

DEFECTOS CONGÉNITOS OCULARES: ALGUNOS ASPECTOS CLÍNICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS

E. Bermejo¹, M.L. Martínez-Frías^{1,2}

¹ ECEMC, Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), del Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

² Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid.

Summary

Title: Congenital ocular anomalies: Some clinical and epidemiological aspects

We used data from the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC), to analyse some clinical and epidemiological aspects of congenital ocular defects. During the study period (April 1976 to March 2000) and after excluding infants with Down syndrome (because all of them had epicanthal folds), a total of 1,257 had ocular defects, for a birth prevalence of 7,5 per 10,000 liveborn infants. This figure is similar to that observed by other authors. Microphthalmia is the most frequent ocular defect identified in the ECEMC data base (1,56 per 10,000). The frequency distribution of the ocular anomalies has been quite stable along time.

Regarding the distribution by clinical presentation of ocular defects, the most frequent group is that of infants with multiple congenital anomalies (51,63%), followed by those with syndromes (33,97%).

In relation to the etiological distribution of the ocular defects, we observed that these defects can be caused by environmental agents (3,74%), or genetic disorders. These last ones can be of monogenic origin (15,83%) of any type of inheritance, or caused by different types of chromosomal anomalies.

Taking into account all these observations, some guidances could be delineated with respect to infants with congenital ocular defects. A careful examination searching for other associated anomalies must be performed, particularly of the central nervous system (CNS). On the other hand, after excluding the possibility that the defects could have been caused by an environmental factor, a chromosomal study with high resolution (850 bands) techniques has to be done, as well as FISH techniques if indicated, together with a complete family history. All these data together with the early detection of the ocular and other anomalies, are important for treatment and prognosis of the affected patients and to give counselling to the family. Moreover, in infants with CNS anomalies, an ophthalmologic examination should be mandatory and vice versa.

Based in the results of our population, we consider extremely important to inform the population about the harmful effects of alcohol drinking during pregnancy, vaccinations and other preventive measures with respect to some infections during gestation.

Introducción

Los defectos congénitos de los ojos, aun cuando son de las alteraciones del desarrollo menos frecuentes, constituyen un problema sanitario y social porque, si no se presentan asociados a otros defectos congénitos graves en el recién nacido, no son letales y pueden producir una importante discapacidad en las personas afectadas. Debido a la baja frecuencia de la mayoría de los defectos oculares y a la dificultad que existe para su diagnóstico en recién nacidos, son muy escasos los trabajos publicados sobre su epidemiología y etiología [Stoll y cols., 1992; Clementi y cols., 1993; Bermejo y Martínez-Frías, 1998]. Además, no se ha generalizado la pauta de realizar un examen oftalmológico a todos los niños que presenten malformaciones congénitas.

En este trabajo, vamos a mostrar los aspectos clínicos y epidemiológicos básicos de los defectos oculares identificados al nacimiento en los datos del ECEMC.

Material y Métodos

Para el análisis, hemos utilizado los datos sobre recién nacidos vivos del ECEMC correspondientes al período comprendido entre Abril de 1976 y Marzo de 2000. Durante ese tiempo, el total de recién nacidos vivos (RNV) controlados ha sido de 1.675.242, de los cuales 29.003 (1,73%) presentaron defectos congénitos detectados durante los tres primeros días de vida. Entre los niños malformados, 3.090 (18,45 por 10.000) presentaron anomalías oculares de cualquier tipo, incluyendo las estructuras asociadas de los ojos. Excluimos los niños con síndrome de Down porque al ser un grupo tan numeroso y al tener todos ellos epicanthus, alteraban los resultados. Por tanto, la muestra de niños que estudiamos, quedó en 1.257 recién nacidos vivos con defectos oculares tanto mayores como menores (7,5 por 10.000 RNV).

Resultados

En la Tabla 1 mostramos el número de niños que presentaban alguno de los diferentes tipos de defectos oculares y su frecuencia por cada 100.000 recién nacidos vivos. Los defectos los hemos clasificado en una serie de grupos establecidos con criterios anatómicos sencillos. Es de destacar que, de entre todos los tipos de anomalías de los ojos, la microftalmía es la más frecuentemente identificada al nacimiento (1,56 por 10.000 RNV). No obstante, hay que tener en cuenta que para muchos de los defectos mostrados en la Tabla 1, las cifras de prevalencia deben ser consideradas como estimaciones mínimas, puesto que algunas de estas anomalías se detectan mejor en edades más avanzadas. Por otra parte, dado que en el año 1985 se aprobó la ley por la que dejó de ser punible el aborto por defectos congénitos (entre otros supuestos), a partir de dicho año la frecuencia al nacimiento para algunos defectos puede ser inferior, debido a la interrupción voluntaria del embarazo tras el diagnóstico prenatal. Esta detección prenatal podría ser efectiva para alteraciones oculares muy graves pero, sobre todo, en aquellos niños que, junto a los defectos oculares, presenten otros defectos que sean más fácilmente identificables ecográficamente, como ocurre en niños polimalformados sean o no síndromes.

La distribución de la frecuencia de anomalías oculares a lo largo del tiempo es estable y, aunque en los últimos años ha iniciado una tendencia decreciente (por los motivos que acabamos de comentar), no llega a alcanzar el nivel de significación estadística.

En cuanto a la distribución por tipo de presentación clínica, la Gráfica 1, muestra que la mayor frecuencia se observa en niños polimalformados, seguida por la de los síndromes. En la Gráfica 2, se expone la distribución de los defectos oculares por causas. Las anomalías de ojos de causa genética muestran una frecuencia similar a las de causa cromosómica, teniendo en cuenta que se ha excluido el síndrome de Down. Este es un síndrome que, aparte de las anomalías menores en la estructura del ojo, suelen tener con frecuencia otras alteraciones y, casi en el 100%, defectos visuales. Por otra parte, es de destacar que en un 3,74% los defectos oculares fueron producidos por un factor ambiental.

Al analizar los distintos tipos de causas, observamos anomalías de ojos en prácticamente cualquier tipo de alteración cromosómica, afecte al número de los cromosomas o a su estructura. Entre los síndromes autosómicos dominantes, encontramos malformaciones oculares en 27 síndromes diferentes, así como en 25 síndromes recesivos distintos. También las identificamos en ocho tipos de síndromes ligados al X (en forma dominante o recesiva), y en 26 síndromes distintos incluidos en otras etiologías génicas (genes contiguos-microdelección, secuencias repetitivas de

ADN...). Por último, se identificaron alteraciones de ojos en ocho síndromes bien definidos pero cuya etiología no se conoce (síndrome de Piepkorn, pseudotrisomía 13, Klippel-Trenaunay...). Estos resultados no son extraños, ya que la mayoría de estos síndromes tienen además graves defectos del sistema nervioso central. Si observamos la Gráfica 3, entre los recién nacidos con anomalías de ojos, el 30,98% tenían anomalías del SNC, mientras que entre los niños con defectos del SNC, el 13,93% tenían alguna anomalía de ojos. Sin embargo, hemos de tener presente, que esos porcentajes son estimaciones mínimas, ya que no siempre se efectúa un análisis oftalmológico al nacimiento en todos los niños con defectos del SNC, y viceversa.

Dado el especial interés preventivo que puede tener la identificación de factores ambientales causantes de estas patologías, en la Tabla 2 mostramos los tipos de embriofetopatías en las que se identificaron defectos oculares. Es muy llamativo que la mayor cantidad de casos con anomalías de ojos atribuibles al efecto de un factor ambiental, se encuentre en el grupo producido por la ingestión materna de bebidas alcohólicas a altas dosis (un factor que es totalmente prevenible), y que representa el 32,56% del total de embriofetopatías. También resulta llamativo que le siga en frecuencia la embriofetopatía por rubéola materna, otro factor también prevenible mediante la vacunación antes del embarazo en las mujeres no inmunizadas.

Discusión y conclusiones

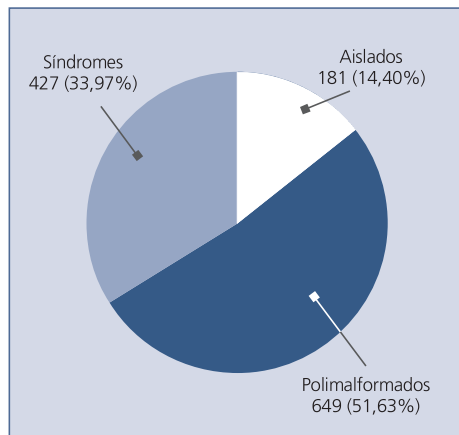
Tal y como ya indicamos en un trabajo previo [Bermejo y Martínez-Frías, 1998], la prevalencia global de anomalías oculares registrada en el ECEMC es similar a la observada por otros autores [ICBDMS, 1991]. Si bien hay que tener en cuenta que algunos de los defectos oculares pueden ser difíciles de detectar durante los tres primeros días de vida, que es el período de detección del ECEMC, sobre todo en niños sin otros defectos congénitos. Así pues, las diferencias que se pueden observar entre algunos estudios, pueden ser debidas a que sean diferentes los períodos de detección de los defectos congénitos oculares.

En cuanto a la microftalmía en concreto, que es el defecto más frecuente en nuestros datos (1,56 por 10.000, Tabla 1), su prevalencia en el ECEMC es similar, aunque algo superior a la publicada por el EUROCAT Working Group [1995] que es de 1,3 por 10.000, y la publicada por Clementi y cols. [1993], de 0,8 por 10.000. Sin embargo, es inferior a la publicada por Goravalingappa y Nashi [1979] que era de 4,17 por 10.000, pero ésta se calculó en una población muy pequeña de nacimientos. Aunque las diferencias pueden ser debidas a cuestiones metodológicas, no es posible excluir que sean atribuibles, al menos en parte, a una distribución diferente de los distintos agentes causales en

TABLA 1
PREVALENCIA DE DEFECTOS CONGÉNITOS OCULARES EN RECIÉN NACIDOS VIVOS

TIPO DE DEFECTO	RECIÉN NACIDOS VIVOS	
	Nº	Por 100.000
Alteraciones generales de los globos oculares	341	20,36
Anoftalmía	53	3,16
Microftalmía	262	15,64
Glaucoma, buftalmía, hidroftalmos	34	0,03
Alteraciones de la conjuntiva	1	0,06
Mancha Bitot	1	0,06
Alteraciones de la córnea	93	5,55
Opacidad corneal	50	2,98
Leucoma corneal	9	0,54
Esclerocórnea	5	0,30
Queratoglobos	1	0,06
Megalocórnea	11	0,66
Microcórnea	8	0,48
Dermoides epibulbares	16	0,96
Hernia corneal	1	0,06
Alteraciones de la esclerótica	27	1,61
Escleróticas azules	27	1,61
Alteraciones de la cámara anterior	4	0,24
Anomalía de Peters	3	0,18
Anomalía de Rieger	1	0,06
Alteraciones del iris	70	4,18
Aniridia	7	0,42
Hipoplasia de iris	4	0,24
Coloboma de iris	55	3,28
Heterocromía del iris	2	0,12
Manchas Brushfield	3	0,18
Alteraciones de la pupila	2	0,12
Agenesia de pupila	1	0,06
Microcoria	1	0,06
Alteraciones del cristalino	101	6,03
Catarata	98	5,85
Agenesia de cristalino	3	0,18
Ectopia lentis	1	0,06
Alteraciones del vítreo	6	0,36
Persistencia del vítreo primitivo	6	0,36
Alteraciones de la retina	45	2,69
Coloboma de retina/coroides	31	1,85
Displasia de retina	4	0,24
Coriorretinitis	1	0,06
Atrofia coriorretiniana	6	0,36
Retinitis pigmentosa	1	0,06
Hipopigmentación del fondo de ojo	5	0,30
Alteraciones del nervio óptico	15	0,90
Agenesia o hipoplasia del nervio óptico	12	0,72
Coloboma del nervio óptico	3	0,18
Alteraciones generales de la función visual	33	1,97
Ceguera	2	0,12
Miopía	7	0,42
Estrabismo	22	1,31
Nistagmus	5	0,30
Otras alteraciones generales de los ojos	542	32,35
Ciclopía	8	0,48
Enoftalmos	21	1,25
Exoftalmos	76	4,54
Ectropion	8	0,48
Hipertelorismo	377	22,50
Hipotelorismo	59	3,52
Defectos no especificados	24	1,43

GRÁFICA 1
DISTRIBUCIÓN DE LOS RECIÉN NACIDOS VIVOS
CON ANOMALÍAS OCULARES POR TIPO
DE PRESENTACIÓN CLÍNICA, EXCLUYENDO
SÍNDROME DE DOWN (N=1257)



GRÁFICA 2
DISTRIBUCIÓN DE LOS RECIÉN NACIDOS VIVOS
CON ANOMALÍAS OCULARES POR CAUSA,
EXCLUYENDO SÍNDROME DE DOWN

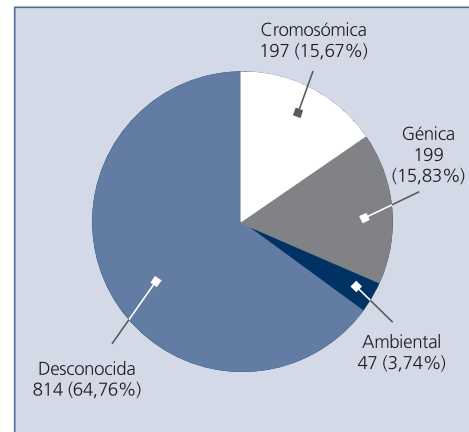


TABLA 2

ANOMALÍAS OCULARES OBSERVADAS EN NIÑOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS DE CAUSA AMBIENTAL

TIPOS DE SÍNDROMES	NÚMERO DE CASOS Y	%
Embriofetopatía por alcohol	14	3,56
Embriofetopatía por rubéola	8	18,60
Embriofetopatía por anticonvulsivantes en politerapia	3	6,98
Embriofetopatía por ácido valproico	3	6,98
Embriofetopatía por diabetes crónica materna	3	6,98
Embriofetopatía por diabetes gestacional	2	4,65
Embriofetopatía por toxoplasma	2	4,65
Embriofetopatía por carbamazepina	2	4,65
Embriofetopatía por fenobarbital y/o primidona	1	2,33
Embriofetopatía por tratamientos correlativos con ácido valproico y fenobarbital	1	2,33
Embriofetopatía por difenilhidantoína	1	2,33
Embriofetopatía por varicela	1	2,33
Embriofetopatía por mezcla de alcohol y drogas	1	2,33
Embriofetopatía por infección connatal no determinada	1	2,33

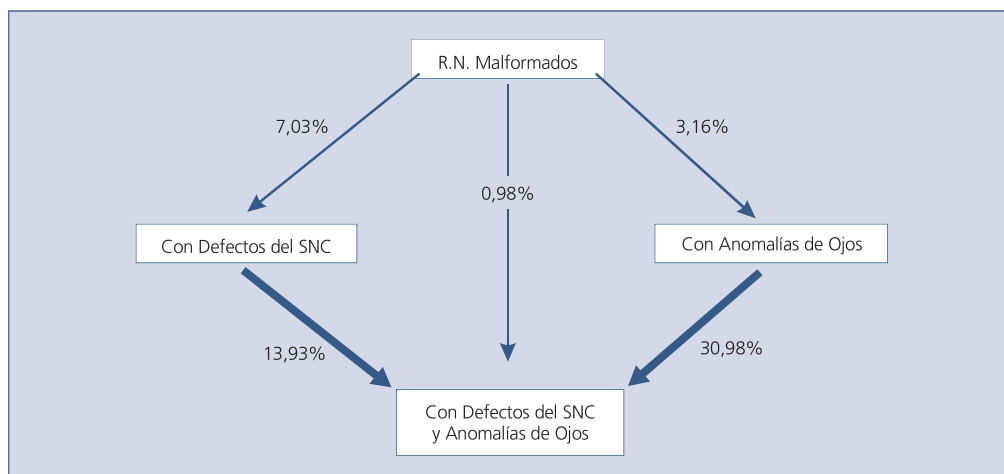
cada población. Por otra parte, el hecho de que la frecuencia que observamos en nuestros datos para alguno de los defectos, pueda ser superior a la encontrada en otros estudios, podría también ser debido a que en el ECEMC, la descripción de las anomalías congénitas presentes en cada niño, es muy exhaustiva y detallada.

A la vista de estos resultados, quedan claros varios hechos: Primero, que las anomalías oculares tienden a presentarse en cuadros polimalformativos, sean sindrómicos o no. Segundo, que son defectos congénitos etiológicamente

muy heterogéneos. Tercero, que una gran proporción de casos afectados por efecto de factores ambientales son, en la actualidad, totalmente prevenibles.

Teniendo en cuenta estos aspectos, a todo recién nacido con malformaciones múltiples y defectos oculares, en primer lugar se le debe hacer un estudio cromosómico de alta resolución (850 bandas) y, en su caso, aplicar las técnicas de citogenética molecular que estén indicadas. Una vez excluida la posibilidad de que los defectos pudieran haber sido producidos por anomalías cromosómicas, se debe tra-

GRÁFICA 3
FRECUECIA DE LA ASOCIACIÓN ENTRE DEFECTOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC) Y ANOMALÍAS DE OJOS



tar de descartar si fueron debidos a un factor ambiental, o si el niño tiene algún síndrome reconocible.

Por otra parte, dada la tendencia de estos defectos a asociarse a otras alteraciones del desarrollo prenatal, en todo niño con defectos oculares identificados al nacimiento, debe realizarse una detallada exploración encaminada a detectar si existen otros defectos concomitantes, y un seguimiento pediátrico del niño para la detección precoz de defectos de aparición más tardía. No debe extrañar la alta frecuencia con la que los defectos oculares (sobre todo los más graves) se presentan asociados a otras malformaciones, ya que se producen durante la blastogénesis (cuando todo el embrión es una unidad de desarrollo) en la que el efecto de un factor causal, puede alterar otros primordios, dependiendo del tiempo durante el que actúe [Martínez-Frías y cols., 1998]. Por esta razón, los defectos oculares son tan frecuentes en síndromes génicos y cromosómicos, en los que la alteración genética está presente desde la fecundación y durante toda la gestación. Otra consideración importante es que se debe tener presente que algunas alteraciones oculares no se aprecian en la exploración clínica del neonato, por lo que se debería incluir el examen oftalmológico dentro de la exploración rutinaria de los recién nacidos. La detección precoz facilitará la adaptación e incorporación social de los niños afectados. Este examen oftalmológico es obligado si el niño presenta anomalías morfológicas o funcionales del SNC, como ya mostramos en la Gráfica 3, donde aunque las frecuencias indicadas sean estimaciones mínimas, son fuertemente sugerentes de la asociación de estos dos tipos de alteraciones, lo que es lógico ya que forman

parte de la misma zona (o unidad) del desarrollo morfogénico [Martínez-Frías y cols., 1998; Martínez-Frías, 2001].

Por último, creemos importante insistir en la necesidad de informar a la población, sobre todo a las mujeres que estén, o pudieran estar, embarazadas, para que eviten el consumo de bebidas alcohólicas durante la gestación. Además, insistir en la necesidad de que se sigan los planes de vacunación. Aparte de esto, se debería realizar una serología completa a toda mujer que planifique un embarazo para, en su caso, establecer las medidas preventivas pertinentes a cada situación.

Referencias

- Bermejo E, Martínez-Frías ML (1998): Congenital eye malformations: Clinical-epidemiological analysis of 1,124,654 consecutive births in Spain. *Am J Med Genet* 75: 497-504.
- Clementi M, Bianchi F, Calabro A, Calzolari E, Mastroiacovo PP, Spagnolo A, Tenconi R (1993): Eye malformations: An epidemiological study in a million births in Italy. En: "25 Annual Meeting of the European Society of Human Genetics. Book of Abstracts", pág. 45, Barcelona.
- EUROCAT Working Group (1995): EUROCAT Report 6. Surveillance of congenital anomalies 1980-1992. Bruselas: Institute of Hygiene and Epidemiology. Part 2. Págs. 46-55.
- Goravalingappa JP, Nashi HK (1979): Congenital malformations in a study of 2.398 consecutive births. *Indian J Med Res* 69: 140-146.
- ICBDMS (1991): Congenital Malformations Worldwide. A report from the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. Ed Elsevier. Amsterdam.
- Martínez-Frías ML, Frías JL, Opitz JM (1998): Errors of morphogenesis and developmental field theory. *Am J Med Genet* 76: 291-296.

Martínez-Frías ML (2001): Editorial Comment. Approaches to the analysis of infants with multiple congenital anomalies. *Am J Med Genet* 101: 33–35.

Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP (1992): Epidemiology of congenital eye malformations in 131,760 consecutive births. *Ophthalmic Paediatr Genet* 13: 179–186.