

# Anoftalmía/microftalmía en síndromes: Estudio epidemiológico en recién nacidos en España

E. Bermejo Sánchez<sup>1</sup>, A. Ayala Garcés<sup>2</sup>, V. Félix Rodríguez<sup>3</sup>, M. Martín Bermejo<sup>4</sup>, M. Blanco García<sup>5</sup>, J. Egués Jimeno<sup>6</sup>, H. Huertas Camacho<sup>7</sup>, N. Jiménez Muñoz-Delgado<sup>8</sup>, L. Paisán Grisolia<sup>9</sup>, M.L. Martínez-Frías<sup>10</sup>

**Resumen.** *Objetivos.* Analizar epidemiológicamente la anoftalmía/microftalmía (A/M) en síndromes identificados en recién nacidos en España. *Material.* Datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas en el período 1976-1994, correspondiente a más de 1.200.000 nacimientos. De ellos, 86 recién nacidos con A/M presentaban síndromes reconocidos. *Resultados.* Se observa una gran heterogeneidad etiológica entre los síndromes con este defecto ocular, siendo los más frecuentes los cromosómicos (67,9% del total de síndromes con A/M), seguidos por los génicos (19,1%), los de causa ambiental (9,5%), y los de etiología desconocida (3,6%). *Conclusiones.* De este trabajo se derivan pautas de actuación ante el nacimiento de un niño con A/M. Por una parte, dada la tendencia del defecto a asociarse a otras anomalías, es aconsejable un estudio detallado encaminado a descartar o confirmar otros defectos concomitantes. Deben tomarse muestras adecuadas (incluso en recién nacidos muertos) para estudio citogenético. Conviene escrutar cuidadosamente la historia prenatal, buscando afecciones crónicas o procesos infecciosos y exposiciones a teratógenos. Si la supervivencia del niño lo permite, debe efectuarse seguimiento del desarrollo psicomotor, vigilando la aparición de retrasos. Todos estos aspectos, siempre importantes en niños con defectos congénitos, lo son especialmente en niños con A/M, dada la tendencia probada de ésta a presentarse en síndromes, puesto que del diagnóstico etiológico depende el asesoramiento a la familia en cuanto al riesgo de recurrencia, detección de portadores si procede, y posibilidades de diagnóstico prenatal.

*An Esp Pediatr 1996;45:269-275.*

**Palabras clave:** Anoftalmía; Microftalmía; Síndrome; Epidemiología, ECEMC.

## ANOPHTHALMIA/MICROPHTHALMIA IN SYNDROMES: EPIDEMIOLOGICAL STUDY IN NEWBORN INFANTS IN SPAIN

**Abstract.** *Objective:* The objective of this study was to perform an epidemiological analysis of the frequency of anophthalmia/

microphthalmia (A/M) in syndromes identified in newborn infants in Spain. *Patients and methods:* Data of the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations during the period of 1976-1994, corresponding to more than 1,200,000 births, was analyzed. Among these, 86 newborn infants with A/M presented some of the recognized syndromes. *Results:* There is a wide etiological heterogeneity among the syndromes with this ocular defect, with chromosomal syndromes being the most frequent (67.9% of total syndromes with A/M), followed by monogenic syndromes (19.1%), environmental (9.5%) and those of unknown etiology (3.6%). *Conclusions:* Some guidelines when a baby is born with A/M are derived from this study. First, given the tendency of the defect to present together with other anomalies, it is advisable to perform a detailed study to rule out or to confirm the existence of other defects. Adequate samples should be taken (even in stillborn infants) for cytogenetic study. Examine carefully the prenatal history, looking for chronic diseases, infectious processes or exposure to teratogens. Depending on the baby's survival, follow-up of the psychomotor development should be made. All of these aspects are always important in malformed babies, but especially in infants with A/M given the tendency of the defect to present in syndromes as the etiologic diagnosis determines the counselling regarding the risk of recurrence, detection of carriers in some cases and possible prenatal diagnosis.

**Key words:** Anophthalmia. Microphthalmia. Syndrome. Epidemiology. ECEMC.

## Introducción

La anoftalmía y la microftalmía, consideradas conjuntamente, son los defectos oculares más frecuentes entre aquéllos identificados en el momento del nacimiento<sup>(1)</sup> y son capaces de conferir una gran discapacidad a las personas afectadas, que pueden padecer no sólo una disminución considerable de la agudeza visual, sino la ceguera total. Diversos autores<sup>(2-4)</sup> han estimado que estas anomalías oculares son las causantes de aproximadamente el 4% de los casos de ceguera congénita. Esta discapacidad conlleva consecuencias más graves en los niños, que además del problema oftálmico, presentan alteraciones del desarrollo que afectan a otros órganos o sistemas, como ocurre en los síndromes, ya que van a ser polideficientes.

Hasta el momento actual se han publicado pocos trabajos en relación con la epidemiología de la anoftalmía/microftalmía, y la mayoría de los existentes están basados en muestras seleccionadas de individuos<sup>(2,5,6)</sup>, como las tomadas en escuelas de educación especial. Asimismo, no hemos encontrado ninguno

<sup>1</sup>ECEMC y Hospital Universitario San Carlos, Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Neonatología, Hospital Gregorio Marañón, Madrid. <sup>3</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Virgen de la Salud, Toledo. <sup>4</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Río Hortega, Valladolid. <sup>5</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Xeral de Vigo. <sup>6</sup>Unidad de Neonatología, Hospital Virgen del Camino, Pamplona. <sup>7</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Gutiérrez Ortega, Valdepeñas. <sup>8</sup>Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital General de Segovia. <sup>9</sup>Servicio de Neonatología, Hospital Ntra. Sra. de Aránzazu, San Sebastián. <sup>10</sup>ECEMC y Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid.

*Correspondencia:* E. Bermejo Sánchez. ECEMC, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. 28040 Madrid.

*Recibido:* Diciembre 1995

*Aceptado:* Marzo 1996

Tabla I Población estudiada

ECEMC	Total RN	
	vivos	muertos
Período	1976-1994	1980-1994
Total nacimientos	1.200.501	7.923
RN con defectos congénitos	22.784 (1,90%)*	451 (5,69%)*
- Con A/M	247	17
Total síndromes	2.678	70
- Síndromes con A/M	84 (3,14%)**	2 (2,86%)**

RN: Recién nacidos; A/M: Anoftalmía/microftalmía  
 \*: Porcentaje sobre el total de recién nacidos;  
 \*\*: Porcentaje sobre el total de síndromes.

que aborde el análisis específico de la **anoftalmía/microftalmía en síndromes**, que constituye el objetivo principal de este trabajo.

## Material y métodos

Hemos analizado el material de la base de datos del *Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC)*. Este es un programa de investigación clinicoepidemiológica diseñado como un sistema permanente de registro y análisis de datos sobre recién nacidos con defectos congénitos identificables durante los tres primeros días de vida. La descripción detallada de la organización, metodología y sistema de registro del ECEMC ha sido ampliamente publicada con anterioridad<sup>(7-13)</sup>. No obstante, vamos a resumir los aspectos necesarios para la comprensión e interpretación de los resultados de este trabajo.

El ECEMC inició su funcionamiento en abril de 1976, recogiendo datos sobre recién nacidos vivos (RNV) e incorporando en enero de 1980 la recogida de información sobre los recién nacidos muertos (RNM). El registro del ECEMC es de tipo caso-control, con base hospitalaria y recogida retrospectiva de la información. Todos los niños nacidos en los hospitales participantes son examinados sistemáticamente por pediatras/neonatólogos (en colaboración con algunos obstetras), que interesados en el problema de los defectos congénitos participan voluntariamente en el programa del ECEMC y aceptan seguir una metodología común y muy estricta. Siguiendo dichas pautas, se realiza, en primer lugar, la detección de los «casos». En el ECEMC se define como «caso» a todo recién nacido que presente algún defecto congénito mayor y/o menor identificable durante los tres primeros días de vida. Por cada caso, se selecciona un niño «control» definido como el siguiente recién nacido en el mismo hospital que nació el caso, que sea del mismo sexo que éste y que no presente defectos congénitos. Tanto para los casos como para los controles se recogen, en unos protocolos estandarizados, datos sobre la exploración clínica del recién nacido, así como información demográfica, datos ocupacionales de los padres, historia familiar, historial reproductivo y antecedentes obstétricos (incluyendo las enfermedades crónicas o agudas padecidas por la madre durante la gestación, exposiciones a

Tabla II Distribución etiológica de los síndromes con A/M en recién nacidos vivos

Tipos de síndromes	Número de	
	casos (Nº)	%
Cromosómicos	57	67,86
Génicos	16	19,05
Ambientales	8	9,52
Causa desconocida	3	3,57
Total	84	100

factores físicos, fármacos u otros productos químicos, alcohol, tabaco, etc.). En total se recogen 130 datos directos que dan lugar a información correspondiente a un máximo de 304 datos por cada niño incluido en el registro. Asimismo, siempre que es posible se adjunta al protocolo la iconografía correspondiente y los resultados de los estudios complementarios (incluyendo el resultado del cariotipo o el envío de muestras al ECEMC para su estudio citogenético, y el informe de la necropsia si el niño nació muerto o fallece posteriormente).

## Metodología de análisis en el ECEMC

Existen varios niveles de clasificación del cuadro de anomalías que presenta cada niño. En primer lugar, se consideran de forma pormenorizada e independiente todos y cada uno de los defectos presentes en el neonato. En segundo lugar se realiza un cuidadoso análisis globalizado de los defectos que presenta cada niño intentando identificar una posible relación etio-patogénica entre todos esos defectos. Tras este análisis, cada niño es clasificado dependiendo de si presenta un defecto congénito **aislado** (sea un único defecto o varios que se han producido de forma secuencial), o si presenta un patrón de **defectos congénitos múltiples** que no constituyen un síndrome conocido ni una secuencia (como defectos de zona de desarrollo, espectros, asociaciones de alta frecuencia, etc.), o si dentro de ese patrón de defectos múltiples es posible reconocer un **síndrome** (conjunto de defectos congénitos que generalmente afectan a sistemas distintos y que se supone que están patogénica y etiológicamente relacionados entre sí). Asimismo, existen diversas categorías establecidas en el ECEMC dentro de cada uno de estos grupos clínicos. Por otra parte, a cada niño se le asigna un código que define la causa o posible causa de los defectos que presenta. Para efectuar esta clasificación etiopatogénica de los casos, es fundamental tener en cuenta no sólo las manifestaciones clínicas del propositus, sino también el resultado de estudios complementarios como el cariotipo, entre otros, así como la historia prenatal de exposiciones y los antecedentes familiares.

## Definición del defecto estudiado

Entre todos los niños registrados en la base de datos del ECEMC hemos seleccionado los casos que tuvieron *anoftalmía* y/o *microftalmía* en el momento del nacimiento como parte de

Tabla III Proporción de síndromes con A/M sobre el total de cada tipo de etiología en recién nacidos vivos

Tipos de síndromes	Con A/M		Total (100%)
	Nº	(%)	
Cromosómicos	57	(2,88)	1.977
Génicos	16	(3,29)	486
Ambientales	8	(5,59)	143
Cusa desconocida	3	(4,17)	72
Total	84	(3,14)	2.678

un síndrome reconocible. La anoftalmía es un defecto caracterizado por la ausencia total de tejido ocular dentro de la órbita<sup>(14)</sup>. La microftalmía consiste en una reducción variable del volumen del globo ocular<sup>(1)</sup>. El diagnóstico diferencial entre ambas entidades, fundamentalmente en los casos extremos de microftalmía, es a veces complicado si no imposible<sup>(14)</sup>. Por otra parte, dado que ambas pueden constituir distintos grados o expresiones de una misma alteración del desarrollo prenatal, la mayoría de los autores la estudian conjuntamente<sup>(1,15,16)</sup>. En este trabajo hemos considerado ambos defectos como una sola entidad clínica que englobamos bajo la denominación de anoftalmía/microftalmía (A/M).

#### Población estudiada. Ambito de la muestra

Entre abril de 1976 y diciembre de 1994 el ECEMC recogió los datos correspondientes a los nacimientos habidos en 96 hospitales distribuidos por toda la geografía española. En la **Tabla I** se puede apreciar que del total de 1.200.501 recién nacidos vivos controlados por el ECEMC en el período mencionado, el 1,90% tenía defectos congénitos y, entre ellos, 247 presentaban A/M al nacimiento. De los 2.678 niños en los que pudimos identificar un síndrome conocido, 84 (3,14% del total de síndromes) tenían A/M. Asimismo, de los 7.923 recién nacidos muertos controlados entre enero de 1980 y diciembre de 1994, el 5,69% fueron malformados (17 de ellos presentaban A/M), en 70 identificamos alguno de los síndromes conocidos y tan sólo dos de los mortinatos con síndrome tenían A/M.

#### Resultados

Siguiendo la metodología de análisis clínico establecida en el ECEMC, efectuamos la clasificación de los niños con A/M como aislados, polimalformados y síndromes. Entre los recién nacidos con A/M, sólo 11,34% (28/247) de los que nacieron vivos y el 5,8% (1/17) de los que murieron prenatalmente presentaban el defecto aislado. El 88,66% de los niños nacidos vivos con A/M y el 94,12% de los mortinatos con A/M presentaban otros defectos congénitos asociados a la alteración ocular. En este grupo de niños con múltiples defectos congénitos se realizó la identificación de los síndromes. Tal como se puede observar en la Tabla I, el 34,01% (84/247) de los nacidos vivos con A/M, y el 11,76% (2/17) de los nacidos muertos con dicho de-

Tabla IV Síndromes cromosómicos con A/M en recién nacidos vivos

Alteración	Con A/M		Total (100%)
	Nº	(%)	
Trisomía 13	27	(58,70)	46
Trisomía 18	11	(11,22)	98
Trisomía 21	1	(0,06)	1.688
Monosomía X	1	(4,17)	24
Aneuploidías del Y	2	(33,33)	6
Alt. estructurales	15	(16,46)	97

fecto ocular, presentaban un síndrome conocido. No obstante, a pesar de que el porcentaje de síndromes sea menor en los recién nacidos muertos con A/M que en los recién nacidos vivos, al realizar la comparación de ambas proporciones, la diferencia no llega a ser estadísticamente significativa ( $X^2_1 = 3,58$ ;  $p = 0,06$ ), por lo que esa diferencia posiblemente es debida al reducido tamaño de la muestra de recién nacidos muertos.

Una vez identificados los casos de A/M con síndromes, efectuamos la distribución de los mismos según su etiología, que mostramos en la **Tabla II** para los recién nacidos vivos. El grupo de mayor peso específico entre los casos con A/M lo constituyen los síndromes cromosómicos, seguidos por los síndromes génicos, los ambientales (embriofetopatías) y los de etiología desconocida. Concretamente, de los 84 casos con síndromes que tenían A/M, 57 (67,86%) presentaban una alteración cromosómica, 16 (19,05%) eran síndromes génicos, 8 (9,52%) eran síndromes ambientales, y tres casos (3,57%) presentaban síndromes de etiología desconocida. De los dos nacidos muertos con A/M en los que se identificaron síndromes, uno era un síndrome génico (Fraser-criptoftalmos) y otro era un síndrome de etiología desconocida (DK-focomelia).

En la **Tabla III** mostramos la proporción de síndromes con A/M sobre el total de síndromes de cada grupo etiológico. En la mencionada Tabla, a la derecha del número de casos con A/M figura el porcentaje que dicha cifra supone respecto al total de casos con cada uno de los cuatro tipos de síndromes. Como podemos observar, la proporción es similar en todos los grupos. Tal como se expresa en la última línea de la Tabla, del total de 2.678 casos con síndromes identificados en el ECEMC, el 3,14% presentó A/M. Del total de 1.977 casos con cromosomopatías, el 2,88% tenía A/M. Dicho porcentaje asciende a 3,29 en el grupo de síndromes génicos, a 4,17 en el de síndromes de etiología desconocida, y alcanza su valor máximo en el grupo de causa ambiental, ya que el 5,59% de las embriofetopatías identificadas en el ECEMC tenían el defecto ocular que nos ocupa. Las diferencias en cuanto a la proporción de casos con A/M en cada uno de los cuatro grupos de síndromes no son estadísticamente significativas ( $X^2_3 = 3,55$ ;  $p = 0,31$ ).

En la **Tabla IV**, que tiene la misma estructura que la Tabla III, figuran los distintos **síndromes cromosómicos** en los que hemos observado A/M entre sus manifestaciones clínicas, y su propor-

Tabla V Síndromes genéticos no cromosómicos con A/M en recién nacidos vivos y su prevalencia

Síndrome	Con A/M		Total (100%)	
	Nº	(%)	Nº	Prevalencia*
Treacher-Collins	1	(9,09)	11	0,92
Kingston	1	(50)	2	0,17
Microftalmía-caterata	2	(100)	2	0,17
Meckel	1	(9,09)	11	0,92
Criptoftalmos	2	(40)	5	0,42
Fryns	1	(100)	1	0,08
Smith-Lemli-Opitz II	1	(16,67)	6	0,50
Warbug	2	(40)	5	0,42
Costilla corta-polidactilia	1	(50)	2	0,17
Hallermann-Streiff	1	(100)	1	0,08
Aicardi	1	(100)	1	0,08
Langer-Giedion	1	(100)	1	0,08
Enf. Depósito lipídico	1	(100)	1	0,08

\* Prevalencia por 100.000 recién nacidos vivos.

ción sobre el total de casos dentro de cada tipo de síndrome. No ha habido en nuestros datos ningún recién nacido muerto con A/M en el que se haya observado una alteración cromosómica. Entre los recién nacidos vivos hemos identificado tanto alteraciones numéricas autosómicas, como alteraciones numéricas gonosómicas y alteraciones estructurales. Entre las **alteraciones numéricas autosómicas** con A/M hubo 27 casos con trisomía 13 (que representan el 58,70% del total de trisomías 13 identificadas), 11 casos con trisomía 18 (lo que supone el 11,22% de los casos con esta anomalía cromosómica), y uno con trisomía 21 (que representa sólo el 0,06% de los casos con síndrome de Down). Hay que destacar la elevada proporción de casos de trisomía 13 con A/M que, efectivamente, se considera incluida entre los rasgos cardinales del cuadro típico de la trisomía.

Por lo que respecta a las **alteraciones numéricas gonosómicas** con A/M, tal como se observa en la Tabla IV, hubo un caso con monosomía X (que representa el 4,17%) del total de casos de síndrome de Turner detectados en el ECEMC, y dos casos de aneuploidía del Y (ambos con un cromosoma Y extra) en los que consideramos que el defecto ocular es coincidente y no relacionado con la alteración cromosómica.

En cuanto a las **alteraciones estructurales**, hubo seis casos con traslocaciones robertsonianas que implican al cromosoma 13 y otros cromosomas del grupo D, un caso con un anillo del cromosoma 14 y otro caso con un anillo de 18, un caso con síndrome de Wolf (delección terminal del brazo corto del cromosoma 4), dos casos más con otras delecciones terminales, y cuatro con alteraciones estructurales más complejas. Entre el total de alteraciones estructurales detectadas en el ECEMC, el 15,46% presenta A/M.

Por lo que se refiere al resto de los **síndromes genéticos no cromosómicos**, en la **tabla V** se recogen los que hemos identi-

Tabla VI Síndromes de etiología desconocida con A/M en recién nacidos vivos y su prevalencia

Síndrome	Con A/M		Total (100)	
	Nº	(%)	Nº	Prevalencia*
Nager	1	(50)	2	0,17
Pseudotrisomía 13	1	(100)	1	0,08
Anoftalmía + Atr. esófago	1	(100)	1	0,08

\* Prevalencia por 100.000 recién nacidos vivos

ficado en el ECEMC en los niños nacidos vivos que presentan A/M. Hemos expresado en dicha Tabla, tanto la proporción de casos que tenían A/M sobre el total de casos con cada tipo de síndrome, como la prevalencia de cada síndrome en el ECEMC. Se trata de un grupo heterogéneo de síndromes, entre los que se encuentran algunos con herencia autosómica dominante (Treacher-Collins, Kingston, síndrome de microftalmía-catarata), autosómica recesiva (Meckel, Fraser-criptoftalmos, Fryns, Smith-Lemli-Opitz II, Warburg y costilla corta-polidactilia), y otros menos frecuentes cuyo modelo de herencia no parece tan claramente definido, como el síndrome de Hallermann-Streiff (del que se sospecha herencia autosómica recesiva), Aicardi (que podría ser de herencia dominante ligada al sexo), Langer-Giedion (que parece ser un síndrome de gen contiguo-microdelección relacionado con el síndrome trico-rino-falángico tipo I y las exostosis múltiples).

En la **Tabla VI**, que mantiene la estructura de la Tabla anterior, se recogen los **síndromes de etiología desconocida** identificados en recién nacidos vivos con A/M. Tal como se aprecia en dicha Tabla VI, de los dos casos de síndrome de Nager existentes en la base de datos del ECEMC, uno tenía A/M. Sólo hemos observado un caso de pseudotrisomía 13 y otro con el síndrome de anoftalmía con atresia de esófago (Rogers), y ambos presentaban A/M.

Finalmente, en la **Tabla VII** podemos observar los **síndromes de causa ambiental (embriofetopatías)** en recién nacidos vivos con A/M. Se encontraron dos casos con síndrome alcohólico fetal, un con embriofetopatía por diabetes crónica, dos por rubéola, uno por varicela, otro por toxoplasma y otro por un agente infeccioso no identificado. La proporción de casos con A/M en cada uno de estos síndromes varía entre un mínimo del 3,57% (1/28) en la embriofetopatía por diabetes crónica y un máximo del 100% (1/1) en la embriofetopatía por varicela.

## Discusión

Nos hallamos ante un defecto ocular que ha sido generalmente poco estudiado, y del que apenas existen estudios epidemiológicos en todo el mundo. El presente trabajo constituye el primero que aborda el estudio de la **anoftalmía/microftalmía en síndromes** sobre una muestra tan amplia de recién nacidos en España, procedentes del registro multicéntrico del ECEMC.

Tabla VII Síndromes de causa ambiental (embriofetopatías) con A/M en recién nacidos vivos y su prevalencia

Embriofetopatía	Con A/M		Total (100%)	
	Nº	(%)	Nº	Prevalencia*
Diabetes crónica	1	(3,57)	28	2,33
Rubéola	2	(25)	8	0,67
Varicela	1	(100)	1	0,08
Toxoplasma	1	(25)	4	0,33
Infección connatal NE	1	(33,33)	3	0,25
Alcohólica	2	(7,69)	26	2,17

NE: No especificada.

\* Prevalencia por 100.000 recién nacidos vivos.

La A/M puede observarse como único defecto en el recién nacido, es decir, como defecto «aislado», o bien puede presentarse asociada a otras alteraciones del desarrollo prenatal constituyendo un cuadro de múltiples anomalías. En un trabajo previo<sup>(17)</sup> ya pudimos constatar en nuestros datos la clara tendencia de la A/M a presentarse asociada a otros defectos congénitos, tanto en síndromes como en otros tipos de cuadros polimalformativos. En el presente análisis hemos observado que, del total de niños con A/M, los síndromes representan un porcentaje relativamente elevado (el 34,01% de los nacidos vivos con A/M, y el 11,76% de los nacidos muertos). Dicho porcentaje es superior al que se aprecia para otros defectos congénitos en el ECEMC<sup>(17,18)</sup>, como la anencefalia, la espina bífida, el hipospadias o el labio leporino, por citar algunos ejemplos, que tienden a presentarse aislados con mayor frecuencia que la A/M. Pero, aparte de ser elevado el porcentaje de casos sindrómicos entre los recién nacidos con A/M, es amplia la variedad de síndromes encontrados. Así, siguiendo la metodología de análisis clínico del ECEMC, hemos identificado en nuestra base de datos un total de 22 tipos distintos de síndromes entre los niños nacidos vivos con A/M (Tablas V y VII) y un tipo diferente adicional en recién nacidos muertos. Hemos observado, además, diversas alteraciones cromosómicas (Tabla IV). Efectivamente, se sabe que la A/M forma parte de multitud de síndromes y cuadros clínicos polimalformativos<sup>(19,20)</sup>. Así, en la base de datos POSUM<sup>(19)</sup> se incluyen un total de 129 entidades publicadas, excluyendo síndromes cromosómicos, en las que, bien ocasionalmente, o bien como uno de los rasgos más característicos del cuadro en cuestión, se encuentra la A/M. Asimismo, en la London Dysmorphology Data Base<sup>(20)</sup> se describen 97 síndromes y cuadros con múltiples defectos congénitos asociados a A/M. No obstante, estos datos proceden fundamentalmente de las descripciones aisladas de casos o pequeños grupos de casos que presentan dichos cuadros clínicos, y no del estudio específico y sistemático de la anomalía ocular en sus distintas formas de presentación clínica. Llama la atención al efectuar ese análisis sistemático, tal como hemos observado en este trabajo (Tabla II) y como se comentó en un trabajo previo<sup>(17)</sup>, la gran heterogenei-

dad etiológica de los síndromes con A/M, que presentan todo tipo de causas (alteraciones cromosómicas, génicas y exposición prenatal a teratógenos).

El factor etiológico más importante de los síndromes con A/M en nuestros datos son las **cromosomopatías**, que suponen el 67,86% del total de síndromes con A/M. Este hecho nos habla de la gran importancia del estudio citogenético en los niños polimalformados con A/M. En este sentido, conviene tener en cuenta las alteraciones cromosómicas detectadas en nuestros casos, ya que aparte de las trisomías 13, 18 y 21, y de la monosomía X, que tiene un fenotipo más reconocible, el 26,32% de los casos de A/M con cromosomopatías (15 de 57) tenían alteraciones estructurales. La identificación de dichas alteraciones estructurales es importante porque generalmente no son predecibles a partir del fenotipo y, por otra parte, van a comportar un pronóstico diferente y tienen unas especiales implicaciones en el asesoramiento a los padres. Está claro, por tanto, que a la hora de efectuar el diagnóstico de un síndrome etiológico en un niño polimalformado con A/M, es fundamental contar, entre otros estudios, con el cariotipo. En este sentido, consideramos que el menor porcentaje de síndromes entre los recién nacidos muertos con A/M en nuestros datos puede ser debido, al menos en parte, a la falta de estudio cromosómico en los niños muertos intraútero. En estos niños siempre ha sido difícil obtener una muestra de tejido válida para el estudio citogenético. No obstante, en los últimos tiempos, en nuestro grupo se ha desarrollado una técnica de cultivo de condrocitos<sup>(21)</sup> que permite el estudio cromosómico de los recién nacidos muertos, aun con un cierto grado de maceración. Por ello, recomendamos la extracción de una muestra de cartílago en estos casos para su estudio citogenético.

Por lo que respecta a los **síndromes genéticos no cromosómicos** con A/M, tal como hemos constatado en nuestros datos, nuevamente es patente la heterogeneidad etiológica a la que ya hemos hecho referencia, a juzgar por la diversidad de síndromes en los que aparece la A/M, y los distintos modos de herencia que presentan. La heterogeneidad de la A/M, que parece ser una constante, también es aplicable en relación con los síndromes de etiología ambiental, o **embriofetopatías**. Así, hemos observado A/M tanto en cuadros atribuibles a enfermedades crónicas maternas (como la diabetes), o a afecciones agudas (infecciones víricas por rubéola o varicela, o protozoarias como el toxoplasma), o a agentes que no están relacionados con la morbilidad materna, como la ingesta de alcohol durante el embarazo. En este sentido hemos de destacar que, de los ocho casos de A/M con embriofetopatías, sólo uno tenía la embriofetopatía por diabetes, y el resto eran embriofetopatías por alcohol o los agentes infecciosos mencionados. Es importante subrayar este hecho, porque este último grupo de embriofetopatías se podrían prevenir de forma más o menos sencilla. Así, el alcohol es perfectamente evitable durante la gestación, y en relación con las infecciones también se puede ejercer un cierto grado de prevención siguiendo los planes de vacunación de la infancia y la adolescencia, observando unas mínimas normas de

higiene y planificando las gestaciones para evitar exposiciones nocivas en períodos críticos del desarrollo prenatal.

Entre todos los síndromes identificados, destacamos los síndromes de Hallermann-Streiff, Aicardi, Langer-Giedion, Fryns, Kingston, microftalmía-catarata, Nager y pseudotrisomía 13, que muestran muy baja frecuencia en nuestros datos, ya que a pesar de haber estudiado más de 1.200.000 nacimientos, sólo hemos registrado uno o dos casos con esos diagnósticos. Algunos de ellos, como el de Hallermann-Streiff, son realmente muy difíciles de diagnosticar durante los 3 primeros días de vida, siendo muy poco frecuentes en el área de neonatología. No obstante, un detallado examen oftalmológico neonatal puede ser muy útil para la identificación de algunos de estos síndromes, como el de microftalmía-catarata, o el Aicardi, en los que la alteración ocular puede constituir uno de los criterios determinantes del diagnóstico. Resaltamos también entre nuestros síndromes, el caso que presentaba el que hemos denominado «síndrome de anoftalmía y atresia de esófago». Dicho caso fue publicado por nuestro grupo<sup>(22)</sup> por tratarse de la segunda observación descrita en el mundo en un niño sin anomalías cromosómicas aparentes, lo que nos da idea de que ciertamente debe ser un cuadro poco frecuente.

En otro orden de cosas, y teniendo en cuenta todo lo anterior, las cifras de prevalencia al nacimiento que mostramos en este trabajo para los distintos síndromes, deben ser consideradas como estimaciones mínimas de su prevalencia en la población. Este hecho es debido, también, a que no es posible disponer en todos los casos de la información correspondiente a los estudios complementarios necesarios para llegar a un diagnóstico de certeza de determinados síndromes. Así, algunos de los casos con A/M aislada podrían tener otros factores más difícilmente detectables en el período neonatal, y ciertos casos polimalformados con A/M podrían realmente tener síndromes que no han podido ser identificados por carecer de tales estudios complementarios. Hay que tener en cuenta que algunos niños fallecen en el período neonatal sin que se pueda realizar el estudio necrópsico o el cariotipo. Por otra parte, aun disponiendo del cariotipo y el resultado de otras pruebas diagnósticas si el niño fallece, en algunos casos (fundamentalmente si se trata de niños polimalformados) no hemos podido efectuar su seguimiento porque fueron derivados poco después de su nacimiento a otros centros más especializados. Ese seguimiento es importante porque algunos de los síndromes con A/M presentan retraso del desarrollo motor o retraso mental, que aparecen en etapas posteriores al período de observación del ECEMC (que abarca los 3 primeros días de vida). Por tanto, si no se realiza un seguimiento más prolongado no es posible efectuar el diagnóstico de tales síndromes. A estos inconvenientes hay que añadir, en relación con las embriofetopatías producidas por infecciones maternas durante la gestación, la dificultad para conocer con certeza los problemas infecciosos padecidos por la madre. Por tanto, cabe la posibilidad de que algún caso con dichas embriofetopatías no haya podido ser reconocido al nacimiento.

Finalmente, a modo de conclusión tras la realización de es-

te trabajo, interesa subrayar varios aspectos, que ya han sido apuntados a lo largo de esta discusión, pero que pueden constituir pautas de actuación ante el nacimiento de un niño con A/M, sea vivo o muerto. Dada la tendencia del defecto a presentarse asociado a otras anomalías, es aconsejable efectuar un estudio detallado encaminado a descartar o confirmar la existencia de otros defectos concomitantes. Asimismo, debe realizarse la toma de muestras adecuadas (incluso en recién nacidos muertos) que permitan el estudio citogenético. Conviene también escuchar cuidadosamente la historia prenatal, buscando tanto afecciones crónicas, como padecimientos agudos de tipo infeccioso, y exposiciones a teratógenos. Si la supervivencia del niño lo permite, debe llevarse a cabo un seguimiento, tanto del desarrollo motor, como psicológico, vigilando especialmente la aparición de retrasos. Todos los aspectos que acabamos de comentar, que son siempre importantes en todo niño que presente defectos congénitos, lo son especialmente en los niños con A/M, dada la tendencia probada de éste a presentarse en síndromes, y teniendo en cuenta que del diagnóstico etiológico depende el asesoramiento a la familia en cuanto a los riesgos de recurrencia, detección de portadores en los casos oportunos, y posibilidades de diagnóstico prenatal.

## Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado en parte con una ayuda de la **Fundación ONCE**.

## Bibliografía

- 1 Bateman JB. Microphthalmos. En: Kivlin JD (ed). *Developmental abnormalities of the eye*. Little, Brown and Company. Boston, EE.UU. 1984.
- 2 Sjögren T, Larsson T. Microphthalmos and anophthalmos with or without coincident oligophrenia. A clinical and genetic-statistical study. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1949;**56**:1-103.
- 3 Fraser GR, Friedman. The causes of blindness in childhood. A study of 766 children with severe visual handicaps. Ed. Johns Hopkins Press. Baltimore, EE.UU. 1967.
- 4 Jan JE, Freeman RD, Scotte EP. Visual impairment in children and adolescents. Ed. Grune and Stratton. New York, EE.UU. 1977.
- 5 MacDonald AE. Causes of blindness in Canada: an analysis of 24,605 cases registered with the Canadian National Institute for the Blind. *Can Med Assoc J* 1965;**92**:264.
- 6 Weiss A, Kousseff BG. Microphthalmia: Pathogenesis and classification. *Proc Greenwood Genetic Center* 1989;**9**:222-223.
- 7 Martínez-Frías ML. Manual Operacional del ECEMC. Ed. Martínez-Frías y Bermejo. ECEMC, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid, 1995.
- 8 Martínez-Frías ML. Prevención de malformaciones congénitas. Programa de investigación epidemiológica en España (1976-1988). *An Esp Pediatr* 1989;**31**:97-99.
- 9 Martínez-Frías ML. Defectos congénitos en España: Diez años de vigilancia epidemiológica. Monografías de Estudios Sanitarios. Ed. Dirección General de Planificación Sanitaria, Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1989.
- 10 Martínez-Frías ML, Frías JL, Rodríguez-Pinilla E, Urioste M, Bermejo E, Cereijo A, Gaya F. Value of clinical analysis in epidemiological re-

- search: The Spanish Registry experience. *Am J Med Genet* 1991;**41**:192-195.
- 11 Martínez-Frías ML, Urioste M. Segmentation anomalies of the vertebrae and ribs: A Developmental Field Defect: Epidemiologic evidence. *Am J Med Genet* 1994;**49**:36-44.
  - 12 Martínez-Frías ML. Developmental Field Defects and Associations: Epidemiological evidence of their relationship. *Am J Med Genet* 1994;**49**:45-51.
  - 13 Martínez-Frías ML. Primary Midline Developmental Field. I. Clinical and Epidemiological Characteristics. *Am J Med Genet* 1995;**56**:374-381.
  - 14 Mann I. Developmental abnormalities of the eye. Cambridge University Press for the Br J Ophthalmol. London, 1937.
  - 15 Clementi M, Bianchi F, Calabro A, Calzolari E, Mastroiacovo P, Spagnolo A, Tenconi R. Eye malformations: an epidemiological study in a million births in Italy. 25th Annual Meeting of the European Society of Human Genetics. Barcelona, 6-9 de mayo de 1993.
  - 16 Castilla EE y 12 Miembros del ICBDMS. Clusters of anophthalmia: no further clues from global investigation. *Br Med J* 1994;**308**:206.
  - 17 Martínez-Frías ML, Frías JL, Salvador J. Clinical-epidemiological analysis of malformations. *Am J Med Genet* 1990;**35**:121-125.
  - 18 Bermejo E, Cuevas L, Martínez-Frías ML. Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas. Boletín del ECEMC: *Revista de Dismorfología y Epidemiología* 1995; Serie III, **6**:37-80.
  - 19 POSSUM (Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations). V 4.0. Computer Power Group and The Murdoch Institute for Research into Birth Defects. Melbourne, Australia, 1994.
  - 20 London Dymorphology Data Base. Syndrome program. V 2.2. Winter R, Baraitser M. Middlesex y Londres, Reino Unido, 1987.
  - 21 Urioste M. Chromosome cultures from human cartilage. *Am J Med Genet* 1993;**46**:123-125.
  - 22 Arroyo I, García MJ, Cimadevilla CE, Carretero V, Bermejo E, Martínez-Frías ML. Bilateral anophthalmia, esophageal atresia, and right cryptorchidism: A new entity?. *Am J Med Genet* 1992;**43**:686-687.