

## COMUNICACIÓN CORTA

**MONOCROMATISMO DE CONOS AZULES LIGADO A X.  
UNA FAMILIA AFECTA****X-LINKED BLUE CONE MONOCHROMATISM.  
A FAMILIAL CASE REPORT**COCO MARTÍN RM<sup>1</sup>**RESUMEN**

**Caso Clínico:** Se presenta una familia afecta de monocromatismo de conos azules ligada a X. Hay 4 varones afectados y 9 mujeres portadoras identificadas.

**Discusión:** El diagnóstico clínico de monocromatismo de conos azules se basó en la presencia de una visión de colores severamente afectada, mala AV, nistagmus, ERG fotópico casi ausente con conservación de la función azul, y una historia familiar compatible con herencia recesiva ligada a X. Las mujeres portadoras tenían función visual y motilidad ocular normal. Es importante conocer las disgenesias no progresivas de conos para poder hacer el diagnóstico genético de las enfermedades incluídas en este grupo.

**Palabras clave:** Monocromatismo de conos azules, diagnóstico genético.

**SUMMARY**

**Clinical Case:** A family affected by X-linked blue cone monochromatism is presented. There are 4 male affected individuals and 9 female carriers.

**Discussion:** The diagnosis of blue cone monochromatism is based on severely affected color vision with preserved blue function, poor visual acuity, nystagmus, nearly absent photopic ERG, and a family pedigree compatible with X-linked inheritance. The female carriers showed normal visual function and ocular motility. It is important to be familiar with non progressive cone dysgenesis in order to make a genetic diagnosis of the illnesses in this group (*Arch Soc Esp Oftalmol* 2005; 80: 35-40).

**Key words:** Blue Cone Monochromatism, genetic diagnosis.

Recibido: 18/5/04. Aceptado: 17/1/05.

Unidad de Mácula y Degeneraciones Retinianas. Instituto Universitario de Oftalmología Aplicada de la Universidad de Valladolid. Valladolid. España.

<sup>1</sup> Doctor en Medicina.

Los autores manifiestan que no tienen interés comercial ni han recibido apoyo económico.

Correspondencia:

Rosa M.<sup>a</sup> Coco Martín

Instituto de Oftalmobiología Aplicada (IOBA). Facultad de Medicina

C/ Ramón y Cajal, 7

47005 Valladolid

España

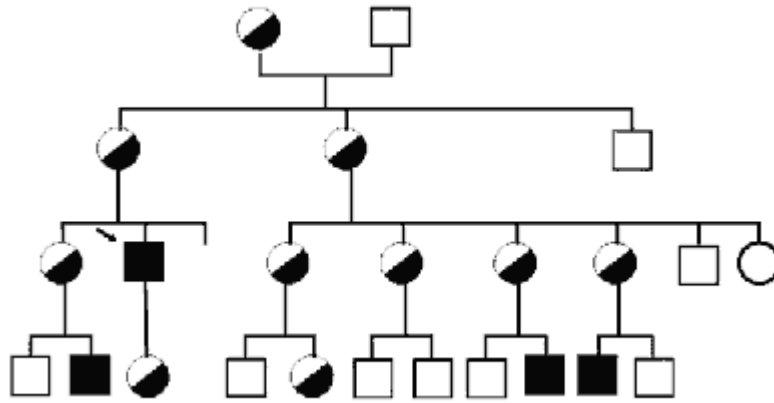
E-mail: [rosa@ioba.med.uva.es](mailto:rosa@ioba.med.uva.es)

## INTRODUCCIÓN

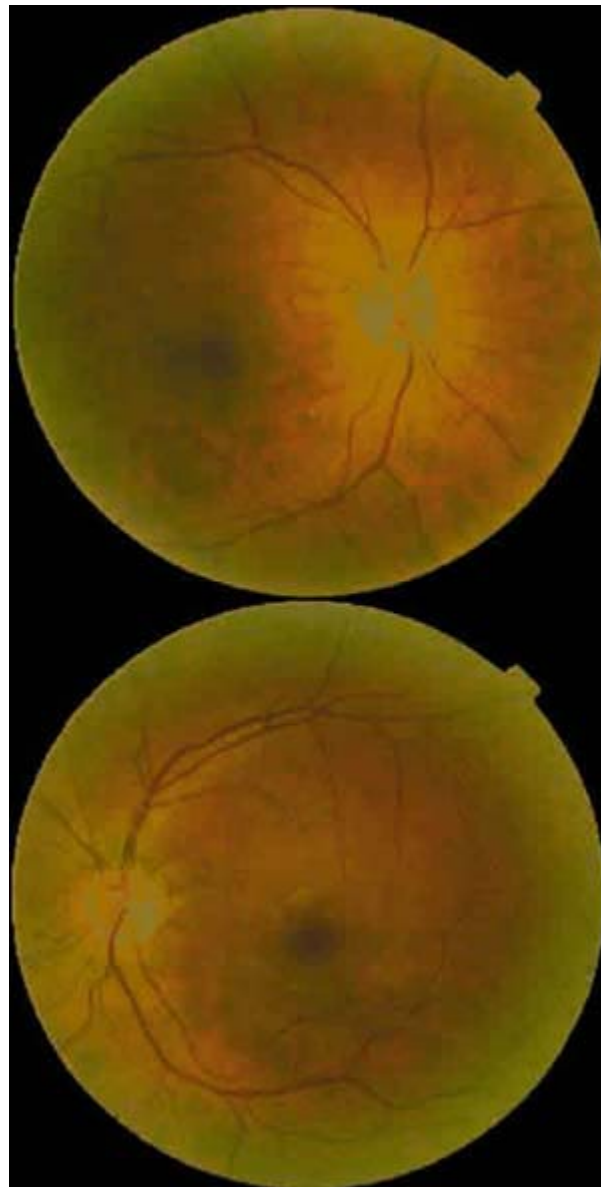
Las enfermedades hereditarias que afectan a los conos comprenden un grupo heterogéneo de patologías caracterizadas por pérdida de visión, anomalías en la visión del color, escotomas centrales, y un grado variable de nistagmus y fotofobia. Aquí se presenta una familia afecta de monocromatismo de conos azules ligada a X, una enfermedad poco prevalente y a menudo confundida con el monocromatismo de bastones o con distrofias de conos incipientes.

## CASO CLÍNICO

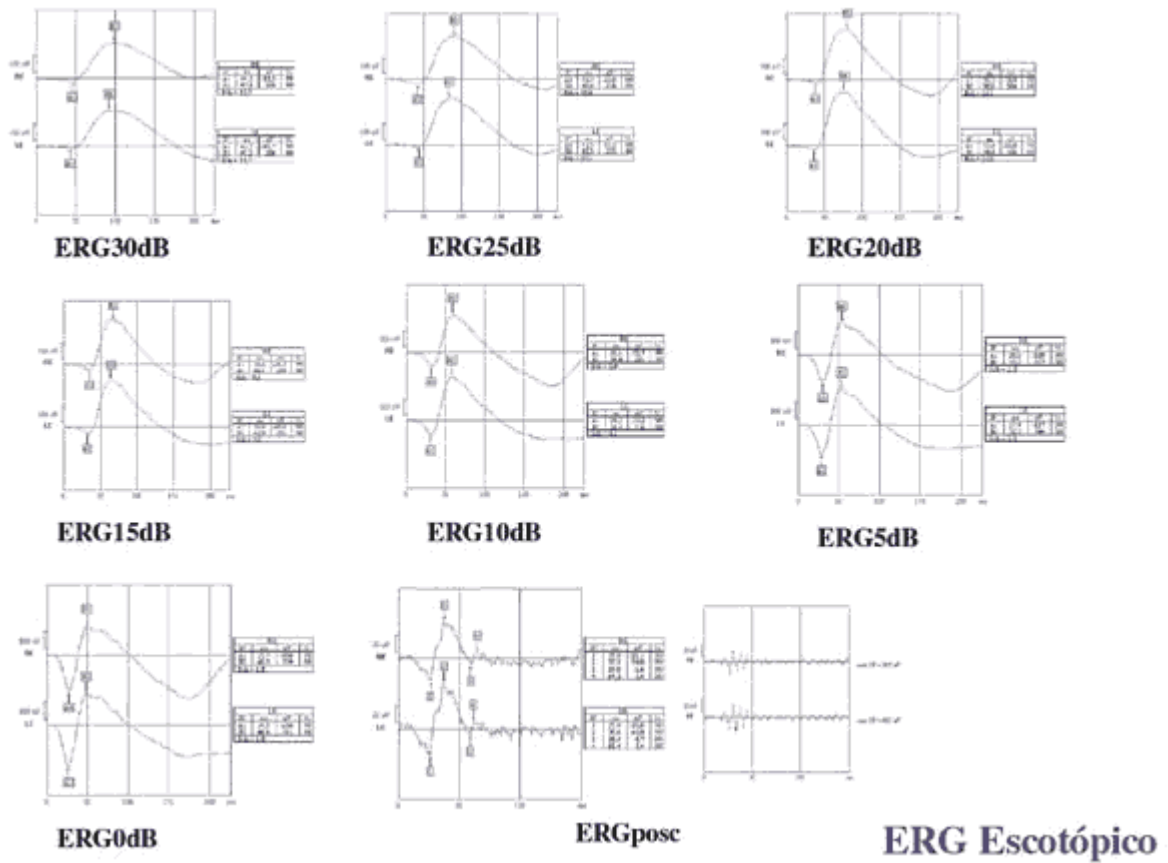
Varón de 29 años con diagnósticos previos de nistagmus pendular, miopía magna, monocromatopsia, ambliopía orgánica bilateral, nictalopia y distrofia de conos. Refería ver mal desde la infancia, fotofobia, deslumbramiento y estaba más cómodo en oscuridad sin haber notado progresión en la enfermedad. Varios varones de la familia padecían la misma enfermedad y estaban emparentados entre sí a través de mujeres sanas, lo que sugería una herencia recesiva ligada a X ([fig. 1](#)). La agudeza visual era de 0,16 en ambos ojos. Presentaba miopía media y astigmatismo. El resto de la exploración rutinaria incluido el fondo de ojo ([fig. 2](#)) fue normal, excepto por un evidente nistagmus horizontal. Se realizó test de colores de Farnsworth Munsell 100 Hue que mostró ceguera completa de colores con cierta conservación de la visión de los azules. Las pruebas escotópicas del ERG y los potenciales oscilatorios fueron normales ([fig. 3](#)). Los registros fotópicos, incluido el 30Hz-flicker, fueron planos en ambos ojos, confirmando una mala respuesta del sistema de conos ([fig. 4](#)). El ERG en Patrón (PERG) era plano, lo que era esperable por el nistagmus. El ERG Multifocal (MERG) mostró alteración de las respuestas foveales, con un anillo de respuestas razonablemente conservadas alrededor, y un halo de disminución de respuesta en los 10° más periféricos de los 50° explorados en esta prueba ([fig. 5](#)). Hay que interpretar estos resultados con cautela debido a la mala fijación por el nistagmus. El número de respuestas válidas superó las 4.500 en OD y las 4.000 en el OI. El cuadro clínico resultaba compatible por lo tanto con el diagnóstico de Monocromatismo de Conos Azules ligado a X (MCA). Se realizó estudio genético que confirmó el diagnóstico y reveló la presencia de más mujeres portadoras de lo que inicialmente sugería la historia familiar ([fig. 1](#)). Estas últimas eran asintomáticas con exploración oftalmológica normal.



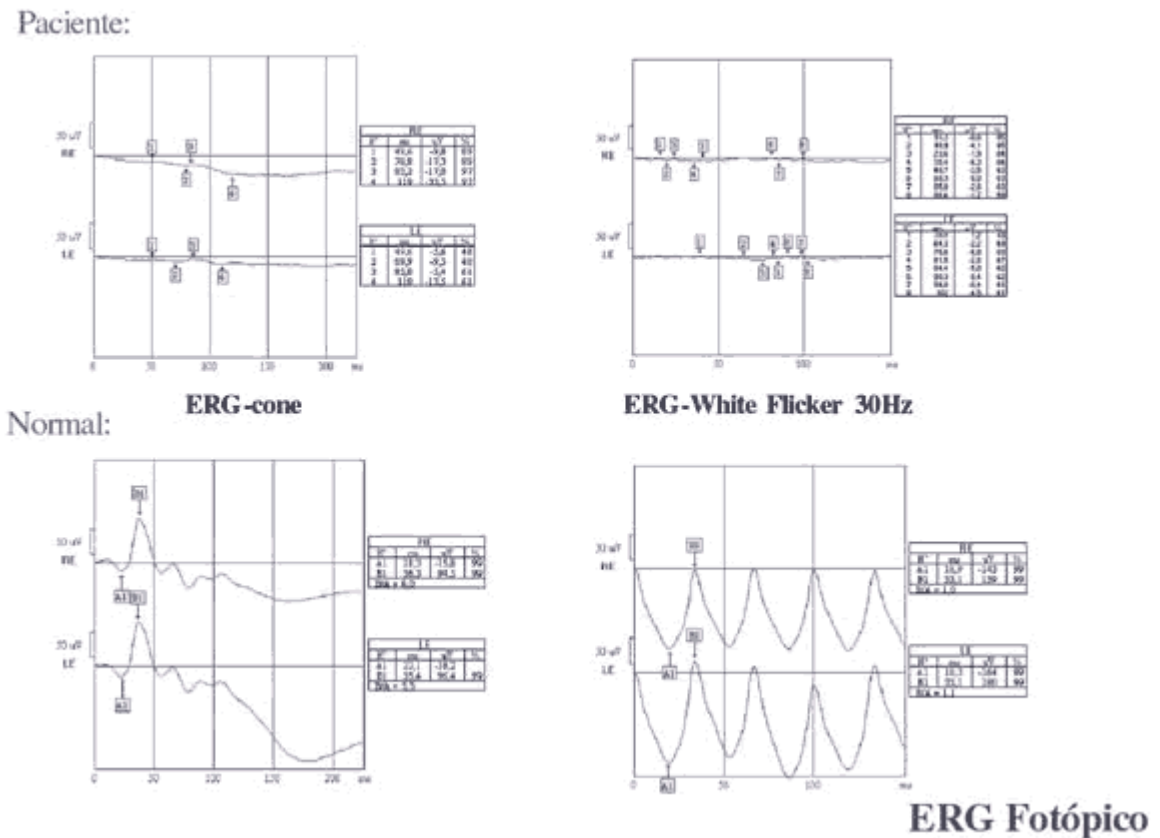
*Fig. 1. Árbol genealógico de la familia después de hacer el estudio genético. Muestra la existencia de mujeres portadoras que no conocían el riesgo de transmitir la enfermedad a su descendencia.*



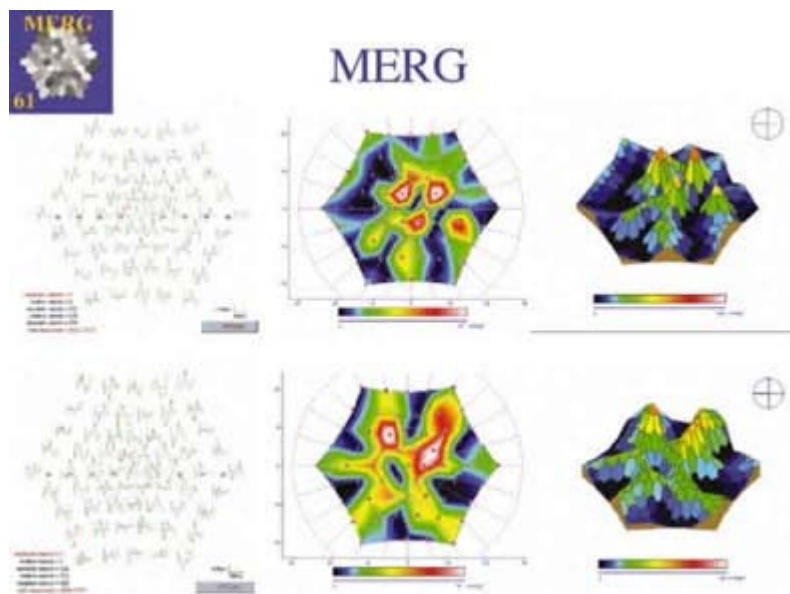
*Fig. 2. Fondo de ojo de este enfermo con apariencia básicamente normal, aunque presentaba un tímido aspecto granulado en el área macular.*



**Fig. 3.** ERG estándar siguiendo normativa ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision). Las pruebas escotópicas son absolutamente normales.



**Fig. 4.** ERG fotópico siguiente normativa ISCEV. Los registros son planos en el paciente (arriba) comparados con los normales (abajo).



**Fig. 5.** El ERG multifocal (MERG) muestra una mala respuesta en el área macular en AO (OD arriba y OI abajo). A la derecha se presentan las respuestas locales, en el centro la representación en dos dimensiones de la amplitud de la onda P1 y a la izquierda la representación en 3 dimensiones. Se explora 61 áreas que aumentan en tamaño al alejarnos de la fovea.

## DISCUSIÓN

Las enfermedades hereditarias que afectan a los conos pueden ser estacionarias y progresivas. Las progresivas son las conocidas distrofias de conos, mientras que las estacionarias (disgenesias no progresivas de conos) suelen ser problemas del desarrollo del sistema de conos y se acompañan de un variado espectro de hallazgos clínicos y psicofísicos. Entre ellas se encuentran las cegueras congénitas de colores que se clasifican en tricromatismos anómalos, dicromatismos y monocromatismos. En los monocromatismos, existe funcionamiento de un solo tipo de pigmento de conos de entre los 3 existentes normalmente. Pueden funcionar sólo los conos rojos (L) o sólo los conos verdes (M) lo que produce una ceguera completa de colores, aunque la visión y el ERG serán normales. Sin embargo, si sólo existen conos azules (S) habrá mala agudeza visual, ya que este tipo celular está ausente del área foveal. Por último, la acromatopsia congénita o monocromatismo de bastones (MB) consiste en una reducción del número de conos extrafoveales con estructura anormal de los conos foveales. Estos dos últimos cuadros comparten su clínica de mala AV, nistagmus, fotofobia, miopía, ceguera completa de colores y cambios mínimos en el fondo de ojo. Se diferencian en que el MCA tiene herencia recesiva ligada a X y el MB, mucho más frecuente, tiene herencia autosómica recesiva. El MCA es una rara enfermedad en la que sólo los bastones y los conos S tienen una sensibilidad y un funcionamiento normales. Su existencia fue demostrada definitivamente por Hess en 1989, aunque Blackwell y Blackwell en 1957 ya intuyeron su posible existencia (1). Los pacientes con esta patología suelen ser varones cuyas pruebas electrofisiológicas muestran un ERG escotópico normal, sin evidencia de función de conos pues los conos azules contribuyen poco a esta respuesta (2) como sucede en nuestro paciente. Recientemente se han encontrado evidencias de que puede existir progresión de la enfermedad en individuos de edad avanzada (3). Las mujeres portadoras de la enfermedad suelen ser normales, aunque a veces presentan nistagmus y/o disminución leve en las amplitudes del ERG fotópico.

Al estudiar la estructura molecular de los loci de la visión de color, se ha visto que el pigmento azul depende de un gen localizado en el cromosoma 7. Los del pigmento rojo y

verde están juntos en la región Xq28 y son muy similares. El orden en el que se localizan normalmente es: LCR (región controladora del locus)-pigmento rojo-pigmento verde, siendo muy frecuentes las duplicaciones en estos genes y los genes híbridos (4). Debido a la acción controladora de LCR sólo se transcriben los dos primeros genes, por lo que, aunque existan alteraciones en la secuencia o duplicaciones que afecten a los genes a partir de la tercera posición éstos no se transcriben y por lo tanto no existe repercusión clínica. Las alteraciones más comunes en las cegueras de colores surgen frecuentemente de esos genes híbridos rojo-verde, como sucede con la deuteranomalía.

El monocromatismo de conos azules presenta una gran heterogeneidad genética. Basándose en los resultados de los estudios moleculares realizados hasta el momento, las mutaciones causales de este problema visual se clasifican en dos tipos diferentes. En un primer grupo se incluyen las deleciones del locus de la región control del gen normal del pigmento verde. Estas alteraciones génicas anulan el proceso de transcripción, y secundariamente, inactivan la función de los conos rojos y verdes. La segunda clase de mutaciones incluye aquellos reordenamientos de los genes de los pigmentos rojo y verde que dan lugar a su inactivación. La alteración más frecuente dentro de este grupo es la mutación por sustitución de una cisteína a una arginina en el codon 203 del gen híbrido rojo-verde, denominada C203R (5). Esta mutación se puede poner de manifiesto mediante la amplificación del ADN mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa, seguido de una digestión enzimática con BstUI y posterior visualización de los productos de la digestión (4). El estudio molecular realizado a los individuos de nuestra familia (Universidad de Aarhus, Dinamarca) puso de manifiesto la presencia de dicha mutación C203R en los varones afectados, identificándose, además, a diversas portadoras asintomáticas. Los oftalmólogos tenemos un papel crucial haciendo un diagnóstico clínico correcto que permita la realización de estudios genéticos que a su vez serán claves, no sólo en la detección de portadoras y por lo tanto en el consejo genético, sino también en la aparición, diseño e indicación de nuevas opciones terapéuticas para las enfermedades hereditarias de la retina en el futuro.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hess RF, Mullen KT, Sharpe LT, Zrenner E. The photoreceptors in atypical achromatopsia. *J Physiol* 1989; 417: 123-149.
2. Fishman GA. *Ophthalmology monographs 2. Electrophysiologic testing in disorders of the retina, optic nerve, and visual pathway. Second Edition.* Singapore: LEO; 2001.
3. Michaelides M, Jonson S, Simunovic MP, Bradshaw K, Holder G, Mollon JD et al. Blue cone monochromatism: a phenotype and genotype assessment with evidence of progressive loss of cone function in older individuals. *Eye* 2005; 19: 2-10.
4. Nathans J, Maumenee IH, Zrenner E, Sadowski B, Sharpe LT, Lewis RA et al. Genetic heterogeneity among blue-cone monochromats. *Am J Hum Genet* 1993; 53: 987-1000.
5. Ladekjer-Mikkelsen AS, Rosenberg T, Jorgensen AL. A new mechanism in blue cone monochromatism. *Hum Genet* 1996; 98: 403-408.

28015 - MADRID  
Tels.: 91 544 58 79 - 91 544 80 35  
Fax: 91 544 18 47



[archivosdelaseo@infonegocio.com](mailto:archivosdelaseo@infonegocio.com)