

## SECCIÓN DE CASOS CLÍNICOS

## Enfermedad de Norrie. Presentación de un caso familiar

Olga M. Messina-Baas<sup>1</sup>, Sergio A. Cuevas-Covarrubias<sup>2</sup>

## RESUMEN

La enfermedad de Norrie (EN) se caracteriza por presentar ceguera congénita debido a una serie de cambios proliferativos y degenerativos en la retina y el vítreo. Un tercio de los pacientes tienen retraso mental y sordera neurosensorial. La EN puede diagnosticarse después del nacimiento por la presencia de leucocoria causada por anomalías en las estructuras retrocristalinianas. Aunque la EN se transmite como un rasgo recesivo ligado al X, algunas mujeres pueden tener anomalías oculares. El gen de la EN (el gen ND, por sus siglas en inglés), se localiza en Xp11.3-11.4 y comprende una región de 600 kb. La mayoría de los pacientes presentan mutaciones puntuales mientras que una minoría tiene deleciones totales o parciales del gen ND. En el presente estudio, analizamos a una familia con EN que presentó variabilidad clínica. Señalamos también la necesidad de establecer un diagnóstico correcto y conocer el defecto molecular en el gen ND para descartar posibles portadoras y así ofrecer un asesoramiento genético adecuado.

**Palabras clave:** Enfermedad de Norrie, proteína Norrina, asesoramiento genético.

## SUMMARY

Norrie disease (ND) is characterized by congenital blindness due to proliferative and degenerative changes in retina and vitreous. One third of the patients harbor mental retardation and neurosensory deafness. ND can be diagnosed after birth by the presence of leukocoria caused by anomalies in retrolental structures. Although ND is transmitted as an X-linked recessive trait, some female carriers can show ocular anomalies. ND gene is on Xp11.3-11.4 and spans 600 kb. Most of the patients present point mutations while a minor number of patients have deletions in the ND locus. In the present study, we analyzed a family with ND, which presented clinical variability. We also point out that it is important to establish a correct diagnosis and to identify the molecular defect in the ND gene in order to detect carriers and offer a correct genetic counseling.

**Key words:** Norrie disease, Norrin protein, genetic counseling.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Norrie (EN) (OMIM 310600) es un padecimiento con un patrón de herencia recesivo ligado al X. Se caracteriza por presentar ceguera congénita debido a una serie de cambios degenerativos en retina así como atrofia ocular progresiva. Los cambios oculares incluyen catarata, estrechamiento de la cámara anterior, sinequias anteriores y posteriores, tejido fibrovascular retrocristaliniano, hemorragias vitreoretinianas, desprendimiento de retina y pseudoglioma (1-3). Alrededor de una tercera parte de los pacientes tiene retardo mental y sordera neurosensorial en

distintos grados aun en la misma familia (4). El gen de la enfermedad de Norrie (gen ND, por sus siglas en inglés) se localiza en el cromosoma X en la zona de bandeado p11.3-11.4. Se extiende sobre una región de 600 kb, cercana a los genes de la monoamino oxidasa (MAOA y MAOB). El gen ND consta de 3 exones de los cuales únicamente el exon 2 y el exon 3 codifican para aminoácidos (5, 6). Las principales alteraciones moleculares observadas en el gen ND son en sentido equivocado, seguidas por mutaciones sin sentido y deleciones (7). También se han observado mutaciones en el gen ND en pacientes con vitreoretinopatía exudativa ligada al X (XL-EVR), retinopatía del prematuro (ROP) y la

<sup>1</sup>Servicio de Oftalmología y <sup>2</sup>Servicio de Genética, Hospital General de México, Facultad de Medicina, UNAM, México D.F., México.  
Correspondencia: Dr. Sergio A. Cuevas-Covarrubias. Servicio de Genética, Hospital General de México. Facultad de Medicina, UNAM. Dr. Balmis 148, Doctores 06726, México D.F., México. Tel (52 55) 10350599, Fax (52 55) 10350600. Email [sergioa@servidor.unam.mx](mailto:sergioa@servidor.unam.mx)

enfermedad de Coats (8-12). El gen ND codifica para la proteína norrina, un polipéptido de 133 aminoácidos que consta de un péptido señal de 24 residuos en la región N-terminal y un dominio de cisteínas en la región C-terminal. La proteína norrina es secretada para formar dímeros que posteriormente conforman una importante unidad estructural de oligómeros asociados a la matriz extracelular (13-15). Se ha propuesto que las manifestaciones clínicas en la EN se deben a las alteraciones en la composición de la matriz extracelular (16-18).

El objetivo del presente estudio es describir una familia con EN y señalar la importancia de establecer los diagnósticos clínico y molecular correctos para ofrecer un asesoramiento genético adecuado.

## PACIENTES Y MÉTODOS

La genealogía de la familia se muestra en la figura 1. El propositus (IV1) tenía 8 años de edad, producto de la primera gesta con embarazo normoevolutivo y parto sin complicacio-

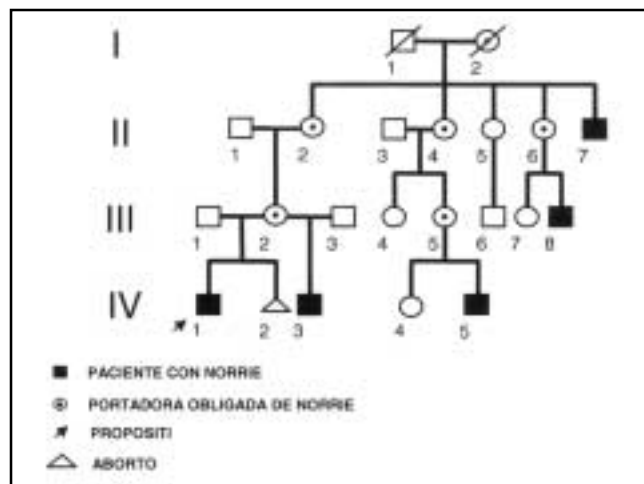


Fig. 1. Árbol genealógico de la familia.

nes. Excepto por la afección ocular de la madre (III2), los padres del propositus eran jóvenes, sanos y no consanguíneos. El desarrollo psicomotor y la evaluación auditiva fueron normales en el paciente. A la exploración física, el propositus mostró ceguera con nistagmus, opacidades corneales, sinequias posteriores, catarata y estrechamiento de la cámara anterior (fig. 2). El ojo izquierdo del propositus, aunque también con pérdida de la visión, presentaba menos cambios degenerativos mientras que su madre, la portadora obligada III2, presentaba exotropía y ambliopía en su ojo izquierdo.

El estudio ultrasonográfico de los ojos del paciente reportó atrofia ocular anteroposterior de 17 a 20 mm así como desprendimiento de retina. El paciente II7, tío abuelo del propositus, estaba recluido en un hospital psiquiátrico por retardo mental grave. La madre, la portadora obligada III5, refirió que este familiar suyo también presentó ceguera congénita, asumiendo por nuestra parte que se trataba de la EN.

Los pacientes II8 y IV5 presentaron ceguera congénita refiriendo sus familiares que habían sido previamente diagnosticados con EN.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A través del análisis clínico de la familia se observó la presencia de variabilidad fenotípica, ya que un miembro afectado, además de la EN, tenía desórdenes psiquiátricos (sujeto II7), mientras que el propositus tenía el ojo izquierdo menos afectado que el ojo derecho. La madre (III2), portadora obligada del paciente (IV1), presentaba exotropía monocular del ojo izquierdo y ambliopía. Esta ambliopía parecería representar un rasgo asociado de la EN en esta paciente portadora, ya que difícilmente esta característica clínica pudiera ser una manifestación de la EN observada en una mujer portadora. En ninguno de los pacientes se observó la presencia de sordera de ningún tipo, empero, cabe mencionar que estudios recientes consideran que la evolución de esta alteración puede presentarse en edades tardías, por lo que en muchos casos no se detecta al momento de la revisión.

Aunque el modo de transmisión de la EN es recesivo ligado al X, el análisis molecular del gen ND en esta familia es importante para poder establecer la causa molecular y así ofrecer un asesoramiento genético adecuado. En los casos esporádicos es primordial descartar si el paciente representa una mutación de novo, o bien, si ésta ha sido heredada de la madre. Esto último permitiría conocer si las hijas son o no portadoras de la enfermedad, como es el caso de la familia aquí estudiada en la cual, mediante el conocimiento del defecto molecular, podríamos saber si la hija IV4 es portadora o no del padecimiento.

La EN es una entidad compleja con ceguera congénita en la cual un tercio de los pacientes tiene retardo mental y sordera neurosensorial. La mayoría de los pacientes con EN tienen mutaciones puntuales (>60%) mientras que el resto (>20%) presentan deleciones parciales o totales del gen ND. En algunos sujetos se observa también hipogonadismo, microcefalia y otras alteraciones sistémicas posiblemente debido a defectos de genes contiguos, conocidos también como aneusomías segmentales. Estas alteraciones se refieren a la participación de varios genes afectados, producto de distintos mecanismos, que causan una serie de alteraciones fenotípicas (19, 20). También se han reportado mutaciones en el gen ND en la XL-EVR, RP y enfermedad de Coats. La presencia de diferentes fenotipos en la EN con la misma mutación (*v.gr.* Arg121Trp) (10, 21, 22) indica la participación de factores epigenéticos o de productos génicos adicionales interactuando con la proteína norrina mutante. Se requiere de estudios ulteriores para descartar esta posibilidad. Cabe mencionar que la RO, XL-EVR, más que variantes alélicas de la EN, parecen representar distintas formas clínicas de la misma enfermedad. Esto podemos fundamentarlo en los hallazgos de los defectos moleculares en el gen ND en estos tres padecimientos. Es conveniente mencionar que las



**Fig. 2.** Fotografía de un ojo de uno de los propositi. Se aprecia cámara anterior estrecha, atrofia importante del iris con pérdida de criptas y pupila miótica irregular con sinequias posteriores en los 360°.

alteraciones moleculares reportadas en los 100 codones iniciales del gen ND son las más consistentes con el fenotipo clásico de la EN.

Además de la heterogeneidad genética que ocurre en la EN, es claro que la variabilidad clínica es compleja e involucra distintos mecanismos diferentes al gen ND por sí mismo. La caracterización de la proteína norrina será necesaria para explicar completamente los mecanismos que ocurren en la patogénesis de la EN.

## REFERENCIAS

1. Townes PL, Roca PD. Norrie disease (Hereditary oculo-acoustic-cerebral 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; 111:439-445.
4. Warburg M. Norrie's disease. *J Ment Defic Res* 1968; 12:247-251.
5. Berger W, Van de Pol D, Warburg M y cols. Mutations in the candidate gene for Norrie disease. *Hum Mol Genet* 1992; 1:461-465.
6. Meindl A, Berger W, Meitinger T y cols. Norrie disease is caused by mutations in an extracellular protein resembling C-terminal globular domain of mucins. *Nat Genet* 1992; 2:139-143.
7. Berger W. Molecular dissection of Norrie disease. *Acta Anatomica* 1998; 162:95-100.
8. Johnson K, Mintz-Hittner HA, Conley YP, Ferrel RE. X-linked exudative vitreoretinopathy caused by an arginine to leucine substitution (R121L) in the Norrie disease protein. *Clin Genet* 1996; 50:113-115.
9. Torrente I, Mangino M, Gennareli M y cols. Two new missense mutations (A105T and C110G) in the norrin gene in two families with Norrie disease and familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Med Genet* 1997; 72:242-244.
10. Shastry BS, Pendergast SD, Hartzler MK, Liu X, Trese M. Identification of missense mutations in the Norrie disease gene associated with Retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:651-655.
11. Black GCM, Perveen R, Bonshek R y cols. Coats disease of the retina (unilateral retinal telangiectasis) caused by somatic mutation in the NDP gene: a role for norrin in retinal angiogenesis. *Hum Mol Genet* 1999; 8:2031-2035.
12. Talks SJ, Ebenezer N, Hykin P y cols. De novo mutations in the 5' regulatory region of the Norrie disease gene in retinopathy of prematurity. *J Med Genet* 2000; 38:46-52.
13. Voorberg J, Fontijn R, Calafat J, Janssen H, van Mourik JA, Pannekoek H. Assembly and routing of von Willebrand factor variants: the requirements for disulphide-linked dimerization reside within the carboxy-terminal 151 amino acids. *J Cell Biol* 1991; 113:195-205.
14. Meitinger T, Meindl A, Bork P y cols. Molecular modeling of the Norrie disease protein predicts a cystine knot growth factor tertiary structure. *Nat Genet* 1993; 5:376-380.
15. Perez-Vilar J, Hill RL. Norrie disease protein (Norrin) forms disulfide-linked oligomers associated with the extracellular matrix. *J Biol Chem* 1997; 272:33410-5.
16. Mintz-Hittner HA, Ferrell RE, Sims KB y cols. Peripheral retinopathy in offspring of carriers of Norrie disease gene mutations: Possible transplacental effect on abnormal norrin. *Ophthalmology* 1996; 103:2128-2134.
17. Vitt UA, Hsu SY, Hsueh AJW. Evolution and classification of cystine knot-containing hormones and related extracellular signaling molecules. *Mol Endocrinol* 2001; 15:681-694.
18. Rehm HL, Zhang D-S, Brown MC y cols. Vascular defects and sensorineural deafness in a mouse model of Norrie disease. *J Neuroscience* 2002; 22:4286-92.
19. Moreira-Filho CA, Neustein I. A presumptive new variant of Norrie's disease. *J Med Genet* 1979; 16:125-128.
20. Donnai D, Mountford RC, Read AP. Norrie disease resulting from a gene deletion: Clinical features and DNA studies. *J Med Genet* 1988; 25:73-78.
21. Meindl A, Lorenz B, Achatz H, Hellebrand H, Schmitz-Valckenberg P, Meitinger T. Missense mutations in the NDP gene in patients with a less severe course of Norrie disease. *Hum Mol Genet* 1995; 4:489-490.
22. Shastry BS, Hejtmancik JF, Plager DA, Hartzler MK, Trese MT. Linkage and candidate gene analysis of X-linked familial exudative vitreoretinopathy. *Genomics* 1995; 27:341-344.