

# Vitreorretinopatía exudativa familiar con mutaciones en FZD4 y TSPAN12: relevancia del examen de fondo de ojos en el screening oftalmológico neonatal (Argentina)

**Familial exudative vitreoretinopathy associated with FZD4 and TSPAN12 mutations: relevance of fundus examination in neonatal ophthalmic screening (Argentina)**

**Vitreorretinopatia exsudativa familiar associada a mutações nos genes FZD4 e TSPAN12: relevância do exame de fundo de olho na triagem oftalmológica neonatal (Argentina)**

Juan Pablo Berazategui<sup>1</sup>, Carolina José<sup>2</sup>, Mariana Ingolotti<sup>3</sup>, Brenda Peña<sup>4</sup>, Ernesto Goldschmidt<sup>5</sup>, Candela Zurbriggen<sup>6</sup>, Agustín Bernatzky<sup>6</sup>, Florencia Di Gifico<sup>6</sup>, Ma. Sol Medina<sup>6</sup>

## Resumen

**Introducción:** el screening oftalmológico neonatal (SON) tradicionalmente se basa en la prueba del reflejo rojo (PRR) para evaluar la transparencia de los medios oculares. No obstante, esta herramienta presenta limitaciones en la detección de patologías del segmento posterior, como las distrofias retinianas hereditarias.

**Objetivos:** describir un caso clínico de vitreorretinopatía exudativa familiar (VREF) diagnosticada en el período neonatal, subrayando la importancia de incluir el examen de fondo de ojos en el tamizaje ocular sistemático.

**Caso clínico:** neonato a término, con hallazgos compatibles con VREF detectados mediante examen de fondo de ojos realizado en el SON. El diagnóstico se confirmó mediante análisis genético, que evidenció mutaciones en los genes FZD4 y TSPAN12. Se realizó tratamiento con fotocoagulación láser, logrando el control de la enfermedad proliferativa.

**Conclusiones:** la incorporación del fondo de ojos con dilatación pupilar en el SON permite el diagnóstico temprano de enfermedades retinianas tratables, favoreciendo una intervención oportuna y mejorando el pronóstico visual.

**Palabras clave:** Vitreorretinopatías Exudativas Familiares  
Distrofias Retinianas  
Técnicas de Diagnóstico Oftalmológico

1. Médico. Pediatra. Neonatólogo. Jefe de Unidad de Neonatología. Sanatorio Anchorena San Martín. Argentina.

2. Oftalmóloga infantil. Hospital Universitario Austral. Argentina.

3. Oftalmóloga. Sanatorio Anchorena San Martín. Argentina.

4. Oftalmóloga. Centro Integral de Salud Visual Dr. Dapote. Argentina.

5. Médico. Pediatra. Genetista. Director de Diagnogen. Argentina.

6. Médico. Pediatra. Neonatólogo. Sanatorio Anchorena San Martín. Argentina.

Sanatorio Anchorena San Martín. Argentina.

Trabajo inédito.

Declaramos no tener conflictos de intereses.

Este trabajo ha sido aprobado unánimemente por el Comité Editorial.

Fecha recibido: 16 junio 2025.

Fecha aprobado: 15 diciembre 2025.

## Summary

**Introduction:** neonatal ophthalmological screening (NOS) traditionally relies on the red reflex test (RRT) to evaluate the clarity of ocular media. However, this screening tool has limitations in detecting posterior segment pathologies, such as inherited retinal dystrophies.

**Objectives:** describe a clinical case of familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) diagnosed in the neonatal period, highlighting the importance of including fundus examination in systematic ocular screening.

**Case report:** a full-term neonate presented with findings consistent with FEVR detected via fundus examination during NOS. The diagnosis was confirmed through genetic analysis, which revealed mutations in the FZD4 and TSPAN12 genes. Laser photocoagulation treatment was performed, achieving disease control and stabilizing the proliferative retinopathy.

**Conclusions:** incorporating dilated fundus examination into NOS enables the early diagnosis of treatable retinal diseases, facilitating timely intervention and optimizing visual outcomes.

**Key words:** Familial Exudative  
Vitreoretinopathies  
Retinal Dystrophies  
Diagnostic Techniques  
Ophthalmological

## Resumo

**Introdução:** a triagem oftalmológica neonatal (TON) baseia-se tradicionalmente no teste do reflexo vermelho (TRV) para avaliar a transparência dos meios oculares. No entanto, essa ferramenta apresenta limitações na detecção de patologias do segmento posterior, como as distrofias retinianas hereditárias.

**Objetivos:** descrever um caso clínico de vitreoretinopatia exsudativa familiar (VREF) diagnosticada no período neonatal, ressaltando a importância de incluir o exame de fundo de olho na triagem ocular sistemática.

**Relato de caso:** neonato a termo, com achados compatíveis com VREF detectados por meio do exame de fundo de olho realizado na TON. O diagnóstico foi confirmado por análise genética, que evidenciou mutações nos genes FZD4 e TSPAN12. Realizou-se tratamento com fotocoagulação a laser, alcançando o controle da doença proliferativa.

**Conclusões:** a incorporação do exame de fundo de olho com dilatação pupilar na TON permite o diagnóstico precoce de doenças retinianas tratáveis, favorecendo uma intervenção oportuna e melhorando o prognóstico visual.

**Palavras chave:** Vitreoretinopatias  
Exsudativas Familiares  
Distrofias Retinianas  
Técnicas de Diagnóstico  
Oftalmológico

## Introducción

La prueba del reflejo rojo (PRR) constituye una herramienta útil pero insuficiente como único método de tamizaje ocular neonatal, ya que su sensibilidad para detectar anomalías del segmento posterior es limitada<sup>(1-3)</sup>. En contraste, el examen de fondo de ojos bajo dilatación pupilar permite una evaluación más completa, incluyendo la retina periférica y permite detectar de forma temprana no solo la vitreoretinopatía exudativa familiar (VREF), sino también otras patologías tratables o con implicancias pronósticas inmediatas (como retinoblastoma, PFV, Norrie, IP, o ROP-like), mejorando la derivación y la posibilidad de intervenciones oportunas<sup>(4-6)</sup>.

La VREF es un trastorno vitreoretiniano hereditario poco frecuente caracterizado por una angiogénesis anormal que conlleva a una vascularización incompleta de la retina periférica con la consecuente isquemia retinal<sup>(1)</sup>. Este tejido avascular aumenta los niveles intravítreos de factor de crecimiento vascular endotelial con el consecuente desarrollo de vasos de neoformación, sangrado, tracción y desprendimiento de retina. Los cuadros de fibrosis con desprendimiento de retina son de alta complejidad con mal pronóstico visual posoperatorio. Se asocia a mutaciones en genes

como FZD4, TSPAN12, LRP5 y NDP, con herencia habitualmente autosómica dominante y penetrancia variable<sup>(7)</sup>.

El diagnóstico temprano es clave, ya que permite iniciar tratamientos que pueden preservar la función visual y evitar complicaciones estructurales severas.

## Caso clínico

Recién nacido a término (EG: 37 semanas, PN: 2920 g), Apgar 9/10, nacido por cesárea debido a colestasis intrahepática materna sin respuesta al tratamiento médico.

Como parte del protocolo institucional de SON, se realizó PRR y examen de fondo de ojos bajo dilatación pupilar, identificándose hallazgos compatibles con VREF bilateral:

Ojo derecho: papila de bordes netos, persistencia de la vasculatura fetal, tracción vítrea temporal, vasos en abanico.

Ojo izquierdo: papila divergente, mácula con brillo conservado, neovasos temporales en hora 9, retina aplicada (Figura 1).

Se realizó interconsulta con genética médica y cardiología (se documentó foramen oval permeable y estenosis de ramas pulmonares). La pesquisa auditiva fue normal.

El examen oftalmológico de segunda opinión confirmó los hallazgos y la presencia de retina avascular en zonas 2 y 3 en ambos ojos. Se indicó fotocoagulación láser con 2540 disparos de láser diodo 832 nm.

El estudio genético confirmó mutaciones patogénicas en FZD4 y TSPAN12. Tras 22 meses de seguimiento, la retina se mantuvo aplicada, aunque con secuelas estructurales como una placa fibrosa temporal (Figura 2).



**Figura 1.** Examen de fondo de ojos del neonato (SON).

## Discusión

El objetivo del SON es detectar precozmente anomalías congénitas o adquiridas que puedan impactar negativamente en el desarrollo visual<sup>(1)</sup>. Si bien la PRR ha sido útil en la detección inicial de algunas patologías, diversos estudios han demostrado su baja sensibilidad y especificidad, especialmente para lesiones del segmento posterior<sup>(2-5)</sup>.

Factores técnicos y anatómicos pueden condicionar resultados falsos negativos o positivos, lo que limita la efectividad del PRR como único método de tamizaje<sup>(2,5,6)</sup>. En cambio, el examen de fondo de ojos con midriasis permite detectar anomalías retinianas periféricas, que suelen pasar inadvertidas con la PRR<sup>(4)</sup>.

### Los principales diagnósticos diferenciales de este hallazgo son:

- Retinopatía del prematuro (y variantes ROP-like en RN a término), la cual puede presentarse excepcionalmente en neonatos a término y simular el espectro de la VREF.

- Enfermedad de Norrie y otras retinopatías relacionadas con NDP, que pueden manifestarse con retinopatía avanzada desde el nacimiento y pueden confundirse con pseudoglioma/retinoblastoma.

- Persistencia de vasos fetales (*persistent fetal vasculature*, [PFV]), causa congénita de leucocoria y tracción retiniana<sup>(8,9)</sup>.

- Incontinencia pigmenti, con frecuentes manifestaciones retinianas (áreas avasculares, neovascularización y riesgo de desprendimiento)<sup>(10-12)</sup>.

- Retinoblastoma, que siempre debe considerarse ante leucocoria o hallazgos sugestivos y que requiere estudio con imagen y evaluación urgente<sup>(7)</sup>.

En nuestro caso, los hallazgos corresponden a VREF, una patología genética heterogénea, con múltiples genes implicados y gran variabilidad fenotípica.

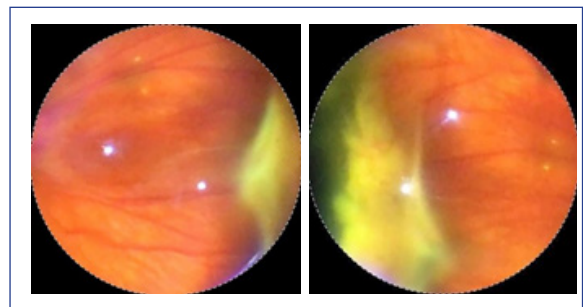


**Figura 2.** Test de Bruckner.

Test de Bruckner. OD: reflejo rojo+, 1b ambos ojos reflejo rojo+, 1c y 1d, lesiones periféricas temporales que no fueron detectadas mediante el test.

ca<sup>(1,6)</sup>. También se identificaron mutaciones en FZD4 y TSPAN12, dos genes clave en la vía de señalización Wnt/Norrin, cuya alteración conlleva una angiogénesis retinal anormal<sup>(6)</sup>.

La detección neonatal permitió indicar un tratamiento precoz con fotocoagulación, que logró frenar la progresión de la enfermedad. A pesar del pronóstico visual reservado, se logró mantener la retina aplicada, lo que representa un objetivo terapéutico primordial.

## Conclusiones

El examen de fondo de ojos con dilatación pupilar debería integrarse sistemáticamente al SON, especialmente en unidades neonatales de alta complejidad. Su incorporación permite detectar de forma temprana no solo VREF, sino también otras patologías tratables o con implicancias pronósticas inmediatas (retinoblastoma, PFV, Norrie, IP, o ROP-like), mejorando la derivación y la posibilidad de intervenciones oportunas y reducir las secuelas visuales a largo plazo. Por tanto, el SON ampliado que incluye fondo de ojo dilatado puede aumentar la sensibilidad para detectar lesiones del segmento posterior que pasan inadvertidas con la sola PRR<sup>(5)</sup>. Este caso destaca cómo la inclusión del fondo de ojos en el tamizaje permitió una intervención oportuna en una distrofia hereditaria retiniana confirmada genéticamente, mejorando el pronóstico estructural y funcional.

## Referencias bibliográficas

1. Azad A, AlMoujahed A, Ludwig C, Vail D, Callaway N, Rosenblatt T, et al. The utility of universal newborn eye screening: a review. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2021; 52(S2):S6-16. doi: 10.3928/23258160-20211115-02.
2. Toli A, Perente A, Labiris G. Evaluation of the red reflex: an overview for the pediatrician. *World J Methodol* 2021; 11(5):263-77. doi: 10.5662/wjm.v11.i5.263.
3. Ludwig C, Callaway N, Blumenkranz M, Fredrick D, Moshfeghi D. Validity of the red reflex exam in the newborn eye screening test cohort. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2018; 49(2):103-10. doi: 10.3928/23258160-20180129-04.
4. da Cunha L, Cavalcante M, de Miranda H, Reis J, Aihara T, Ludwig C, et al. Comparison between wide-field digital imaging system and the red reflex test for universal newborn eye screening in Brazil. *Acta Ophthalmol* 2021; 99(7):e1198-e1205. doi: 10.1111/aos.14759.
5. Subhi Y, Schmidt D, AlBakri M, Bach D, Kessel L. Diagnostic test accuracy of the red reflex test for ocular pathology in infants: a meta-analysis. *JAMA Ophthalmol* 2021; 139(1):33-40. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.4854.
6. Taksande A, Jameel P, Taksande B, Meshram R. Red reflex test screening for neonates: A systematic review and meta analysis. *Indian J Ophthalmol* 2021; 69(8):1994-2003. doi: 10.4103/ijo.IJO\_3632\_20.
7. Nag A, Khetan V. Retinoblastoma: a comprehensive review, update and recent advances. *Indian J Ophthalmol* 2024; 72(6):778-88. doi: 10.4103/IJO.IJO\_2414\_23.
8. Sun L, Yan W, Huang L, Li S, Liu J, Lu Y, et al. ROP-like retinopathy in full/near-term newborns: A etiology, risk factors, clinical and genetic characteristics, prognosis and management. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9:914207. doi: 10.3389/fmed.2022.914207.
9. Ozdemir E, Ozdek S. Persistent fetal vasculature: current insights and future directions. *Semin Ophthalmol* 2024; 39(8):599-609. doi: 10.1080/08820538.2024.2344026.
10. Scruggs B, Reding M, Schimmenti L. NDP-related retinopathies. En: Adam M, Bick S, Mirzaa G, Pagon R, Wallace S, Amemiya A. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, 2023:1993-2025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1331/>. [Consulta: 2 febrero 2025].
11. Huang L, Lu J, Zhang L, Zhang Z, Sun L, Li S, et al. Whole-gene deletions of FZD4 cause familial exudative vitreoretinopathy. *Genes (Basel)* 2021; 12(7):980. doi: 10.3390/genes12070980.
12. American Academy of Ophthalmology. *Incontinentia pigmenti*. San Francisco, CA: AAO, 2024. Disponible en: <https://www.aao.org/education/disease-review/incontinentia-pigmenti>. [Consulta: 2 febrero 2025].

**Correspondencia:** Dr. Juan Pablo Berazategui.

Correo electrónico:

[juanpablo.berazategui@gmail.com](mailto:juanpablo.berazategui@gmail.com)

### Disponibilidad de datos

El conjunto de datos que apoya los resultados de este estudio NO se encuentra disponible en repositorios de acceso libre.

### Contribución de los autores - CRediT

**Juan Pablo Berazategui:** Conceptualización; Curación de datos; Metodología; Administración del proyecto; Recursos; Supervisión; Redacción - borrador original; Redacción - revisión y edición.

**Carolina José:** Conceptualización; Curación de datos; Redacción - borrador original.

**Mariana Ingolotti:** Conceptualización; Curación de datos; Redacción - borrador original; Redacción - revisión y edición.

**Brenda Peña:** Conceptualización; Curación de datos; Metodología; Redacción - borrador original.

**Ernesto Goldschmidt:** Conceptualización; Curación de datos; Análisis formal; Supervisión; Visualización; Redacción - borrador original; Redacción - revisión y edición.

**Candela Zurbriggen:** Curación de datos; Análisis formal; Supervisión; Visualización; Redacción - revisión y edición.

**Agustín Bernatzky:** Curación de datos; Recursos; Redacción - borrador original; Redacción - revisión y edición.

**Florencia Di Gifico:** Curación de datos.

**Ma. Sol Medina:** Conceptualización; Análisis formal; Administración del proyecto; Recursos; Redacción - revisión y edición.

Juan Pablo Berazategui, ORCID 0000-0003-2853-3274.

Carolina José, ORCID 0000-0002-2854-9877.

Mariana Ingolotti, ORCID 0000-0001-5696-5395.

Brenda Peña, ORCID 0009-0007-1979-5068.

Ernesto Goldschmidt, ORCID 0000-0002-1841-1743.

Candela Zurbriggen, ORCID 0000-0002-6447-4542.

Agustín Bernatzky, ORCID 0000-0003-0767-3876.

Florencia Di Gifico, ORCID 0009-0007-5945-9819.

Ma. Sol Medina, ORCID 0000-0002-6938-5514.