito casi invariablemente se encuentra presente en algunas formas de albinismo y es causa de mala visión, ostenta las mismas bases que el nistagmus congénito tipo motor primario. En estos casos el paciente ladea la cabeza buscando el punto nulo, los pacientes albinos no realizan este fenómeno. La causa probable del nistagmus en los albinos es la hipoplasia macular pues esta tiende a ser bilateral.

La hipoplasia macular ha sido estudiada histológicamente; no se encuentra pigmento en la mácula lutea, no se encuentra depresión macular sin embargo las capas reti-

nianas se encuentran presentes. La visión central se encuentra reducida por la obstrucción y difracción de los rayos incidentes, la presencia de bastones foveales y conos extrafoveales. La anormalidad macular en el albinismo representa un desarrollo incompleto del área foveal debido a que el epitelio pigmentario de la retina es necesario para la diferenciación completa de todas las capas retinianas foveales.

Estudios con electrooculogramas demuestran anomalías que sugieren anomalías de decusación a nivel quiasmático así como en el cuerpo geniculado lateral.

ALBINOIDISMO

Esta forma de albinismo es diferente del albinismo oculocutáneo y el ocular. La pigmentación cutánea cae en rangos normales, pero comparados con sus parientes estos pacientes son más claros.

La prueba de incubación del folículo piloso es positiva para actividad de tirosinasa, la agudeza visual es buena y no presentan nistagmus. Tienen transiluminación del iris y el fondo presenta dispersión pigmentaria. El albinoidismo se hereda en forma aislada o autosómico dominante.

ALBINISMO OCULOCUTANEO AUTOSOMICO DOMINANTE

(DONALDSON-FITZPATRICK)

Presentan transiluminación difusa del iris, hipopigmentación del fondo. Los espécimes de piel y folículos pilosos son normales. Los melanosomas son plenamente melanizados.

ALBINISMO OCULOCUTANEO PUNTATA (BERGMA-KAISER-KUPFER)

Estos pacientes presentan transiluminación del iris en forma puntata, defectos en ventana del epitelio pigmentario de la retina, no hay estudios histológicos ni ultraestructurales de piel ni de folículos pilosos.

SINDROME DE APERT

Heredado autosómico dominante y esporádicamente, presentan transiluminación del iris y fondo hipopigmentado. La etiología es desconocida y no hay estudios de ultraestructura ni histopatología.

SINDROME DE WAARDENBURG-LIKE

Estos pacientes muestran en forma variable sordera neurosensorial congénita, base de la nariz ancha, tez clara, poliosis temprana, heterocromía segmentaria del iris y del fondo. Se diferencia del síndrome de WAARDENBURG en: 1- Hipermetropía con esotropía y ambliopía. 2- Transiluminación del iris hipoplasia severa del fondo con área macular anormal. La etiología de la dispersión pigmentaria es desconocida. (5)

VI. HIPOTESIS

Debido a que se realizó una investigación clínica en el presente trabajo, se planteó

A.- HIPOTESIS NULA (ho):

- 1.- Colobomas y Síndromes de dispersión pigmentarias pueden coincidir en varios miembros de un mismo grupo familiar y dar origen a una nueva entidad clínica.

B.- HIPOTESIS ALTERNA:

- 1.- Colobomas y Síndromes de dispersión pigmentarias no pueden coincidir en varios miembros de un mismo grupo familiar y no dar origen a una nueva entidad clínica.

VII. MATERIALES Y METODOS

A.- RECURSOS:

1) MATERIALES FISICOS:

- Departamento de Oftalmología del Hospital Roosevelt.
- Cartilla de Snellen para toma de agudezas visuales.
- Foropter marca "American Optical"
- Oftalmoscopio directo de Halogeno marca "Welch allyn" modelo 11600.
- Lámpara de hendidura marca "Haig Streigt" modelo 600.
- Oftalmoscopio indirecto marca "Mira" tipo Schepens.
- Gonioscopio de tres espejos tipo Goldmann.
- Tonometro de aplanación tipo Goldmann marca "Haig Streigt"
- Pantalla tangente para campo visual

2) HUMANOS:

Personal Médico y de enfermería de los Departamentos de Oftalmología y de Pediatría del Hospital Roosevelt.

B.- METODOLOGIA:

El sujeto de estudio fueron: los miembros de la familia del paciente B.M.F.S. de 16 años de edad, masculino.

La familia es integrada por 5 hermanos del paciente que son:

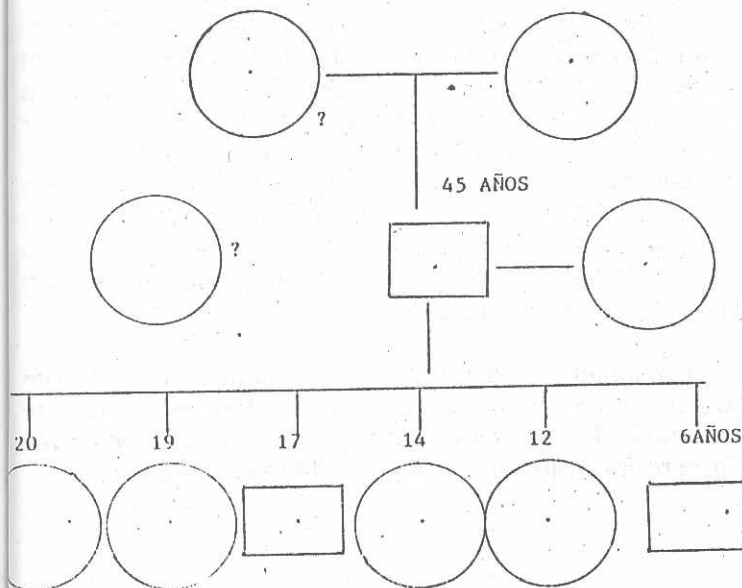
- Femenino de 20 años de edad, sin signos clínicos.
- Femenino de 19 años de edad, sin signos clínicos.
- Femenino de 14 años de edad, sin signos clínicos.

- Femenino de 12 años de edad, si afectado fenotípicamente.
- Masculino de 6 años de edad, si afectado fenotípicamente.

La Madre falleció en 1981 y el Padre alcohólico no vive con la familia. En ambos casos no se realizó investigación clínica.

Se estudió a los miembros de la familia según Tabla # 9.

TABLA No. 9



LOS CASOS CON ? NO FUERON EVALUADOS CLINICAMENTE (Solo por historia)
 LAS LINEAS OBLICUAS REPRESENTAN LOS CASOS AFECTADOS.
 LOS CIRCULOS REPRESENTAN PACIENTES FEMENINOS
 LOS CUADRADOS REPRESENTAN PACIENTES MASCULINOS

Se investigó a los miembros de la familia F.S. en base a la ficha clínica standar del Dipartamento de Oftalmología del Hospital Roosevelt (Ver anexo # 1) la cual someramente contiene los siguientes aspectos de la evaluación: Historia clínica y antecedentes. Evaluación subjetiva de la agudeza visual con su mejor corrección. Campos visuales mediante pantalla tangente. Evaluación del Globo-Ocular en forma objetiva, mediante motilidad ocular, examen de anexos oculares. Evaluación del globo mediante lámpara de hendidura, particularmente tratando de determinar la presencia de cambios en el iris. Toma de la presión ocular mediante tonometro. Gonioscopia con lente de contacto de tres espejos. Evaluación con oftalmoscopio directo, con y sin midriasis con énfasis en pequeños colobomas del nervio óptico (Pits) y oftalmoscopia indirecta bajo medriasis con énfasis en la periferia de la retina.

Complementariamente efectuamos exámenes de laboratorio: Hematocrito. Recuento de Glóbulos blancos y su diferencial. Velocidad de sedimentación. Glucosa, Cretatinina. Bilirrubina. Electrocardiograma y RX de Tórax. (16848).

VIII. PRESENTACION DE LOS RESULTADOS

Los resultados que se exponen a continuación son el resumen de los hallazgos de la evaluación clínica, efectuados a nuestros pacientes. Se expresan en forma de tablas

TABLA 10: DISTRIBUCION SEGUN SEXO:

SEXO	CASOS	%
MASCULINO	2	33.33%
FEMENINO	<u>4</u>	66.66%
Total		<u>100.00%</u>

Del total de seis miembros estudiados de la familia. Dos eran del sexo masculino 33.33%; 4 eran del sexo femenino 66.66%.

TABLA 11: DISTRIBUCION SEGUN EDAD:

AÑOS	CASOS
21 ó MAS	0
16 - 20	3
11 - 15	2
6 - 10	1
0 - 5	0
Total	<u>5</u>

La totalidad de los casos estudiados fueron menores de 21 años y mayores de 5 años.

TABLA 12: AGUDEZA VISUAL

VISION	CASOS
20/30 o Mejor	6
20/30- o Menor	<u>0</u>
Total	6

Todos los casos estudiados presentaban buena agudeza visual.

TABLA 13: ANISOCORIA

SEXO	CASOS	%
MASCULINOS	1	16.66
FEMENINOS	<u>1</u>	<u>16.66</u>
Total	2	33.32

De los seis miembros estudiados, dos presentaban anisocoria lo que representa el 33.32%.

TABLA 14: COLOBOMA COMPLETO DEL IRIS

SEXO	CASOS	%
MASCULINOS	1	16.66
FEMENINOS	<u>1</u>	<u>16.66</u>
Total	2	33.32

De los casos estudiados dos sujetos presentaron Colobomas completos 33.32%.

TABLA 15: COLOBOMAS DEL IRIS

TIPO DE COLOBOMA	CASOS	%
COLOBOMAS TIPICOS	0	0
COLOBOMAS ATIPICOS	<u>2</u>	<u>100</u>
Total	2	100

De los sujetos estudiados, dos presentaban Colobomas completos del iris y ambos eran atípicos 100%.

TABALA 16: COLOBOMAS DEL IRIS

TIPO DE COLOBOMA	OJOS	%
COMPLETO	4	33.33
INCOMPLETO	<u>1</u>	<u>8.33</u>
Total	5	41.66

De los 12 ojos estudiados, cuatro presentaban colobomas completos del iris (33.33%) y solamente uno (8.33%) incompleto.

TABLA 17: COLOR DEL IRIS

COLOR	CASOS	%
CLARO	3	50
OBSCURO	<u>3</u>	<u>50</u>
Total	6	100

De los sujetos estudiados, la mitad era de iris color claro.

TABLA 18: RELACION ENTRE COLOBOMA E IRIS CLARO

LADO	CASOS DE COLOBOMAS	%	IRIS CLARO	%
DERECHO	2	16.66	3	25
IZQUIERDO	<u>3</u>	<u>25</u>	<u>3</u>	<u>25</u>
Total	5	41.66	6	50

De los seis sujetos investigados (doce ojos). El ojo derecho era afectado por coloboma en un 16.66% y por iris claro en un 25%. El ojo izquierdo era afectado por coloboma en 25% y por iris claro en 25%.

TABLA 19: ASOCIACION ENTRE COLOBOMAS E IRIS CLARO

TIPO DE LESION	OJOS AFECTADOS	%
COLOBOMA	5	41.66
IRIS CLARO	<u>6</u>	<u>50</u>
Total	11	91.66

De los seis sujetos estudiados, 5 ojos (41.66%) presentaban colobomas, 6 ojos (50%) presento iris claro. Cuando existe iris claro el coloboma se presentó en 01.66%.

TABLA 20: COLOBOMAS

COLOBOMA	CASOS	%
PRESENTE	5	41.66
AUSENTE	<u>7</u>	<u>58.33</u>
Total	12	100

De los seis sujetos estudiados. El 41.66% de los ojos presentó colobomas.

TABLA 21: SIGNOS ALBINOTICOS ENCONTRADOS

CARACTERISTICA	CASOS	%
POLIOSIS	3	50%
IRIS CLARO	3	50%
FONDO ALBINOTICO	3	50%

De los seis sujetos estudiados, la mitad presentó signos de dispersión pigmentaria.

IX. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

El presente estudio de investigación no es sujeto a análisis estadístico, debido a que el nuevo síndrome descrito solo es posible compararlo con referencias bibliográficas afines. Por otro lado considerando que la anomalía congénita ocular denominada Coloboma atípico del iris puede llegar a tener una incidencia de hasta 1: 65,000 casos (1), y los síndromes de dispersión pigmentaria en promedio se presentan 1: 10,000 casos (5).

Las posibilidades de encontrar ambos síndromes en un solo individuo es de 1: 650,000.000, lo cual justifica los pocos casos encontrados.

Basados en lo enunciado anteriormente en los números V. y VIII encontramos:

Coloboma y Albinismo pueden coincidir en un grupo familiar y afectar a varios de sus miembros al mismo tiempo.

Los Colobomas pueden coincidir con retinas bien diferenciadas, como ocurrió en la totalidad de los casos investigados en el presente trabajo, sobre todo porque los Colobomas afectaban predominantemente porciones muy anteriores del ojo. También pueden asociarse a displasias retinianas, astrocitomas retinianos o retinoblastoma (12). Tabla No. 1.

Los Colobomas pueden estar asociados a retinas totalmente normales, como es el caso de nuestros pacientes investigados, y sin embargo asociarse a problemas multisistémicos (12). Ninguno de nuestros pacientes investigados presentó anomalías multisistémicas, como los ejemplos descritos en la Tabla No.3, ni tampoco displasias retinianas o defectos coroidales.

El Coloboma ocular puede coincidir con anormalidades cromosómicas, como frecuentemente ocurre con:

TRISOMIA 13

4p-

MENOS FRECUENTEMENTE:

11q-

18q-

13r

13q-

18r

TRISOMIA 18

A ninguno de nuestros pacientes se le efectuó estudios cromosomales ni genéticos, lo cual podría ser objeto de investigaciones futuras.

Existen asociaciones entre Colobomas y desórdenes multisistémicos (Tabla No. 7,6,8), cuya etiología es desconocida (3,6,12). No hay descritos en la literatura consultada por nosotros, asociación entre Colobomas y Síndromes de dispersión pigmentaria. (Tabla 9) (4).

X. CONCLUSIONES

LA ASOCIACION ENTRE COLOBOMA Y SINDROMES DE DISPERSION PIGMENTARIA NO SE ENCUENTRA REPORTADA EN LA LITERATURA CONSULTADA Y ESPECIALIZADA EN EL TEMA. POR LO TANTO PUEDE CORRESPONDER A LA DESCRIPCION DE UN SINDROME NUEVO.

XI. RECOMENDACIONES

1.- Publicar el presente trabajo de investigación para informar y estimular a otros centros científicos donde poseen la tecnología y los recursos necesarios para profundizar aún más sobre estos síndromes.

2.- Investigar al padre de los pacientes de nuestro estudio, pues al parecer es el portador del síndrome y lo transmite en forma autosómica dominante.

3.- Efectuar análisis cromosómico y genético en nuestros pacientes investigados.

4.- Efectuar estudios de tirosinasa en los folículos pilosos de los pacientes afectados y a sus parientes más cercanos.

5.- Se recomienda efectuar estudios de microscopía electrónica en muestras de piel y pelo.

XI. RESUMEN

XII. RESUMEN

Se realizó un estudio tipo descriptivo investigando a la familia de un paciente que consultó al Departamento de Oftalmología del Hospital Roosevelt en el año de 1,986.

A la mitad de los miembros de la familia se le detectó anomalías congénitas importantes. Dichas anomalías no se encuentran descritas en la literatura especializada en el tema. Lo que nos estimuló a realizar una extensa investigación bibliográfica y clínica, concluyendo que se trata de un nuevo Síndrome Oftalmológico.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Apple David, Rabb Maurice, Walsh Patricia congenital anomalies of the optic disc surv ophtalmol 3-41 Vol. 27 No. 1, 1982.
- 2.- Bell j: treasury of human inheritance. 2; 472-477, 1933.
- 3.- Cullen jo: ocular defects in thalidomide babis, Br J ophtalmol 48; 151-153, 1964.
- 4.- Fitzpatrickb; Biology of the melanin pigmentary system-Dermatology in general medicine 2 ed. New York Made Graw Hill, 1979.
- 5.- Francis le O'Donnell Jr. W. richard Green the eye in albinismy. Vol. 4, Cap. 38 ppl-22 un clinical ophtalmology Duane-Jaeger-Harper-Row, 1986.
- 6.- Gilkies Mj. Strode; ocular anomalies in association with developmental limb anormalities of Drug origin. Lancet I: 1020-1027, 1863.
- 7.- Jesberg Do, Schepens Cl: Retinal Dataachment associated with coloboma of the choroid. Arch ophtalmol 65: 163-173,1961.
- 8.- Krill Ae. lee Gb. the electroretinogram in albinos and carriers of the ocular albino trait Arch ophtalmol. 70-505, 1970.

- 9.- Maklem tA Jr. Battlesni Microphthalmos with cyst. Surv ophthalmol. 13; 200-206, 1969.
- 10.- Mann I: Developmental abnormalities of the eye, Philadelphia. Lippincot, 1957. Ed. 2, pp 81-103.
- 11.- 68 Mann I: the Development of the human eye. New Yok, Crune and shotton, 1928. pp. 1-29.
- 12.- Pagon Roberta A.M.D. ocular coloboma surv Ophthalmology Vol. 25-No.4 pp.223-236, 1981.

DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGIA
CONSULTA EXTERNA

HOSPITAL ROOSEVELT

FICHA OFTALMOLOGICA

REGISTRO MÉDICO No. _____

FECHA: _____

NOMBRE: _____ EDAD: _____ SEXO: _____

MOTIVO CONSULTA: _____

ANTECEDENTES PERSONALES: _____

ANTECEDENTES FAMILIARES: _____

REVISIÓN POR SISTEMAS: _____

EXAMEN

	AGUDEZA VISUAL		RÉTINOSCOPIA		LENSOMETRÍA
	SC	CC	C	S	
OD	_____	_____	_____	_____	_____
OS	_____	_____	_____	_____	_____
CERCA	_____	ADD	_____	DPL	_____
	_____		_____		DPC

_____ O D _____ O D

MOTILIDAD

PARPADOS Y PESTAÑAS

VIAS LAGRIMALES

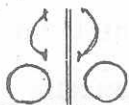
CONJUNTIVA

ESCLERA

CORNEA



CAMARA ANTERIOR



PUPILA:

IRIS:

T I O

MM

MM

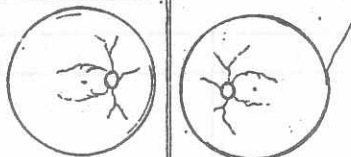
GONIOSCOPIA:

CRISTALINO:



VITREO:

OFTALMOSCOPIA:



OBSE: VACIONES:

DIAGNOSTICOS:

CONDUCTA:

Nombre del médico

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
GUATEMALA, CENTRO AMERICA

Dr. Ignacio Vindicochea Alegría
Autor

Dr. Carlos Manuel Portocarrero Herrera
Asesor

Dr. Arturo Roberto Quevedo Laberea
Revisor

Dr. Carlos Manuel Portocarrero Herrera
Coordinador Postgrado Maestría de
Oftalmología, Hospital Roosevelt,
Fase IV, Fac. CC. MM., USAC

Dr. Jorge Mario Resiles Archilas
Coordinador Programa Especialidades
Clínicas, Fase IV, Fac. CC.MM.

Dr. Raúl Alcides Castillo Rodas
Director del Centro de Investigaciones
de Las Ciencias de la Salud - CLCS -
Fac. CC.MM., USAC

Dr. Julio Rafael Cabrera Valverde
Director Fase IV, Fac. CC.MM., USAC

Dr. Marco Antonio Quesada Biza
Secretario Fac. CC.MM.

Dr. Humberto Aguilar Steiner
Decano, Fac. CC.MM., USAC



/mhp