

11234
19
203



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**Facultad de Medicina
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
Hospital General Centro Médico "LA RAZA"
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**Relación Entre Posibles
Alteraciones del Gen Rb
(Retinoblastoma) y la
Degeneración Marginal del Joven**

TESIS DE POSTGRADO

FALLA DE ORIGEN

Para Obtener el Título de:

CIRUJANO OFTALMOLOGO

P R E S E N T A:

Dra. Patricia García Regli

ASESOR: Dr. Luis F. Perera Quintero



IMSS MEXICO, D. F.

FEBRERO 1995



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

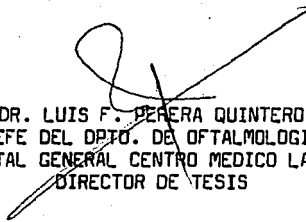
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

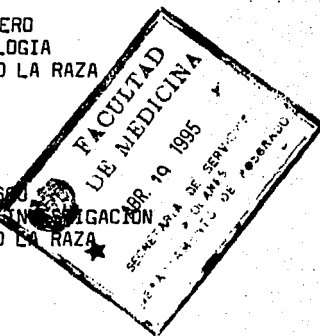
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA

OFTALMOLOGIA

RELACION ENTRE POSIBLES ALTERACIONES DEL GEN RB
(RETINOBLASTOMA) Y LA DEGENERACION MARGINAL DEL JOVEN


DR. LUIS F. PERERA QUINTERO
JEFE DEL DPTO. DE OFTALMOLOGIA
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA
DIRECTOR DE TESIS

DR. EMILIO ESCOBAR PICASO
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA



México, D.F. 1995

HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA

OFTALMOLOGIA

RELACION ENTRE POSIBLES ALTERACIONES DEL GEN Rb
(RETINOBLASTOMA) Y LA DEGENERACION MARGINAL DEL JOVEN

INVESTIGADOR RESPONSABLE.

DR. LUIS F. PERERA QUINTERO.
JEFE DEL OPTO. DE OFTALMOLOGIA
HOSP. GRAL C.M.R.

DRP. RODOLFO OCADIZ
QUIMICO ADSCRIBO AL SERVICIO DE
HEMATOLOGIA, SECCION DE BIOLOGIA MOLECULAR
LABORATORIO DE HEMATOLOGIA ESPECIAL H.E.C.M.R.

D.EN C. ENRIQUE MIRANDA
DPTO. DE GENETICA
IIB UNAM.

COLABORADORA:

DRA. PATRICIA GARCIA REGIL
RESIDENTE DE TERCER AÑO
OFTALMOLOGIA H.G.C.M.R.

I N D I C E

ANTECEDENTES CIENTIFICOS	1
MATERIAL Y METODOS	5
RESULTADOS	8
TABLAS	11
GRAFICAS	15
DISCUSION	21
CONCLUSIONES	24
BIBLIOGRAFIA	25

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Degeneración Marginal del Joven

La Degeneración Marginal del Joven (DMJ) es una desinserción de la retina a nivel de la Ora Serrata. Este tipo de desprendimiento de retina asociado con diálisis, compromete aproximadamente 10% de todos los desprendimientos de retina (DR).

Estas DMJ varían en cuanto a tamaño y pueden ser una o varias. Como una regla, estas DMJ ocurren en gente joven emélope, situadas generalmente en cuadrante inferotemporal.

Se piensa que existen ciertos factores anatómicos que predispondrían a la localización temporal como: en la Ora Serrata es la parte más delgada de la retina, es la última parte en desarrollarse, la base del vítreo se encuentra fuertemente adherida a la extrema periferia de la retina, todo esto puede contribuir a la mayor predisposición de este cuadrante, pero también existe cierta relación genética, aún no determinada. (1)

Se han realizado varios estudios al respecto, en donde se ha encontrado mayor prevalencia entre judíos, donde ocurre hasta 10 veces más frecuente en esa raza, así como es raro entre la raza negra. (2)

La incidencia de DR entre los indios americanos es de 1 en 19,000, en donde se encontró que el 78% de todos los DR eran causados por DMJ y de éstos, el 73% no tenían antecedentes de trauma ocular. (3)

Se han encontrado en gemelos idénticos, apoyando nuevamente que el factor genético juega un rol en algunos casos de DMJ.

Esta enfermedad es más frecuente en hombres en un 51%, ocurre más en el ojo izquierdo en un 56% y en el 84% se encuentran estudiadas en la región temporal inferior, sólo un 4% son bilaterales y un 11% se asocia a miopía. (4)

Entendiendo esto, trataremos de investigar la relación existente entre el gen Rb y la DMJ, ya que ambas tienen su defecto en el neuroepitelio.

El gen Rb es el tumor maligno intraocular más frecuente en niños, varía su frecuencia de 14,000 a 34,000 nacidos vivos, ocurre en ambos ojos en 25 a 30%, aproximadamente el 6% de los pacientes con retinoblastoma, tienen una historia familiar de la enfermedad. El patrón de transmisión en los casos hereditarios, es autosómico dominante, con penetrancia incompleta que se estima entre 60 a 95% de los casos heredados y de éstos, hasta un 75% tienen tumor bilateral.

Una anomalía cromosómica ha sido demostrada en aproximadamente 5% de los pacientes con retinoblastoma, usualmente la anomalía envuelve una deleción del brazo largo del cromosoma 13q banda 14. (5, 6)

El término retinoblastoma fue adoptado por la Sociedad Americana Oftalmológica en 1926. Grinfeer afirmó que la presencia de rosetas era indicativo de un origen primitivo de conos y bastones y se retuvo el término de neuroepitelioma para tumores con esas características, ahora se sabe que el

retinoblastoma tiene un origen neuronal y glial. (7, 8)

Que las células del retinoblastoma carazcan de material genético en el brazo largo del cromosoma 13, sugiere que la pérdida de un gen específico de este segmento cromosómico, contribuye a la formación del tumor, el gen particular se denomina Rb.

En años recientes, Knuson explica su teoría de 2 mutaciones, tratando de comprender las bases genéticas del retinoblastoma y ésta explica que la inactivación de las dos copias del gen Rb pueden ser por delección o por mutación del ADN. La mayoría de las mutaciones de la línea germinal que conducen a retinoblastomas familiares, se producen durante la espermatogénesis, y en la mayoría de éstas y de los tumores, el brazo cromosómico que lleva la copia intacta primitiva del gen, es desechado y reemplazado por una copia duplicada de la copia ya mutante. El resultado es que la célula tumoral lleva 2 copias idénticas y mutantes del gen Rb.

Mediante el estudio de marcadores cromosómicos diseminados al azar por el genoma, se pueden detectar algunos que tienen diferente configuración heterocigótica en el tejido normal, pero que se reducen a una condición homocigótica en el genoma de la célula tumoral, este tipo de marcadores cromosómicos son secuencias de ADN elegidas al azar con significancia biológica variable en el conjunto genético humano y consecuencia probable de heterocigocidad del ADN de la mayoría de los sujetos.

La pérdida repetida de la condición heterocigótica de una particular marca biológica anónima, observada en un grupo de muestras de ADN tumoral, sugiere la presencia de un gen supresor tumoral intimamente ligado, cuya pérdida condiciona la progresión del tumor (9, 10). En base a lo anterior, este estudio propone el análisis a nivel molecular de las posibles alteraciones del gen Rb en pacientes con DMJ.

El método para el análisis de los ácidos nucleicos y aislamiento, será en base al método descrito por Maniatis y el análisis tipo Southern. Se estudiarán muestras de sangre periférica de personas con DMJ, así como un grupo control de personas sanas. Se tratará de establecer: 1) Correlación entre estado genético del Rb en muestras de pacientes con DMJ y sus respectivas muestras de sangre periférica, y 2) Correlación entre alteraciones genéticas y enfermedad.

MATERIAL Y METODOS

Se identificaron a todos los pacientes con DMJ, que acudieron al Servicio de Urgencias del Hospital General del Centro Médico La Raza, del periodo comprendido entre el primero de septiembre de 1994 al primero de enero de 1995, con aproximadamente 14 pacientes.

Se le informó al paciente de la toma de muestra sanguínea necesaria para el estudio, así como la autorización del mismo para la toma de ella.

CRITERIOS DE INCLUSION

Todos los pacientes que tengan degeneración marginal del joven, sin importar edad ni sexo y sin antecedentes de retinoblastoma.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

Pacientes en los que se perdió el resultado del estudio, aquellos con patología agregada y los que tuvieron algún traumatismo.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes que no se realicen el estudio y aquellos con expedientes incompletos.

Muestras. Se analizaron muestras de sangre periférica obtenidas de los pacientes con DMJ. Las células fueron separadas en gradientes de Ficoll-Hypaque.

Control. Como muestras control, se utilizaron muestras de sangre periférica obtenidas de donadores sanos.

Aislamiento de Ácidos nucleicos. El DNA de alto peso molecular fue aislado y purificado de acuerdo al método

descrito por Maniatis (11). Las células fueron tratadas con Proteinasa K (50 ug/ml) e incubadas toda la noche a 50 C. Se realizaron extracciones con fenol, fenolcloroformo y cloroformoalcohol isoamilico. El DNA precipitó con 2.5 volúmenes de etanol absoluto frío; después de ser centrifugado, se secó la pastilla y se resuspendió en TE (TrisHCl 10 mM; EDTA 1 Mm Ph 8.0). La concentración y pureza de la muestra se determinó por lectura al espectrofotómetro.

Análisis tipo Southern. Cada muestra de DNA tumoral y los controles (10 ug por caso), fueron digeridos, utilizando las enzimas de restricción necesarias para poder detectar fragmentos de un peso molecular determinado, correspondiente al gen en estudio. El DNA digerido fue separado por electroforesis en un gel de agarosa al 0.8%. Después del corrimiento, el DNA fue transferido a filtros de nitrocelulosa, de acuerdo a la técnica descrita por Southern (2). Los filtros fueron horneados a 80 C durante 2 horas e hibridados con la sonda radiactiva apropiada.

Sonda molecular. Se utilizaron para este estudio sondas específicas, las cuales fueron capaces de reconocer al gen Rb. Esta secuencia fue marcada radiactivamente con ^{32}P a una actividad específica de 24×10^8 cpm/ug. Las prehibridaciones se realizaron de acuerdo a lo descrito en la referencia 1. Las hibridaciones se llevaron a cabo a 42 C durante 24 hs. Los filtros fueron lavados dos veces con SSC 2X, SDS (lauril sulfato de sodio) al 0.1% durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se realizaron dos lavados más con SSC 0.1X y SDS al

0.1% durante 30 minutos a 50 C. Los filtros se sometieron a autorradiografía a -70 C, utilizando placas para radiografía Kodak X-Omat.

Se visualizaron las bandas correspondientes al gen Rb, también fue posible detectar alteraciones genómicas (mutaciones, rearrreglos), en base a los resultados obtenidos. En caso de ausencia de señal para el gen Rb, se utilizaron otras sondas para comprobar que el gen RB ha sido deletado. (11, 12)

RESULTADOS

Se identificaron 14 pacientes con Degeneración Marginal del Joven, y fueron 17 ojos los que tuvieron esta alteración.

En cuanto al sexo masculino, se encontró en un 71.4%, siendo el femenino de 28.6% (Fig. No. 1).

De acuerdo a la edad el 35.8% correspondió al grupo comprendido entre los 31-40 años y el segundo lugar lo ocupan 3 grupos de edad de 11 a 20 años, de 21 a 30 años y de 41 a 50 años (Tab. 1).

El ojo más afectado correspondió al ojo derecho, siendo éste de 53%, con 47% del ojo izquierdo y bilateral en un 21.4% (Fig. No. 2).

Se encontró desprendimiento de retina asociado a DMJ en 9 ojos derechos, o sea un 60% y en 6 ojos izquierdos, o sea un 40%. Dos ojos cursaron sin desprendimiento de retina (16.7%) y en total hubo 15 ojos cursando con desprendimiento de retina (88.3%) (Figs. No. 3 y 4).

En cuanto a la agudeza visual inicial, 3 tuvieron PPL y continuaron con la misma visión final. Siete tuvieron CD en la agudeza visual inicial y 4 de ellos continuaron con CD en la agudeza visual final, uno se encontró con PL, otro con PPL, llegando otro a 20/200.

Cuatro pacientes con agudeza visual inicial de 20/200, 2 de 20/80 y 20/60 con agudeza visual final de 20/80, PPL, 20/200 y 20/60 respectivamente y dos pacientes con agudeza visual inicial de 20/20 con el mismo resultado final (Fig. No. 5).

En cuanto al tamaño, 6 ojos (35.3%), correspondió a una DMJ pequeña (de 30), la mediana correspondió a 8 ojos (47%) y la grande a 3 ojos (17.7%) (Fig. No. 6).

Considerando el tamaño y la agudeza visual final, se observó buena agudeza visual (20/80 a 20/20) en un 23.4%, regular agudeza visual final (20/400 a 20/100), también en un 23.4% y mala agudeza visual de (PPL a CD) en un 52.7% (Tab. No. 2).

ANALISIS MOLECULAR DEL GEN Rb

I. MUESTRAS TUMORALES Y TEJIDOS CONTROL

Se obtuvieron 14 muestras de sangre periférica de pacientes (20 ml), las cuales fueron sometidas a gradientes de Ficoll-Hypaque para la separación de linfocitos. El rango de cuenta celular obtenido se estableció entre 1.83×10^6 a 20×10^6 células/ml., con una viabilidad celular del 82 al 99% de células vivas, de acuerdo a la técnica de recuento de células con azul de tripano. (Tabla 3)

Se aislaron y purificaron ácidos nucleicos de acuerdo a los métodos descritos (ref), obteniéndose rendimientos que fluctuaron entre los 10-300 ug de DNA por muestra. Los criterios de pureza y concentración se realizaron por métodos espectrofotométricos, de acuerdo a la lectura a 260-280 nm de longitud de onda. (Tabla 3)

II. CONTROLES

Como controles de patrón electroforético, se trataron muestras obtenidas a partir de donadores sanos en forma

similar a las muestras de pacientes. Los rendimientos y pureza de los ácidos nucleicos obtenidos, fueron similares a las muestras problema.

Se incluyeron muestras de pacientes con alteraciones hematológicas como patrones de comparación y descartar junto con los controles normales la existencia de un polimorfismo natural del gen Rb en la población mexicana. (Tabla 4)

III. HIBRIDACION TIPO SOUTHERN

Los ácidos nucleicos fueron digeridos con enzimas de restricción específica, para poder detectar al gen Rb, utilizando una sonda molecular marcada radiactivamente. La transferencia e hibridación se realizaron de acuerdo a lo descrito anteriormente (ref).

Los resultados preliminares muestran a las 14 muestras de sangre periférica como negativas.

Las muestras analizadas del grupo de control, tampoco se encontraron alteraciones del gen Rb.

DEGENERACION MARGINAL JUVENIL

DISTRIBUCION POR EDAD

GRUPO DE EDAD años	NUMERO	PORCENTAJE (%)
0 - 10	0	0 %
11 - 20	3	21.4 %
21 - 30	3	21.4 %
31 - 40	5	35.8 %
41 - 50	3	21.4 %
51 - 60	0	0 %

Tabla No. 1

DEGENERACION MARGINAL JUVENIL

DISTRIBUCION POR SEXO

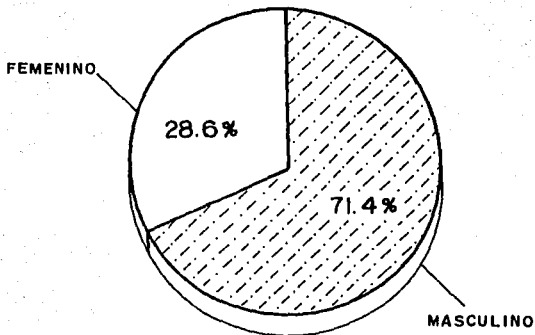


Figura No. 1

DEGENERACION MARGINAL JUVENIL

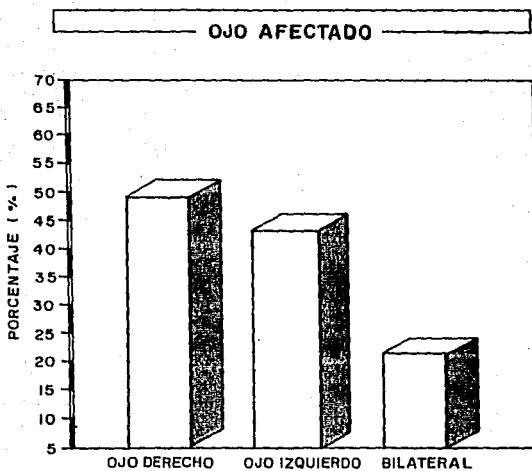


Figura No. 2

DEGENERACION MARGINAL JUVENIL

DESPRENDIMIENTO DE RETINA

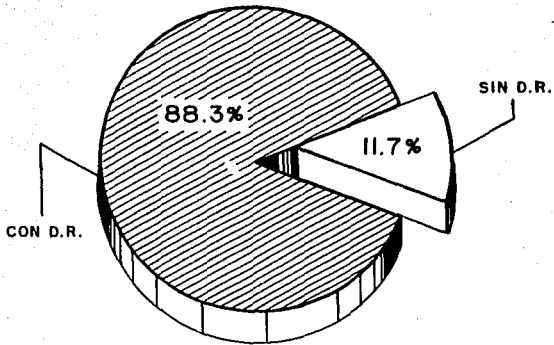


Figura No. 3

DEGENERACION MARGINAL JUVENIL

DESPRENDIMIENTO DE RETINA
OJO COMPROMETIDO

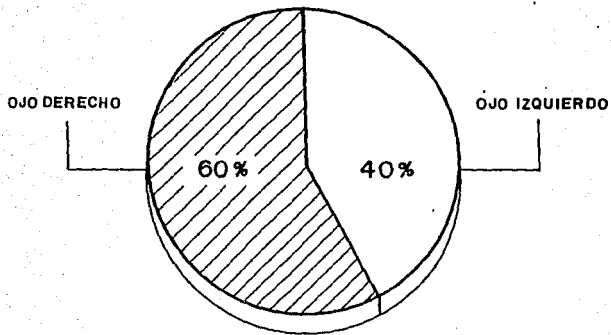


Figura N.º 4

DEGENERACION MARGINAL JUVENIL

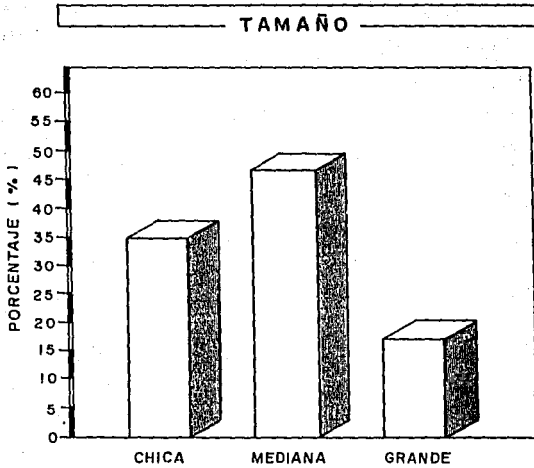


Figura No. 6

DEGENERACION MARGINAL JUVENIL

TAMAÑO Y AGUDEZA VISUAL

TAMAÑO	AGUDEZA VISUAL FINAL		
	Buena	Regular	Mala
CHICA	11.6 %	11.6 %	11.6 %
MEDIANA	11.8 %	0 %	35.2 %
GRANDE	0 %	11.8 %	5.9 %
TOTAL (%)	23.4 %	23.4 %	52.7 %

Tablo No. 2

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

DEGENERACION MARGINAL JUVENIL

**MUESTRAS OBTENIDAS DE PACIENTES CON
DIALISIS JUVENIL**

MUESTRA	FECHA	CELULAS/ml	µg/ml DNA	VIABILIDAD (% cél.vivos)
01	31/AGO/94	3.98 X 10 ⁶	200	82
02	19/SEP/94	2.48 X 10 ⁶	280	96
03	23/SEP/94	28 X 10 ⁶	400	99
04	23/SEP/94	25.9 X 10 ⁶	380	92
05	27/SEP/94	20 X 10 ⁶	390	98
06	29/SEP/94	1.83 X 10 ⁶	100	92
07	30/SEP/94	20 X 10 ⁶	350	96
08	24/OCT/94	20 X 10 ⁶	280	88
09	24/NOV/94	20 X 10 ⁶	360	97
10	29/NOV/94	20 X 10 ⁶	390	97
11	29/NOV/94	20 X 10 ⁶	370	90
12	29/NOV/94	20 X 10 ⁶	360	92
13	22/DIC/94	20 X 10 ⁶	370	97
14	22/DIC/94	20 X 10 ⁶	340	97

* EL CRITERIO DE PUREZA DE LOS ACIDOS NUCLEICOS SE BASO EN LA LECTURA ESPECTROFOTOMETRICA A 260 Y 280 nm DE LONGITUD DE ONDA. LA RELACION DE ESTAS LECTURAS SE ESTABLECIO ALREDEDOR DE 1.8, VALOR ACEPTADO PARA DNA ALTAMENTE PURO. EL ESTADO FISICO DEL DNA PURIFICADO SE DETERMINO POR ELECTROFORESIS EN GEL DE AGAROSA TEÑIDO CON BROMURO DE ETIDIO, ENCONTRANDOSE DNA DE ALTO PESO MOLECULAR PARA TODAS LAS MUESTRAS.

Tabla 3

DEGENERACION MARGINAL JUVENIL

CONTROLES

MUESTRA	FECHA	CELULAS/ml	ug/ml DNA	VIABILIDAD (% cél.vivos)
DONADORES				
D1	24/AGO/94	2 X 10 ⁶	150	87
D2	25/AGO/94	4 X 10 ⁶	200	90
D3	25/AGO/94	16 X 10 ⁶	400	96
D4	26/AGO/94	4 X 10 ⁶	240	92
D5	19/SEP/94	10 X 10 ⁶	340	97
D6	11/OCT/94	10 X 10 ⁶	300	97
D7	21/OCT/94	5.2 X 10 ⁶	280	95
D8	27/OCT/94	3.4 X 10 ⁶	200	97

* LOS CRITERIOS DE PUREZA, CONCENTRACION Y ESTADO FISICO DE LAS MUESTRAS DE DNA SE REALIZARON EN FORMA SIMILAR A LAS DESCRITAS PARA LAS MUESTRAS PROBLEMA

* * LAS MUESTRAS DE PACIENTES CON ALTERACIONES HEMATOLOGICAS USADAS POSTERIORMENTE CON CONTROLES, FUERON PURIFICADAS PREVIAMENTE EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO- SS, BAJO LA ASESORIA DEL DR. ENRIQUE MIRANDA.

Tabla 4

DISCUSION

De acuerdo a los resultados obtenidos de los pacientes con Degeneración Marginal Juvenil, se observa que el sexo que predominó fue el masculino con respecto al femenino, en 2.5 más frecuente. Este resultado concuerda con el que reporta la literatura (1).

Con respecto a la edad, el rango que comprende entre 31 a 40 años, ocupó el primer lugar, siendo los demás rangos iguales en cuanto a frecuencia y observando también que en los extremos de la vida no se presenta, afirmando nuevamente tal como su nombre lo indica, que es una enfermedad de jóvenes.

De acuerdo al ojo afectado con mayor frecuencia fue el ojo derecho, pero siendo mínima esta diferencia con respecto al otro ojo y siendo una bilateralidad de sólo 21.4% en contraposición de un 72%, reportando en un estudio de 1000 pacientes con DR (13).

Se encontraron 15 ojos con desprendimiento de retina, constituyendo el 83.3%, esto está de acuerdo a la evolución clínica del padecimiento, el cual tiene un curso lento y progresivo y es manifiesta cuando ya hay alteración a nivel macular.

Evaluando la agudeza visual inicial contra la final de los 17 ojos estudiados, 2 tuvieron una excelente visión antes y después del procedimiento (20/20), 6 tuvieron muy mala recuperación visual final (1 con PL y 5 con PPL), y los 9 ojos restantes, tuvieron una agudeza visual final que va del CD a 20/80.

Cabe mencionar que 2 ojos con agudeza visual inicial de CD y de 20/80, tuvieron como resultado final uno con PL y el otro con PPL respectivamente, esto se puede explicar, ya que estos pacientes tuvieron desprendimiento de retina recidivante, teniendo que ser reoperados y disminuyendo así el pronóstico visual final.

Los demás ojos operados tuvieron casi la misma agudeza visual inicial y final, con diferencia de 1 a 2 líneas de AV.

De acuerdo al tamaño de la DMJ, casi el 50% correspondió a un tamaño mediano, es decir de aproximadamente 60 , y en segundo lugar la chica, que corresponde a un 35.3%.

En el tamaño mediano, el resultado final de AV fue más malo que la chica, esto es comprensible, ya que se trata de la DMJ con un desprendimiento mayor de retina y al contrario de lo esperado, la DMJ grande tuvo un resultado mejor que la DMJ pequeña, evaluando la mala agudeza visual.

Esto fue lo que se reportó en nuestra institución y pudiera explicarse nuevamente, porque fueron desprendimientos de retina recidivantes.

Rb en Degeneración Marginal del Joven

El estudio del gen Rb en la DMJ, como ya se comentó en nuestra hipótesis, era de establecer alguna relación entre 2 enfermedades cuyo origen tenían el neuroepitelio. A pesar de que la DMJ no es un proceso tumoral, tiene alguna alteración en alguna función celular.

De estos miles de genes que poseen las células, se propuso determinar en pacientes con DMJ, si existen

alteraciones del gen Rb, por ser esto importante para las funciones celulares normales. Además, se ha observado que en pacientes con trisomía del cromosoma 13 tienen alteraciones oculares como microftalmia, masas fibrovasculares retrolentales y displasia retiniana, lo que nos llevó más a apoyar nuestra hipótesis. La gran afectación bilateral, así como casos reportados de mayor prevalencia entre ciertas razas, apoya nuevamente nuestra hipótesis de que la enfermedad tiene una base genética aún no determinada.

Los resultados obtenidos de nuestros pacientes con DMJ, así como el grupo de control fueron negativos, sin embargo, esto no descarta la posibilidad de que existan pequeñas alteraciones del gen Rb en su secuencia (mutaciones puntuales, pequeñas deleciones, etc.)

Y en caso de que no existiera ninguna alteración del Rb en estos pacientes, debemos intentar detectar otros genes o regiones del DNA en donde pudieran existir alteraciones genéticas asociadas a la enfermedad, por ejemplo HLA (Complejo principal de Histocompatibilidad), factores que participen en actividades celulares importantes (factor estimulante de colonia - CSF), factor de crecimiento nervioso - NGF y su receptor, etc.

CONCLUSIONES

1. El sexo predominante en pacientes con Degeneración Marginal del Joven en este estudio, fue masculino.
2. La edad con que mayor frecuencia apareció esta enfermedad, fue entre el rango de 31 a 40 años.
3. El ojo derecho fue el más afectado.
4. El 88% de los ojos estudiados, cursaron con desprendimiento de retina.
5. La mayoría de los pacientes operados de desprendimiento de retina, alcanzaron una recuperación visual final semejante a su agudeza visual inicial.
6. A mayor recidiva de desprendimiento de retina, peor el pronóstico visual final.
7. El tamaño promedio de las DMJ detectadas en este estudio, correspondió al tamaño mediano.
8. No se encontró alteración del gen Rb en los pacientes estudiados así como en sus controles.
9. Esto es el principio de nuestra investigación para poder determinar causa - efecto de nuestra enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. Hagler W.S. and North A.W. Retinal dialysis and retinal detachment. Arch. Ophthalmol. 1968; 79: 376-82
2. Brown P.R. and Thomas R.R. Low incidence of primary retinal detachment in the negro. Am. J. Ophthalmol. 1965; 60: 109-11
3. Hilton G.F. and Richards W. W. Retinal detachment in American Indians. Am. J. Ophthalmol. 1970; 70: 981-83
4. Vaser A.M. and Bradley F. Just. Bilateral Inferotemporal Dialysis in Identical Twins. Ann Ophthalmol. 1992; 24: 378-80
5. Don and Green R.W. Retinoblastoma. Nicholson. Pediatric Ocular Tumors. Edit. Masson. USA, 1981: 43-54
6. Nelson. Retinoblastoma. Nelson. Pediatric Ophthalmology. W.B. Saunders Company USA, 1984: 207-12
7. Hilton, J.F. Immunohistological characterisation of retinoblastoma and related ocular tissue. Brit. Journal of ophthalmol. 1990; 74: 131-33
8. Ponder B.A.J. Inherites predisposition to cancer. Reviews 1990; 6: 7: 212-18
9. Hungeford J. Histogenesis of retinoblastoma. Brit. Journal of Ophthalmol. 1990; 74: 144-49
10. Wernberth R.A. Genes supresores tumorales y patogenesis del cancer. Triangulo 1993; 31: 1: 17-23
11. Maniatis T., J. Molecular Cloning. Fritsch, E.F. Laboratory Manual. Cold Spring Harbor. Second Edition 1989: 147-52

12. Southern, E.M. Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *J. Mol. Biol.*, 1975; 498-503
13. Rojas T.N. Tesis de posgrado. Rojas T.N. Degeneración Marginal del Joven. Tesis de Posgrado. Oftalmología. México, 1991