

**PRESENTACIÓN DE CASO**

**Presentación de un paciente con enfermedad de Norrie**

**Presentation of a Patient with Norrie Disease**

**Elayne Esther Santana Hernández <sup>1</sup>, Víctor Jesús Tamayo Chang <sup>2</sup>, Juan Miguel Marrero Infante <sup>3</sup>, Nilson Márquez Ibáñez <sup>4</sup>, Arianne Artigas Cuenca <sup>5</sup>**

1. Máster en Atención Integral al Niño. Especialista de Segundo Grado en Medicina General Integral y Genética Clínica. Asistente. Centro Provincial de Genética Médica. Holguín. Cuba.
2. Máster en Atención Integral al Niño. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Auxiliar. Centro Provincial Genética Médica. Holguín. Cuba.
3. Máster en Asesoramiento Genético. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Centro Municipal de Genética Médica. Urbano Noris. Holguín. Cuba.
4. Máster en Asesoramiento Genético. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Centro Municipal de Genética Médica. Urbano Noris. Holguín. Cuba.
5. Especialista de Primer Grado en Estomatología General Integral. Centro Municipal de Genética Médica. Urbano Noris. Holguín. Cuba.

**RESUMEN**

La enfermedad de Norrie es un raro trastorno genético ligado al cromosoma X que afecta principalmente a los ojos y casi siempre conduce a la ceguera. Además de los síntomas oculares congénitos, algunos pacientes sufren una pérdida progresiva de la audición sobre todo a partir de su segunda década de vida, mientras que otros afectados pueden tener problemas mentales. Los pacientes con la enfermedad de Norrie pueden desarrollar cataratas y leucocoria, junto con otras afecciones de desarrollo en el ojo, como la contracción del globo ocular y el desgaste del iris. Se presentó un niño de cuatro años con ceguera congénita y antecedentes familiares de cuatro tíos y primos de sexo masculino, ciegos desde el nacimiento; su mamá preocupada solicitó asesoramiento genético ante un nuevo embarazo a la cual le brindó toda la información necesaria y se le realizó estudio molecular de sexo.

**Palabras clave:** enfermedad de Norrie, ceguera congénita frecuente en varones, pseudoglioma.

## **ABSTRACT**

Norrie disease is a rare genetic disorder that is associated with chromosome X, affecting the eyes and often causes blindness. Besides congenital ocular symptoms, some patients suffer from progressive hearing loss, mainly from its second decade of life, while others may be affected by mental problems. The patients with this diagnosis may develop cataracts and leukocoria, together with other development eye disorders, such as shrinking of the eyeball and the iris wear. This paper presented a four- year- old boy with congenital blindness and family history of four uncles and male cousins, blind from birth, his mother worried requested genetic consultation, and she needed information to take into consideration for her next pregnancy. The informed everything about the disease and molecular study was performed.

**Keywords:** Norrie disease, congenital blindness common in men, pseudoglioma.

## **INTRODUCCIÓN**

La enfermedad de Norrie es un raro trastorno genético ligado al cromosoma X que afecta a varones, donde los ojos resultan ser el órgano más afectado, casi siempre conduce a la ceguera. Además de los síntomas oculares congénitos, algunos pacientes sufren una pérdida progresiva de la audición sobre todo a partir de su segunda década de vida, mientras que otros pueden presentar problemas mentales. Los pacientes con enfermedad de Norrie pueden desarrollar cataratas y leucocoria, junto con otras afecciones del desarrollo en el ojo, como la contracción del globo ocular y el desgaste del iris <sup>1</sup>.

En 1961, una oftalmóloga danesa informa de siete casos diferentes de una enfermedad hereditaria degenerativa en una misma familia, a lo largo de siete generaciones. El primer miembro de la familia estudiado con profundidad fue un niño de doce meses de edad. En un examen del niño con tres meses, se observó que era normal, excepto por su cristalino, que parecía ser opaco, y sus iris, ambos en deterioro <sup>2</sup>. Detrás de su cristalino se observaba una masa amarillenta en crecimiento. Cinco meses más tarde, su ojo izquierdo se retira debido a la sospecha de retinoblastoma (un tumor maligno de retina). Un estudio histológico muestra una masa necrótica-hemorrágica en la cámara posterior, rodeado de tejido glial indiferenciado. Su diagnóstico incluye un pseudotumor de retina,

la hiperplasia de la retina, cuerpo ciliar y epitelio pigmentado del iris, hipoplasia y necrosis de la capa interna de la retina, cataratas, y ptisis bulbi. El examen que se realiza permite conocer que se trata de un defecto del desarrollo que conduce a la malformación de las partes internas del ojo.

Debido a que el ojo no realiza su función, comienza la necrosis celular, que conduce a la disminución del tamaño del globo (ptisis bulbi). En la familia estudiada, cinco de las siete personas afectadas desarrollan una sordera avanzada más tarde en su vida. Además, en cuatro de los siete individuos, se detecta una baja capacidad mental. Tras esto, Warburg revisa la literatura existente sobre el tema y encuentra 48 casos similares <sup>2</sup>. Ella sugiere entonces el nombre de esta enfermedad en honor a otro oftalmólogo danés famoso, reconocido ampliamente por su trabajo: Gordon Norrie (1855-1941), cirujano, durante 35 años, del Instituto Danés para los Ciegos <sup>3</sup>.

La enfermedad de Norrie es un trastorno genético causado por mutaciones en el gen NDP, cuya localización es Xp11.4 (GenID: 4693). La enfermedad se hereda de manera recesiva ligada al cromosoma X, por lo general desde uno de sus padres, lo que significa que casi todos los afectados son varones <sup>4,5</sup>. Sin embargo, los hijos de hombres afectados no presentan la mutación, pero todas las hembras sí, sin síntomas clínicos normalmente, pero con la mutación en el 50% de su descendencia. Lo mismo ocurre con hijas de madres portadoras.

La única manera que las hembras desarrollen la enfermedad es que sus dos copias del gen DNP se vean mutadas, porque ambos padres poseen la mutación o a causa de una mutación somática espontánea. Las portadoras pueden verse afectadas por la inactivación de su cromosoma X con la secuencia correcta.

Sin embargo, a lo largo de la historia, existen pocos casos donde las mujeres muestran síntomas asociados con la enfermedad de Norrie, con anomalías de retina y pérdida de audición leve <sup>6</sup>.

## **PRESENTACIÓN DEL CASO**

Se presentó un niño de cuatro años, con antecedentes en la familia de diez varones ciegos, con diagnóstico de enfermedad de Norrie (fig.). Desde su nacimiento, se le realizaron exámenes oftalmológicos en busca de alteraciones que permitieran

diagnosticar la enfermedad, al mes de nacido se observó bien la opacidad corneal y su aspecto lechoso, como es característico de esta enfermedad.

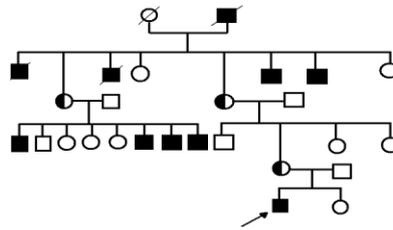


Fig. Árbol genealógico de la familia afectada con la enfermedad de Norrie

Los síntomas más destacados de la enfermedad de Norrie son los oculares. El primer hallazgo visible es la leucocoria, un reflejo amarillo grisáceo pupilar que se origina en una masa de tejido no organizado detrás de la pupila. Este material, asociado con un posible desprendimiento de retina, puede confundirse con un tumor, motivo por el cual se denomina pseudoglioma <sup>1-4</sup>.

Sin embargo, un bebé afectado puede tener un globo ocular de tamaño normal y poco visible el iris, cámara anterior, córnea y presión intraocular. Durante los primeros meses de vida, ocurre un desprendimiento de retina total o parcial. A partir del nacimiento y durante la infancia, este paciente experimentó cambios progresivos de la enfermedad. La evolución fue idéntica a la de sus tíos y primo, con opacidad corneal y reducción del globo ocular, que está más acentuada en el izquierdo que en el derecho, en estos momentos, ambos globos oculares son pequeños y presentan un hundimiento, la córnea tiene aspecto lechoso.

La progresión de la enfermedad incluyó formación de catarata, el deterioro del iris con adherencias que se formaron entre el iris y el cristalino o la córnea, y el cambio de la profundidad de la cámara anterior que aumenta la presión intraocular, que puede ser dolorosa.

Hasta este momento, el niño tiene buen desarrollo pondoestatural y psíquico y la comunicación verbal es correcta para su edad, con buen desarrollo del lenguaje y de la audición (se le realizaron potenciales evocados auditivos).

## DISCUSIÓN

La enfermedad de Norrie y otras enfermedades relacionadas con el NDP se diagnostican sobre la base tanto de hallazgos clínicos como de estudios genéticos moleculares <sup>1</sup>. En la medida en que avanza la enfermedad, se produce opacificación corneal y queratopatía en banda. La presión intraocular se pierde y se reduce el globo ocular. En la última etapa de la enfermedad de Norrie, los globos aparecen pequeños y hundidos (ptisis bulbi) y la córnea tiene un aspecto lechoso <sup>2</sup>. El diagnóstico clínico se basa en resultados oculares. El padecimiento se diagnostica cuando se hallan masas fibrovasculares amarillo-grisáceas detrás del ojo que aparecen desde el momento del nacimiento hasta aproximadamente los tres meses <sup>4-9</sup>.

Los síntomas auditivos suelen ser comunes en la enfermedad de Norrie. La mayoría de los pacientes nacen con audición normal, sin embargo, es muy común el inicio de la pérdida de audición en la adolescencia temprana o incluso en la niñez <sup>9-11</sup>. También pueden aparecer síntomas cognitivos y conductuales. Alrededor del 30-50% de los varones afectados tendrán retraso en el desarrollo o retraso mental, síntomas psicóticos, descoordinación de movimientos o alteraciones del comportamiento <sup>13</sup>.

El caso se siguió mediante consultas programadas. Los médicos también estudian la progresión de la enfermedad desde los tres meses de edad hasta los ocho o diez años, periodo en el cual es común que aparezcan cataratas, atrofia de iris, pérdida de profundidad de la cámara anterior y disminución del globo ocular. En este punto, la visión queda deteriorada hasta solo poseer una ligera percepción, o incluso ninguna. El análisis genético molecular, además de utilizarse en un diagnóstico inicial, se emplea para confirmar las pruebas diagnósticas, para la prueba de portador en mujeres, el diagnóstico prenatal y preimplantacional, y el diagnóstico genético preimplantacional.

En Cuba, aún no existen estudios moleculares para diagnosticar esta enfermedad. Por ello, cuando la madre solicitó algún estudio ante un nuevo embarazo, al no desear tener otro hijo afectado por esta enfermedad, se realizó diagnóstico molecular de sexo. Si era varón ella debía tomar una decisión con respecto a continuar o interrumpir su embarazo, de ser varón, el riesgo de enfermar sería del 25%, si era niña no correría riesgo alguno.

A las 16 semanas de embarazo se realizó la prueba, a los 10 días, el Centro Nacional de Genética informó que el feto era hembra, información que se comunicó de inmediato a la madre.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Townes PL, Roca PD. Norrie disease (Hereditary oculo-acusticcerebral degeneration). Report of a United States family. Am J Ophthalmol.1973; 76:797-803.
2. Apple DJ, Fishman GA, Goldberg MF. Ocular histopathology of Norrie's disease. Am J Ophthalmol. 1974; 78:196-203.
3. Enyedi LB, de Juan E, Gaitan A. Ultrastructural study of Norrie's disease. Am J Ophthalmol. 1991[citado 20 ene 2012]; 111:439-445.Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1781818>
4. Warburg M. Norrie's disease. J Ment Defic Res. 1968; 12:247-51.
5. Berger W, Van de Pol D, Warburg M. Mutations in the candidate gene for Norrie disease. Hum Mol Genet. 1992[citado 20 ene 2003]; 1:461-5.Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1307245>
6. Meindl A, Berger W, Meitinger T. Norrie disease is caused by mutations in an extracellular protein resembling C-terminal globular domain of mucins. Nat Genet. 1992. [citado 20 ene 2013]; 2:139-43.Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1303264>
7. Messina Baas OM, Cuevas Covarubias S. Enfermedad de Norrie: presentación de un caso familiar. Rev Mex Oftalmol. 2010[citado 20 ene 2013]; 79(1):37-9.Disponible en: [http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id\\_articulo=31813&id\\_seccion=851&id\\_ejemplar=3271&id\\_revista=31](http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=31813&id_seccion=851&id_ejemplar=3271&id_revista=31)
8. Meitinger T, Meindl A, Bork P, Rost B, Sander C, Haasemann M, et al. Molecular modelling of the Norrie disease protein predicts a cystine knot growth factor tertiary structure. Nat Genet. 2008. [citado 20 ene 2013]; 5(4):376-80.Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8298646>

Recibido: 19 de diciembre de 2012

Aprobado: 22 de febrero de 2013

Dra. *Elayne Esther Santana Hernández*. Centro Provincial de Genética Médica. Holguín.  
Cuba.

Correo electrónico: [esantana@hpuh.hlg.sld.cu](mailto:esantana@hpuh.hlg.sld.cu)