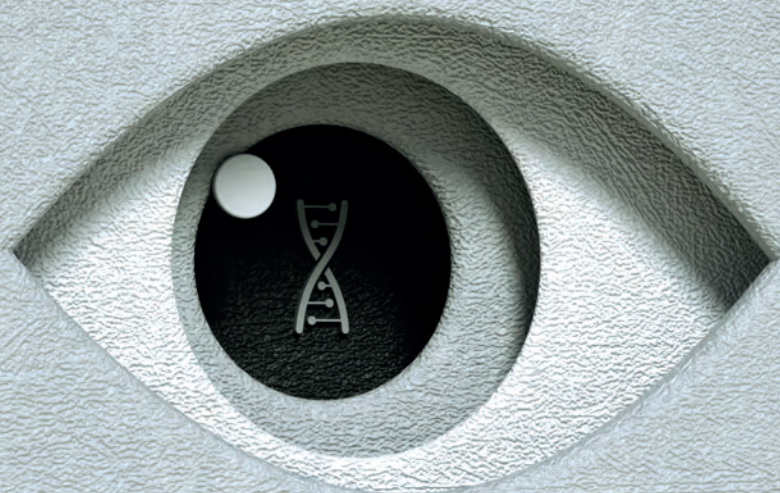


Manual de Genética y Oftalmología:

CLAVES DIAGNÓSTICAS PARA EL OFTALMÓLOGO



Manual de Genética y Oftalmología: claves diagnósticas para el oftalmólogo

Autores: Dra. Cristina Villanueva Mendoza y Dra. Luz Vianney Cortés González

Coautores: Dr. David Alfonso Apam Garduño y Dr. Miguel Rodríguez Morales

1ª edición: febrero de 2024

ISBN: 978-607-99419-4-9

©2024 Lettr@ G SA de CV. Retorno 9, núm. 47, colonia Avante, Coyoacán. 04460. Ciudad de México

Dirección general: Lic. Georgina González Tovar

Dirección editorial: Lic. María Teresa Dávila Ortiz de Montellano

Revisión médica: Dr. David José Dávila Ortiz de Montellano, Sistema Nacional de Investigadores Nivel I

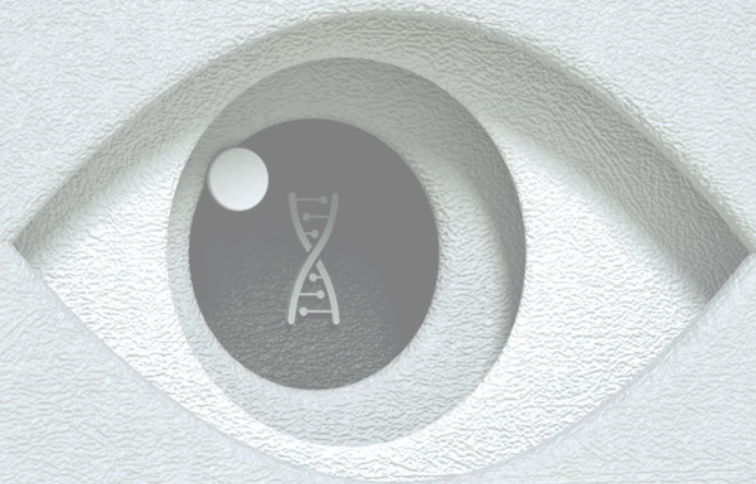
Diseño de portada: Francisco Adolfo Cortés González

Diseño y formación de interiores: LDG. Stephanie Valeria Badillo Medina

Los contenidos y opiniones expresados por los autores son personales y no necesariamente reflejan la postura de Lettr@ G ni de los editores de la publicación. Queda prohibida la reproducción total o parcial del contenido de la presente edición, incluyendo cualquier medio electrónico o magnético.

Manual de Genética y Oftalmología:

CLAVES DIAGNÓSTICAS PARA EL OFTALMÓLOGO



Autores

Dra. Cristina Villanueva Mendoza

Médica Genetista
Fundadora del Servicio de Genética Oftalmológica APEC

Dra. Luz Vianney Cortés González

Médica Genetista
Alta Especialidad en Genética Oftalmológica
Maestría en Genética y Genómica
Sistema Nacional de Investigadores Nivel I

Coautores

Dr. David Alfonso Apam Garduño

Médico Genetista
Alta Especialidad en Genética Oftalmológica

Dr. Miguel Rodríguez Morales

Médico Genetista
Alta Especialidad en Genética Oftalmológica
Maestría en Ciencias en Biomedicina y Biotecnología Molecular
Sistema Nacional de Investigadores Nivel I

Autores

Cristina Villanueva Mendoza

Médica Genetista

Fundadora del Servicio de Genética Oftalmológica APEC

Luz Vianney Cortés González

Médica Genetista

Alta Especialidad en Genética Oftalmológica

Maestría en Genética y Genómica

Sistema Nacional de Investigadores Nivel I

Coautores

David Alfonso Apam Garduño

Médico Genetista

Alta Especialidad en Genética Oftalmológica

Miguel Rodríguez Morales

Médico Genetista

Alta Especialidad en Genética Oftalmológica

Maestría en Ciencias en Biomedicina y Biotecnología Molecular

Sistema Nacional de Investigadores Nivel I

Colaboradores

Luis Alberto Lozano Aguilar
Jorge Cárdenas Belaunzarán
Ana Mercedes García Albisua
Irving Enrique Carral Santander
Saraí Delgado Pelayo
Juan Manuel Elizondo Camacho
Alejandro Silva Moreno
Brenda Yazmin Juárez Domínguez
Ana Karina Martínez Báez
Sara Michel Corona
Pablo Urzua de la Luz
Elisa Nieto Torres
Itzel Montserrat Pérez Gudiño
Diego Rodríguez Zuno
Carolina Fernanda Prado Larrea
Ricardo Fernando Torres Vidal
Lorena Zendejas Reyes
José Eduardo Orozco Velasco
Jaime David Martínez
Paulina Tolosa Tort
May Estela Cadena Torres
Gian Franco Díez Cattini
Whitney Anna Hardeman Arroyo
Romina Baldivieso Hurtado
Andrea Berenice Cárdenas González
Uriel Moreno Páramo
Ana Beatriz Enríquez González
Luis Daniel García Arzate
Andrés Lisker Cervantes
Leticia Carolina González Rodríguez
André Tapia Vázquez
Allan Collura Merlier
Antonio Cáceres Castro
Laura Rebeca Neri Rodríguez
Marco Antonio Beltrán Sánchez
Alejandro Rey Vázquez
Lucero Monterde Cruz
Rafael Vázquez Rojas
Emma Paulina Carrillo Haro
Mayra Cemali Rodríguez Cantero

INTRODUCCIÓN

Bienvenido(a)s a un recorrido por las enfermedades oftalmológicas de origen genético. Históricamente, las enfermedades genéticas se consideraban raras. Hasta el año 2022, habían sido identificadas poco más de 6,500 entidades con una causa molecular precisa en el catálogo de McKusick, una base de datos sobre enfermedades hereditarias, y aproximadamente una tercera parte de estas involucran al sistema ocular.

Algunos de estos padecimientos son relativamente frecuentes, como por ejemplo la retinosis pigmentaria, la cual afecta a 1 de cada 3,000 individuos; el glaucoma congénito primario, el espectro microftalmos-anoftalmos-coloboma, el albinismo óculo-cutáneo y el síndrome de Marfan que afectan a alrededor de 1 de cada 10,000 individuos. Sin embargo, la mayoría de las enfermedades que se revisan en la consulta diaria de genética presentan frecuencias aún más bajas en la población, llegando a afectar a 1 de cada 50,000, a 1 de cada 100,000 o incluso a 1 de cada 1'000,000 de individuos. Por eso, el conocimiento que puede poseer el médico, incluso el especialista en Oftalmología sobre estas enfermedades suele ser limitado.

Los estudiantes desempeñan un papel fundamental en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes en nuestro sistema de salud, por lo que contar con un conocimiento sólido sobre la etiología y la base molecular de estas patologías les permitirá ofrecer un abordaje diagnóstico adecuado, tratamiento efectivo y asesoramiento genético, lo cual a su vez impactará positivamente en la calidad de vida y las decisiones reproductivas de los pacientes y sus familiares en riesgo.

Así, el presente manual ha sido diseñado como apoyo a los residentes de Oftalmología y Genética, con la finalidad de ofrecerles una guía especial sobre las entidades hereditarias que afectan la salud visual y poner a su disposición los datos clínicos oftalmológicos, las asociaciones sistémicas y los aspectos moleculares clave de las enfermedades oftalmológicas de origen genético.

Todos los colaboradores de esta obra, a quienes agradecemos su valiosa participación, fueron residentes en su momento y hoy son médicos especialistas en Oftalmología o Genética médica.

También sabemos que los avances en Genética Molecular nos brindan constantemente conocimientos actualizados sobre las enfermedades, sus causas y posibles tratamientos; por lo tanto, es una realidad que algunos conceptos tendrán que ser modificados y actualizados con el tiempo. Así mismo, reconocemos la ausencia de otras muchas entidades y esperamos tener la oportunidad de continuar con este esfuerzo, actualizándolo periódicamente. Acompáñenos a continuar junto(a)s la búsqueda incansable del entendimiento y el diagnóstico de las enfermedades hereditarias que afectan la visión.

Dra. Cristina Villanueva Mendoza

Dra. Luz Vianney Cortés González

FOREWORD

It is incredible that so much information has accumulated on the prevalence, natural history, and molecular underpinnings of genetic disorders over the last few decades, especially since the turn of the 21st century. Genetic testing is now capable of providing a precise diagnosis in a great majority of cases, allowing appropriate counseling, and guiding the clinical management of multisystem disorders and research into the therapies of retinal dystrophies and other diseases. We can now discuss existing or possible therapies with patients for whom nothing could be done only a few decades ago.

Drs. Villanueva Mendoza and Cortés González, together with several contributors have provided ophthalmologists and geneticists with a compact, yet comprehensive compendium of genetic disorders that affect the eye. The editors are clinical geneticists and have relied on their experience and knowledge to distill the information that others will find critical in their clinical practice or their training.

The disorders are organized alphabetically or by groups of conditions with similar ocular manifestations such as retinal degeneration. The tabular format for entries or groups of entries allows a rapid retrieval of essential information such as definition, genetic etiology, incidence, clinical presentation, ocular and extraocular manifestations, diagnostic studies, differential diagnosis, and general management guidelines. One strength of this book is the detailed description of the clinical findings of systemic diseases that affect the eye, including, connective tissue, metabolic, craniofacial, and other categories of multisystem disorders. Ocular malformations and malformation syndromes are also covered adequately.

This book is an excellent reliable and up-to-date resource that residents and practicing ophthalmologists and geneticists will find very useful in the diagnosis and care of their patients. I commend the editors and authors on a job well done that will benefit learners, practitioners, and patients.

Elias I. Traboulsi, MD, MEd
Professor of Ophthalmology
The Center for Genetic Eye Diseases
Cole Eye Institute
Cleveland Clinic
Cleveland, USA

ÍNDICE

Acromatopsia (monocromatismo de bastones)	17
Nistagmo idiopático infantil	
Distrofia de conos y cono-bastón	
Monocromatismo de conos azules	
Albinismo óculo-cutáneo	19
Albinismo ocular	
Waardenburg, síndrome de	
Hermansky-Pudlak, síndrome de	
Chediak-Higashi, síndrome de	
Tietz, síndrome de	
Prader-Willi y Angelmann, síndromes de	
Albinismo óculo-cutáneo, clasificación	21
Alfa-manosidosis	22
Alström, síndrome de	24
Amaurosis congénita de Leber	26
Albinismo ocular	
Hipoplasia de NO	
Acromatopsia completa	
Alström, síndrome de	
Batten, enfermedad de	
Joubert, síndrome de	
Senior-Loken, síndrome de	
Amiloidosis hereditaria	28
Aniridia	30
Síndrome de WAGR	
Síndrome de WAGRO	
Gillespie, síndrome de	
Aniridia- <i>like</i>	
Atrofia girata	32
Atrofas coriorretinianas	34
Distrofia bifocal progresiva	
Distrofia coroidea central areolar	
Atrofia peripapilar coroidea o helicoidal	
Distrofia coriorretiniana cristalina de Bietti	
Atrofia del nervio óptico	35
Kjer, atrofia óptica de	
Behr, síndrome de	
Wolfram, síndrome de	
Axenfeld-Rieger, síndrome de	37
Aniridia, otras DSA	
Síndromes irido-corneales	
Embriotoxón posterior aislado	
Microdeleción 6pter-p24	
SHORT, síndrome	
Alagille, síndrome de	
Bardet-Biedl, síndrome de	39
Alström, síndrome de	
Cohen, síndrome de	

Best, enfermedad de	41
Espectro de <i>BEST1</i>	
Distrofia viteliforme macular de inicio tardío	
Bestrofinopatía	
Distrofia macular en patrón	
Stargardt, enfermedad de	
Blefarofimosis, ptosis, epicanto inverso, síndrome de	43
Ptosis congénita simple	
Fibrosis congénita de músculos extraoculares	
Dubowitz, síndrome de	
Alcohol-fetal, síndrome	
OHDO, síndrome	
Marden-Walker, síndrome de	
3MC, síndrome	
Saethre-Chotzen, síndrome de	
Catarata congénita	45
Catarata congénita en embriopatías por infecciones gestacionales	46
Rubéola	
Herpes y sífilis	
Citomegalovirus y toxoplasmosis	
Catarata, clasificación morfológica de la	47
Catarata, síndromes asociados a	48
Hallermann-Streiff, síndrome de	
Down, síndrome de	
Marinesco Sjögren, síndrome de	
Alport, síndrome de	
Galactosemia	
Nance-Horan, síndrome de	
Lowe, síndrome de	
Cerebro-hepato-renal o Zellweger, síndrome de	
Condrodisplasia <i>punctata</i> rizomélica tipo 1	
Ceguera nocturna estacionaria congénita	51
Patologías con baja visión y nistagmo congénito	
Nistagmo idiopático infantil XL	
Oguchi, enfermedad de	
Cistinosis	53
Wilson, enfermedad de	
Lowe óculo-cerebro-renal, síndrome de	
Galactosemia	
Coloboma de iris y retinocoroideo	55
Coloboma de iris	
Coloboma de NO aislado	
CHARGE, síndrome	
Coloboma renal, síndrome	
Goltz, síndrome de	
<i>Cat-eye</i> , síndrome	
Walker-Warburg, síndrome de	
Aicardi, síndrome de	
Deleción 13q	
Trisomía 13	
Coloboma palpebral	57
Treacher-Collins, síndrome de	
Goldenhar, EFAV, síndrome de	
Fraser, síndrome de	
Fisuras faciales	
Manitoba, síndrome	
Lipoma nasopalpebral-coloboma, síndrome	

	11
Coloboma renal (papilo renal), síndrome	59
CHARGE, síndrome	
Joubert, síndrome de	
Coloboma del NO y otras anomalías congénitas	
Córnea plana	61
Microftalmos	
Nanofthalmos	
Microcórnea	
Esclerocórnea	
Peters, anomalía de	
Coroideremia	63
RP	
Atrofia girata	
Discromatopsia congénita (daltonismo)	65
Distrofia de conos y cono-bastón	
Acromatopsia o monocromatismo de bastones	
Disgenesias del segmento anterior	67
Distrofia de conos y cono-bastón	69
RP (distrofia bastón-cono)	
Síndromes asociados a distrofias de retina	
Distrofia corneal endotelial congénita hereditaria	71
Harboyan, síndrome de	
Glaucoma congénito primario	
Infección congénita	
Enfermedades metabólicas, mucopolisacaridosis	
Distrofia corneal granular	73
Distrofia corneal macular	75
Distrofia corneal polimorfa posterior	77
Distrofia corneal endotelial de Fuchs	79
Resumen de distrofias corneales con base en la clasificación internacional IC3D de 2016 y actualizado en 2020	81
Distrofias corneales epiteliales y subepiteliales	
Distrofias corneales del complejo epitelio-estromal o asociadas a <i>TGFBI</i>	
Distrofias corneales estromales	
Distrofias corneales endoteliales	
Distrofia macular Carolina del Norte	88
Distrofia muscular óculo-faríngea	90
Distrofia miotónica	
OECF	
Miastenia <i>gravis</i>	
Dispersión pigmentaria, síndrome de	92
Duane, síndrome de	94
Okihiro, síndrome de	
Wildervanck, síndrome de	
Holt-Oram, síndrome de	
Klippel-Feil, anomalía de	
Goldenhar, síndrome de	
FCMEO	
Moebius, síndrome de	
Parálisis de la mirada horizontal y escoliosis progresiva	
Marcus Gunn, fenómeno de	
Brown, síndrome de	
Ehlers-Danlos VI (variedad con xifoescoliosis), síndrome de	96
Córnea frágil, síndrome de	
Ehlers-Danlos, variedades de	
SM	

Endotropia y exotropia congénitas	98
Esclerocórnea	100
Peters, anomalía de	
Glaucoma congénito primario	
Disgenesias del segmento anterior	
Córnea plana	
Distrofias corneales	
Mucopolisacaridosis tipo IV	
Fabry, enfermedad de	102
Facio-óculo-aurículo-vertebral (EFAV, EFOAV, síndrome de Goldenhar), espectro	104
CHARGE, síndrome	
Dermoides	
Óculo-auricular, síndrome	
Fibrosis congénita de músculos extraoculares	106
Tukel, síndrome de	
Duane, síndrome de	
Moebius, síndrome de	
Parálisis del III par congénita	
Brown, síndrome de	
Fraser, síndrome de	108
Criptoftalmos aislado (no sindrómico)	
Manitoba, síndrome	
Abléfaron-macrostromía, síndrome de	
Gangliosidosis GM2	110
Glaucoma congénito primario	112
Megalocórnea aislada	
Miopía alta	
Obstrucción de vía lagrimal	
Disgenesias del segmento anterior	
Glaucoma juvenil de ángulo abierto	114
Hipoplasia del nervio óptico (displasia septo-óptica, síndrome de Morsier)	116
Kallman, síndrome de	
Amaurosis congénita de Leber	
Homocistinuria clásica	118
Homocisteína elevada en suero	
SM	
Subluxación de cristalino aislada	
Kearns-Sayre, síndrome de	120
OECP	
Miller-Fisher, síndrome de	
Miastenia <i>gravis</i>	
FCMEO	
Maculopatías en patrón	122
Degeneración macular relacionada con la edad	
Stargardt, enfermedad de	
MIDD, síndrome de	
Enfermedades paquicoroideas y resolución de corioretinopatía serosa central	
Distrofia en patrón secundaria a uso de medicamentos	
Marfan, síndrome de	124
Homocistinuria clásica	
Subluxación del cristalino aislada	
<i>Ectopia lentis et pupillae</i>	
Weill-Marchesani, síndrome de	
Shprintzen-Goldberg, síndrome de	
Loeys-Dietz, síndrome de	
Ehlers-Danlos tipo vascular, síndrome de	

Stickler, síndrome de	
Aracnodactilia congénita contractural o síndrome de Beals	
Traboulsi, síndrome de	
Deficiencia de sulfito oxidasa aislada	
Megalocórnea (megaloftalmos anterior)	127
Glaucoma congénito primario	
Neuhauser, síndrome de	
Disgenesias de segmento anterior	
Microftalmos-anoftalmos-coloboma (MAC)	129
Facio-óculo-aurículo-vertebral (síndrome de Goldenhar) espectro	
Microftalmia de Lenz	
CHARGE, síndrome	
OTX, otros fenotipos oculares y alteraciones sistémicas	
Hallermann-Streiff, síndrome de	
Displasia óculo-dento-digital	
Goltz, síndrome de o hipoplasia dérmica focal	
Fisuras faciales	
AEG, anoftalmos-esófago-genital, síndrome de	
MIDAS microftalmia-aplasia dérmica-esclerocórnea, síndrome de	
Fryns, síndrome de	
Trisomía 13	
Moebius, secuencia de	132
Moebius-like	
<i>Morning glory</i> , anomalía de	133
Mucopolisacaridosis	135
Distrofia corneal	
Distrofia bastón-cono (RP)	
Glaucoma congénito	
Nanoftalmos	137
Neurofibromatosis tipo 1	139
Neurofibromatosis tipo 2	
Proteus, síndrome de	
McCune-Albright, síndrome de	
Neoplasia endocrina múltiple tipo 2B	
Nódulos congénitos del iris	
Neurofibromatosis-Noonan	
Neuropatía óptica hereditaria de Leber	141
Nevo sebáceo de Jadassohn, síndrome de / síndrome de Schimelpenning–Feuerstein-Mims	143
Nevo sebáceo de Jadassohn	
Facio-óculo-aurículo-vertebral (síndrome de Goldenhar), espectro	
Óculo-cerebro-cutáneo o Delleman, síndrome	
Nistagmo congénito infantil	145
Nistagmo idiopático infantil asociado a <i>FRMD7</i>	146
Nistagmo sensorial asociado a patología ocular	
Nistagmo asociado a patología de SNC	
Nistagmo asociado a síndromes	
<i>Spasmus nutans</i>	
Nistagmo latente y manifiesto latente	
Noonan, síndrome de	148
Turner, síndrome de	
Costello, síndrome de	
Leopard, síndrome de	
Variante de NF1-Noonan	
Norrie, enfermedad de	150
VREF	
ROP	
PVF aislada	

Coats, enfermedad de	
Catarata congénita y retinoblastoma	
Oftalmoplejía externa crónica progresiva	152
Kearns-Sayre, síndrome de	
Miller-Fisher, síndrome de	
Miastenia ocular	
FCMEO	
Distrofia muscular óculo-faríngea	
Genes y variantes clínicas	
Persistencia de vasculatura fetal (persistencia vitreo primario hiperplásico)	154
Norrie, enfermedad de	
Retinoblastoma	
VREF	
Peters, anomalía de	156
Esclerocórnea	
Distrofias corneales	
Otras disgenesias del segmento anterior	
Pits, foseetas congénitas del NO	158
Pseudoxantoma elástico (síndrome de Gronblad-Strandberg)	159
Ptosis palpebral congénita	161
FCMEO	
Blefarofimosis-ptosis-epicanto inverso, síndrome de	
Duane, anomalía de	
Ptosis congénita asociada a fenómeno de Marcus-Gunn	
Síndromes sistémicos con ptosis	163
Turner, síndrome de	
Apert, síndrome de	
Crouzon, síndrome de	
Saethre-Chotzen, síndrome de	
Kabuki, síndrome de	
Queratocono	165
Queratogloblo	
Degeneración marginal pelúcida	
Córnea frágil, síndrome de	
EDICT, síndrome	
Retinoblastoma	167
Retinosquiasis juvenil ligada al cromosoma X	169
EMQ	
Stargardt, enfermedad de	
Goldman-Favre, enfermedad de; Enhanced S-cone, síndrome de	
CNE	
Wagner, síndrome de	
Retinosquiasis senil	
Retinosis pigmentaria (distrofia bastón-cono)	171
Distrofia cono-bastón	
Otras distrofias de retina	
Retinopatía pigmentaria por cloroquina o hidroxiclороquina	
RP, síndromes con	
Retinosis pigmentaria, variantes de	174
Inicio tardío	
Pericentral	
Sectorial	
Unilateral	
<i>Punctata albescens</i>	
<i>Coats-like</i>	

Síndromes asociados a distrofias hereditarias de retina, incluyendo: retinosis pigmentaria, distrofias cono-bastón, maculopatías	175
Abetalipoproteinemia, síndrome de Bassen-Kornzweig	
Adrenoleucodistrofia neonatal	
Alström, síndrome de	
Arts y Charcot-Marie-Tooth (CMTX5), síndromes de	
Ataxia espinocerebelosa tipo 7	
Batten, enfermedad de (ceroidlipofuscinosis neuronal)	
Cockayne, síndrome de	
Cohen, síndrome de	
Hallervorden-Spatz, síndrome de	
Harp, síndrome de	
Heimler, síndrome de	
Jalili, síndrome de	
Joubert, síndrome de	
Kearns-Sayre, síndrome de	
Kjellin, síndrome de	
Microcefalia y coriorretinopatía, síndrome de	
NARP, síndrome de	
PHARC, síndrome de	
Refsum (variedad infantil), enfermedad de	
Refsum (tipo adulto), enfermedad de	
Senior-Loken, síndrome de	
Sjögren-Larsson, síndrome de	
Stargardt, enfermedad de	183
Stickler, síndrome de	185
Wagner, síndrome de	
Knobloch, síndrome de	
Miopía alta aislada	
Sturge-Weber, síndrome de (angiomatosis encefalotrigeminal)	187
Klippel-Trénaunay-Weber, síndrome de	
PHACES, asociación	
Wyburn-Mason, síndrome de	
Usher, síndrome de	189
Alport, síndrome de	
Alström, síndrome de	
Kearns-Sayre, síndrome de	
Heimler, síndrome de	
Vitreorretinopatía exudativa familiar. Síndrome de Criswick-Schepens	191
ROP	
Coats, enfermedad de	
PVF	
Norrie, enfermedad de	
<i>Incontinentia pigmenti</i> o síndrome de Bloch-Sulzberger	
Vitreorretinopatía inflamatoria neovascular AD	
Von Hippel Lindau, enfermedad de	193
Waardenburg, síndrome de	196
Usher, síndrome de	
Tietz, síndrome de	
Weill-Marchesani, síndrome de	198
Patologías con subluxación de cristalino	
Displasia geofísica	
Displasia acromítrica	
Abreviaturas	200
Fuentes consultadas	202

ACROMATOPSIA (MONOCROMATISMO DE BASTONES)

DEFINICIÓN	Alteración funcional de los conos con ausencia de visión de colores, baja visión y nistagmo congénito
ETIOLOGÍA	Hasta el momento se reconocen 6 genes causales de esta entidad, todos de herencia AR: <i>ATF6</i> (OMIM #616517), <i>CNGA3</i> (OMIM # 216900), <i>CNGB3</i> (OMIM #262300), <i>GNAT2</i> (OMIM #613856), <i>PDE6C</i> (OMIM #260900), <i>PDE6H</i> (OMIM #610024) <i>CNGA3</i> y <i>CNGB3</i> son causales en 80% de los casos <i>GNAT2</i> , <i>PDE6C</i> y <i>PDE6H</i> , cada uno es causal en 2% de los casos
INCIDENCIA	1:30,000
MOTIVO DE CONSULTA	Baja visión desde el nacimiento, hemeralopía, fotofobia, nistagmo, discromatopsia severa
Manifestaciones oculares	
AV	<20/200
PPM	Nistagmo congénito
PIO	Normal
PÁRPADOS	Normales
SEGMENTO ANTERIOR	Normal, se observa constricción pupilar paradójica al pasar de la luz a la oscuridad (fenómeno de Flynn)
RETINA	Normal o atenuación de vasos, cambios sutiles del EPR
MÁCULA	Se han descrito cambios maculares tardíos: atrofia, semejante a distrofia de conos
PAPILA	Sin alteraciones
OTROS	Se puede asociar hipermetropía
Manifestaciones extraoculares	
	No se conocen manifestaciones extraoculares Se ha considerado como un padecimiento estable y no progresivo; sin embargo, hay estudios que demuestran progresión lenta
Estudios diagnósticos	
PRUEBAS DE VISIÓN AL COLOR	Respuesta anómala en los tres ejes: protan (rojo), deutan (verde) y tritan (azul)
OCT	Pérdida de capa de fotorreceptores, hipoplasia foveal
ERG	Ausencia de respuesta de conos, respuesta normal de bastones
AF	Hiperautofluorescencia en fóvea
Manejo integral	
	Corrección con lentes de errores refractivos En baja visión ayudas ópticas con filtros especiales y lentes oscuros para protección solar Terapia génica en fase 1 y fase 2 (NCT03001310)

Diagnósticos diferenciales

NISTAGMO IDIOPÁTICO INFANTIL	No hay hemeralopía, ni discromatopsia, ERG normal (ver capítulo)
DISTROFIA DE CONOS Y CONO-BASTÓN	En ambas hay pérdida de visión progresiva, fotofobia, cambios maculares, respuesta disminuida en todas las fases del ERG, inicialmente más afectada la de conos. Hay heterogeneidad genética con diferentes patrones de herencia (ver capítulo)
MONOCROMATISMO DE CONOS AZULES	Es una enfermedad muy rara con una prevalencia de 1:1'000,000. La sensibilidad de los conos rojos y verdes está alterada y la visión y percepción de los colores se basa en la función de los bastones y los conos azules "s". Se caracteriza por baja visión desde el nacimiento, 20/200, discromatopsia, nistagmo, fotofobia y miopía. Las características de retina inicialmente son normales, puede haber cambios del EPR. Se considera un padecimiento estacionario, aunque hay reportes de casos con características de distrofia del área central de la retina. El ERG muestra una reducción severa, aunque detectable de los conos, se puede detectar la respuesta de los conos "s". Herencia XL recesiva por mutaciones en <i>OPN1LM/OPN1MW</i> (OMIM #303700)

ALBINISMO ÓCULO-CUTÁNEO

DEFINICIÓN	Grupo de padecimientos con deficiente producción de melanina afectando ojos, piel, cabello, cejas y pestañas
ETIOLOGÍA	Autosómica recesiva Genes <i>TYR</i> (OMIM #606933), <i>OCA2</i> (OMIM #203200), <i>TYRP1</i> (OMIM #203290), <i>SLC45A2</i> (OMIM #227240), locus 4q24 (OMIM # 615312), <i>SLC24A5</i> (OMIM #113750), <i>LRMDA</i> (OMIM #615179), <i>DCT</i> (OMIM #619165)
INCIDENCIA	1:10,000-20,000
MOTIVO DE CONSULTA	Nistagmo/mala AV

Manifestaciones oculares

AV	20/40-20/400
PPM	Nistagmo y estrabismo, que se presentan desde el nacimiento, pueden disminuir con la edad
PIO	Normal
PÁRPADOS	Hipopigmentados
CONJUNTIVA	Normal
CÓRNEA	Normal
CA	Normal
IRIS	Hipopigmentado, transiluminación
CRISTALINO	Se observa silueta a través del iris
RETINA	Fondo coroideo
MÁCULA	Hipoplasia macular y foveal
PAPILA	Normal

Manifestaciones extraoculares

Piel, cabello, cejas y pestañas claros, el tono es variable desde cabello blanco a castaño claro, en algunos casos se modifica con el paso del tiempo
Desarrollo posterior de nevos y efélides (excepto *OCA1A*, en esta variedad hay nevos amelanóticos)

Estudios diagnósticos

POTENCIALES VISUALES EVOCADOS	Se solicitan en casos de difícil diagnóstico. Se observa respuesta cortical normal a la estimulación binocular; la estimulación monocular produce amplitudes disminuidas en las respuestas hemisféricas ipsilaterales y normales contralaterales = asimetría cruzada (refleja reducción de fibras que no se decusan en quiasma óptico)
ERG	Respuestas acentuadas, onda "a" más amplia y menor latencia en onda "a" y "b"

Manejo integral

Corrección de ametropía, valoración en un servicio de baja visión
 Considerar cirugía de corrección de estrabismo, no se obtendrá estereopsis por defecto de decusación en quiasma
 Uso de filtros solares, hay riesgo de desarrollar cáncer de piel
 Asesoramiento genético: todas las formas se presentan con herencia AR, el riesgo de recurrencia para los padres heterocigotos (portadores) es de 25% de tener hijos homocigotos o heterocigotos compuestos afectados; riesgo para el paciente es de 100% de hijos heterocigotos, son portadores sanos
 El diagnóstico es clínico. En algunos casos con pocas manifestaciones de piel puede ser necesario definir el diagnóstico mediante el análisis molecular

Diagnósticos diferenciales

ALBINISMO OCULAR	(Gen <i>GPR143</i> , OMIM #300500): las manifestaciones de albinismo sólo son oculares, es XL. La frecuencia es de 1:150,000 RNV. Considerar este diagnóstico en varones con nistagmo, baja visión, hipoplasia foveal y fondo coroideo que no correlaciona con el defecto refractivo. Las madres portadoras pueden mostrar hipopigmentación de retina en mosaico. Hay casos de albinismo óculo-cutáneo con manifestaciones discretas en piel y cabello, es importante comparar con el fenotipo de los padres y antes de considerar albinismo ocular, principalmente si el paciente es de sexo femenino, buscar con cuidado hipopigmentación de vello corporal
SÍNDROME DE WAARDENBURG	Heterocromía de iris, hipopigmentación retiniana, telecanto, sinofris, pio baldismo, hipoacusia neurosensorial. Existen hasta el momento 10 genes causales, hay heterogeneidad genética (<i>ver capítulo</i>)
SÍNDROME DE HERMANSKY-PUDLAK	Albinismo óculo-cutáneo, diátesis hemorrágica, fibrosis pulmonar (alta prevalencia en puertorriqueños). De herencia AR, hasta el momento se conocen 11 genes
SÍNDROME DE CHEDIAK-HIGASHI	Albinismo óculo-cutáneo, infecciones recurrentes y trastornos linfoproliferativos. En una BH se pueden observar gránulos gigantes lisosomales en granulocitos. Es AR, gen <i>LYST</i> (OMIM #214500)
SÍNDROME DE TIETZ	Hay hipopigmentación de iris y retina, no hay nistagmo, se asocia con nanofthalmos, hipopigmentación de piel y cabello, hay hipoacusia congénita profunda, es AD (gen <i>MITF</i> OMIM #103500)
SÍNDROMES DE PRADER-WILLI (OMIM #176270) Y ANGELMAN (OMIM #105830):	Pueden tener rasgos albinoides o el cuadro completo de albinismo, hay déficit intelectual. Existen diferentes mecanismos genéticos involucrando región 15q11-q13

CLASIFICACIÓN DE ALBINISMO ÓCULO-CUTÁNEO

TIPO	GEN	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DISTINTIVAS
OCA1	<i>TYR</i> (OMIM #606933)	OCA1A: tirosinasa negativo, cabello y piel totalmente blancos, no broncean OCA1B: mínima actividad tirosinasa, la piel suele pigmentarse hacia los dos años, cabello blanco, amarillo o rojo
OCA2	<i>OCA2</i> (antes P) (OMIM #203200)	Pigmento mínimo al nacer que se incrementa con la edad. Cabello de amarillo a castaño claro. Variedad más frecuente a nivel mundial (más en población africana)
OCA3	<i>TYRP1</i> (OMIM #203290)	Llamada rufous o variedad roja. Cabello y piel rojizos, más prevalente en descendencia africana. Menos anormalidades visuales, no hay nistagmo, ni hipoplasia foveal
OCA4	<i>SLC45A2</i> (OMIM #227240)	Mismo fenotipo que <i>OCA2</i>
OCA5	4q24	En 2013 se describe este locus como causal en probando con clínica que incluye cabello dorado, piel blanca, nistagmo, fotofobia, hipoplasia foveal y mala AV
OCA6	<i>SLC24A5</i> (OMIM #227240)	Similar a <i>OCA1 A/B</i>
OCA7	<i>LRMDA</i> (C10orf11) (OMIM #615179)	Pigmentación de piel más clara, nistagmo, transluminación del iris, mala AV y desviación del quiasma de sus tractos ópticos
OCA8	<i>DCT</i> (OMIM #619165)	Hipopigmentación de piel moderada, nistagmo, pueden o no presentar transluminación de iris o hipoplasia foveal

ALFA-MANOSIDOSIS

DEFINICIÓN	Enfermedad de depósito lisosomal causada por deficiencia en la enzima alfa manosidasa. Existe acúmulo de oligosacáridos ricos en manosa en todos los tejidos
ETIOLOGÍA	Variantes patogénicas en el gen <i>MAN2B1</i> (OMIM #248500), con patrón de herencia AR
INCIDENCIA	Se han realizado distintas estimaciones de la prevalencia, las cuales oscilan en 1:500,000-1'000,000 de RNV
MOTIVO DE CONSULTA	Catarata, opacidad corneal, estrabismo, nistagmo, movimientos sacádicos

Manifestaciones oculares

AV	20/40 (rango 20/20-20/500)
PPM	Nistagmo, estrabismo, movimientos sacádicos
PIO	Normal
PÁRPADOS	Dependiendo del tipo pueden observarse infiltrados
CONJUNTIVA	Normal
CÓRNEA	Opacidad corneal
CA	Normal
IRIS	Normal
CRISTALINO	Catarata
RETINA	Variable, desde cambios sutiles a degeneración progresiva en adultos
MÁCULA	Puede estar involucrada en la degeneración progresiva de la enfermedad
PAPILA	Palidez parcial o total, atrofia

Manifestaciones extraoculares

FACIALES	Facies infiltrada, frente prominente, cejas arqueadas, puente nasal deprimido, diastema dental, macroglosia, prognatismo
NEUROLÓGICAS	Retraso global del neurodesarrollo, discapacidad intelectual con CI de 60-90, este último es difícil de cuantificar por ausencia del lenguaje, los hallazgos en la RM pueden ir desde atrofia cerebelar, alteraciones de la sustancia blanca, atrofia cortico-subcortical
AUDIOLÓGICAS	Hipoacusia prelingual de tipo neurosensorial, o bien conductiva debido a múltiples procesos infecciosos de oído medio
ESQUELÉTICAS	Puede presentarse como osteopenia focal, lesiones líticas o escleróticas, disostosis múltiple
INMUNOLÓGICAS	Infecciones frecuentes por inmunodeficiencia humoral o celular
GASTROINTESTINALES	Hepato y esplenomegalia

Estudios diagnósticos

OCT	Degeneración de las capas externas de la retina
ERG	Respuesta disminuida de conos y bastones

Tratamiento**TERAPIA
DE REEMPLAZO
ENZIMÁTICO**

Velmanasa alfa sustituye la actividad de la enzima deficiente. La dosis recomendada es 1 mg/kg dosis, administrada una vez por semana, perfusión vía intravenosa; recomendada para las formas no neurológicas de la enfermedad

Diagnósticos diferenciales**ENFERMEDADES POR
DEPÓSITO LISOSOMAL**

Mucopolisacaridosis, mucopolipidosis, sialidosis: en estos padecimientos también se observa facies infiltrada, disostosis múltiple, discapacidad intelectual

SÍNDROME DE ALSTRÖM

DEFINICIÓN	Es una variante de distrofia hereditaria de retina, habitualmente es una distrofia cono-bastón con alteraciones sistémicas entre las que destacan obesidad, DM, hipoacusia y cardiomiopatía
ETIOLOGÍA	AR con variantes patogénicas en ambos alelos del gen <i>ALMS1</i> , OMIM #203800 El producto funcional del gen <i>ALMS1</i> se encuentra en los cilios primarios. La proteína tiene un impacto en la embriogénesis del cilio y en la homeostasis del metabolismo energético, la diferenciación celular, las vías de señalización ciliar, el control del ciclo celular y el tráfico intracelular
INCIDENCIA	Aproximadamente 1:500,000-1'000,000
MOTIVO DE CONSULTA	Baja visión, nistagmo congénito, fotofobia en la primera década de la vida

Manifestaciones oculares

AV	Variable: 20/60 a NPL. Después de los 20 años la mayoría de los pacientes tienen ceguera total o casi total Mala AV central
PPM	Nistagmo en el primer año de vida
CÓRNEA	Normal
CRISTALINO	Catarata subcapsular posterior
RETINA	Atrofia coriorretiniana temprana y severa, cambios pigmentarios inespecíficos, atenuación de vasos. Los cambios son progresivos, a mayor edad se observa atrofia del EPR con espículas óseas y visualización de vasos coroideos
MÁCULA	Inicialmente se observa la fovea y el reflejo de la limitante interna está reducido, con el tiempo la fovea se hace menos aparente al igual que el reflejo de la limitante interna. Hay atrofia severa y patrón en "tiro al blanco"
PAPILA	Palidez, atrofia, drusas

Manifestaciones extraoculares

ENDOCRINOLÓGICAS	Obesidad >70%; DM >40% de inicio temprano Talla baja: por déficit o alteración funcional de hormona de crecimiento 95% Hipogonadismo hipogonadotrópico >90%, en varones fibrosis testicular Hipertrigliceridemia >90%
CARDIOLÓGICAS	Cardiomiopatía dilatada en el 50% a los 18 años, 60% evoluciona a insuficiencia cardiaca severa, siendo la principal causa de fallecimiento Alteración coronaria temprana Hipertensión arterial temprana
AUDITIVAS	Hipoacusia neurosensorial progresiva A los 7 años, 70% tiene hipoacusia profunda Otitis media serosa
RENALES	Insuficiencia renal terminal Quistes renales >50% incontinencia renal por incoordinación del músculo detrusor
HEPATOLÓGICAS	Esteatosis hepática y cirrosis

OTRAS	Fotofobia, hipermetropía Escoliosis y pie plano, retraso del neurodesarrollo importante en 20% y de leve moderado en un 30%
Estudios diagnósticos	
ERG	La respuesta de los fotorreceptores está severamente disminuida o ausente desde la primera década de la vida, patrón de distrofia cono-bastón
OCT MACULAR	Adelgazamiento de la mácula con pérdida de fotorreceptores y EPR. En retina periférica en etapas avanzadas se observa pérdida de la arquitectura por atrofia de los fotorreceptores y EPR, los vasos coroideos se ven prominentes
GABINETE	Ultrasonido cardíaco, renal y hepático Pruebas de función renal y hepática Perfil de lípidos, glucosa en ayunas, hemoglobina glicosilada Audiometría
ANÁLISIS MOLECULAR	La secuenciación masiva con análisis de deleciones y duplicaciones encuentra el genotipo responsable en el 95%. Se han reportado casos de deleciones grandes en intrones
Manejo integral	
	Manejo multidisciplinario Seguimiento oftalmológico y rehabilitación visual Control de peso, niveles de glucosa y lípidos Plan de alimentación y educación en hábitos alimentarios. Se puede usar metformina y está en fase de comercialización tratamiento con Setmelanotide, se ha comprobado en un grupo de pacientes con síndrome de Alström y Bardet-Biedl una reducción del 10% de peso y del 25% en el score de hambre Niveles hormonales de hormona de crecimiento y hormonas sexuales ECO y monitoreo de presión arterial Vigilancia de función renal y hepática Auxiliar auditivo y manejo de otitis El pronóstico de los pacientes es malo, el promedio de vida es limitado, rara vez sobrepasan los 40 o 50 años por las complicaciones cardíacas, renales o hepáticas
Diagnósticos diferenciales	
DISTROFIAS HEREDITARIAS	Amaurosis congénita de Leber o distrofia de retina de inicio temprano, entre otras distrofas hereditarias: en ambos casos, las alteraciones sistémicas ayudan a definir el diagnóstico; sin embargo, en los primeros años puede ser difícil la diferenciación y el análisis molecular puede establecer el diagnóstico definitivo
CILIOPATÍAS	Las características fenotípicas son semejantes a los síndromes de Bardet-Biedl y Joubert, el análisis molecular puede establecer el diagnóstico definitivo
CARDIOMIOPATÍAS NO SINDRÓMICAS AD	Gen <i>TTN</i> , lamininas (<i>LMNA</i>), miocina (<i>MYH7</i>), miofibrillas (<i>FLNC</i>)

AMAUROSIS CONGÉNITA DE LEBER

DEFINICIÓN	Distrofia retiniana severa que causa ceguera o discapacidad visual profunda desde el nacimiento
ETIOLOGÍA	Hasta el momento se han descrito 18 genes con diferentes patrones de herencia Los siguientes genes tienen herencia AR: <i>CEP290</i> (OMIM # 611755), <i>CRB1</i> (OMIM #613835), <i>CRX</i> (OMIM #613829), <i>GDF6</i> (OMIM #615360), <i>GUCY2D</i> (OMIM #204000), <i>KCNJ13</i> (OMIM #614186), <i>LCA5</i> (OMIM #604537), <i>LRAT</i> (OMIM #613341), <i>NMNAT1</i> (OMIM #608553), <i>RD3</i> (OMIM #610612), <i>RDH12</i> (OMIM #612712), <i>RPE65</i> (OMIM #204100), <i>SPATA7</i> (OMIM #604232), <i>USP45</i> (OMIM #618513) Herencia AD: <i>IMPDH1</i> (OMIM #613837) Herencia AD y AR: <i>AIPL1</i> (OMIM #604393) Herencia digénica: <i>PRPH2</i> y <i>ROM1</i> (OMIM #608133)
INCIDENCIA	1:30,000-80,000
MOTIVO DE CONSULTA	Nistagmo/baja visión
Manifestaciones oculares	
AV	20/200 a PL
PPM	Nistagmo, estrabismo
PIO	Normal
PÁRPADOS	Ptosis
CONJUNTIVA	Normal
CÓRNEA	Queratocono en algunos casos
PUPILA	Pupilas hiporreflécticas
IRIS	Normal
CRISTALINO	Catarata
RETINA	Cambios variables: que van desde aspecto normal (de manera inicial), palidez generalizada, atenuación vascular, espículas óseas, pigmentación numular o en sal y pimienta
MÁCULA	Maculopatía en "tiro al blanco", pseudocoloboma macular
PAPILA	Pseudopapiledema, palidez
OTRAS	Signo óculo-digital (Franceschetti), fotofobia, nictalopía, errores de refracción asociados, en algunos casos hipermetropía alta y nanofthalmos
Manifestaciones extraoculares	
	Disfunción olfatoria en los casos relacionados con <i>CEP290</i> (OMIM #611755) Es controvertida la asociación con déficit mental y rasgos autistas Manifiestan movimientos de manos y cabeza estereotipados en forma muy particular
Estudios diagnósticos	
ERG	Ausencia completa de respuesta en todas las fases. En niños menores de 5 años es difícil realizar el estudio; en algunos centros se puede llevar a cabo bajo anestesia

Tratamiento

Luxturna TM (voretigene neparvovec) en los casos relacionados con variantes bialélicas en *RPE65*
 Ensayos clínicos en los casos relacionados con *GUCY2D* y *CEP290*
 Rehabilitación visual en todos los casos

Diagnósticos diferenciales

ALBINISMO OCULAR	Por mala visión y nistagmo desde el nacimiento; diferenciarlo con ERG que es normal o supranormal en albinismo ocular, además de las características en retina. Gen <i>GPR143</i> (OMIM #300500)
HIPOPLASIA DE NO	Baja visión desde el nacimiento, nistagmo, retina normal y NO pequeño (ver capítulo)
ACROMATOPSIA COMPLETA	La retina por lo general es normal, hay ceguera total a los colores. El ERG no tiene respuesta de conos, pero es normal la de bastones. Es AR (ver capítulo)
SÍNDROME DE ALSTRÖM	RP o distrofia cono-bastón, hipoacusia, obesidad, acantosis y DM. En los primeros años el diagnóstico de este síndrome es difícil si no se encuentran manifestaciones sistémicas. Es AR, gen <i>ALMS1</i> (OMIM #203800) (ver capítulo)
ENFERMEDAD DE BATTEN	Lipofuscinosis ceroides neuronal o JNCL: Es una variedad de desorden neurodegenerativo hereditario de inicio en la niñez. Es una enfermedad de depósito lisosomal. Hay deterioro neurológico y visual progresivos, aproximadamente después de los 5 años. En el 80%, el dato inicial es el deterioro visual. Características: retraso global del neurodesarrollo, alteraciones de la conducta, déficit mental, síntomas psicóticos, alteraciones del sueño, hipotonía, ataxia, convulsiones, ceguera y fallecimiento temprano. La retina se puede ver normal hasta cambios de RP severa; maculopatía en "tiro al blanco" y dispersión de pigmento macular, nistagmo, atrofia del NO y atenuación vascular. Los pacientes tienen una posición de la mirada "distráida". Es AR. Hay variedades: infantil, infantil tardía, juvenil y del adulto. Genes <i>PPT1</i> (OMIM #256730), <i>TPP1</i> (OMIM #204500), <i>CLN3</i> (OMIM #204200) (85% delección exón 7 y 8), <i>CLN5</i> (OMIM #256731). Existen variantes patogénicas en <i>CLN3</i> (OMIM #204200) relacionadas con una distrofia de retina aislada, pueden iniciar de manera temprana en la primera década de la vida o tardía, como RP. En las de inicio temprano la pérdida visual no es tan severa como en enfermedad de Batten. También se ha observado que estas distrofias aisladas tienen mayor involucro macular, a diferencia de un cuadro típico de RP. Además del cuadro típico de la enfermedad de Batten y las distrofias aisladas, hay variantes en <i>CLN3</i> que pueden presentarse como un cuadro tardío de JNCL, las manifestaciones neurológicas en estos casos son de inicio tardío
SÍNDROME DE JOUBERT	Distrofia de retina de inicio temprano semejante a ACL o bien a RP, presenta alteraciones de la movilidad ocular (apraxia óculo-motora 80%), coloboma retinocoroideo (30%), estafiloma macular, nistagmo (72%) y estrabismo (74%). Los datos característicos son: alteraciones en la regulación del ritmo respiratorio con episodios de taquipnea, hipoplasia del vermis cerebelar, fosa interpeduncular profunda y elongación de los pedúnculos cerebelares superiores (signo del diente molar), retraso psicomotor y nefronoptisis. Existen variantes con dismorfias y alteraciones esqueléticas, no en todos se presenta como distrofia de retina. Es una ciliopatía. Hasta el momento se describen 40 genes responsables (39 AR, 1 XL). Los más comunes con involucro ocular son: <i>AH1</i> (OMIM #608629), <i>INPP5E</i> (OMIM #213300), <i>ARL13B</i> (OMIM #612291), <i>CC2D2A</i> (OMIM #612285), <i>CEP290</i> (OMIM #610188), <i>KIAA0586</i> (OMIM #616490), <i>MKS1</i> (OMIM #617121)
SÍNDROME DE SENIOR-LOKEN	Se caracteriza por nefroptisis, distrofia de retina de inicio temprano semejante a ACL o bien a RP. Es una ciliopatía AR. Genes: <i>NPHP1</i> (OMIM #266900), <i>NPHP4</i> (OMIM #606996), <i>CEP290</i> (OMIM #610189), <i>SDCCAG8</i> (OMIM #613615), <i>IQCB1</i> (OMIM # 609254), <i>WDR19</i> (OMIM #616307), <i>TRAF3IP1</i> (OMIM # 616629)

AMILOIDOSIS HEREDITARIA

DEFINICIÓN	Es un grupo de enfermedades caracterizadas por el depósito de amiloide (proteína anormal insoluble). Hay formas hereditarias y adquiridas. La clasificación clínica depende de la proteína precursora y su correspondiente alteración. La variante conocida como ATTR es una enfermedad multisistémica AD con involucro ocular variable, de 4 a 70%
ETIOLOGÍA	Mutaciones en el gen <i>ATTR</i> , con herencia AD, OMIM #105210
INCIDENCIA	Enfermedad rara, 87:100,000
MOTIVO DE CONSULTA	Disminución de la visión, diplopía, miodesopsias Inicio de síntomas entre la 3ª y la 4ª década de la vida

Manifestaciones oculares

AV	Disminuida de manera variable
PPM	Ortoposición
PIO	Puede estar elevada si se asocia glaucoma (20%). Desarrollo de glaucoma neovascular secundario a angiopatía retiniana, o por depósito de amiloide en la red trabecular
PÁRPADOS Y ANEXOS	Sin alteraciones
CONJUNTIVA	Hay ojo seco; depósitos de amiloide, vasos conjuntivales anormales
CÓRNEA	Infiltrados amiloides; úlceras corneales neurotrópicas
CA	Infiltrados de amiloide
IRIS	Festoneado, discoria, hiporreflexia pupilar; infiltrados amiloides en estroma
CRISTALINO	Depósito de amiloide como opacidades blancas en cápsula anterior: <i>pseudopodia lentis</i>
RETINA	Opacidades vítreas variables entre 5.4% a 35%, uni- o bilaterales, con aspecto algodonoso, "fibra de vidrio", "telaraña" o "rollo de película". Estas alteraciones son las que mayormente generan disminución de la visión Angiopatía retiniana con hemorragias y microaneurismas Angiopatía coroidea por depósito de amiloide
MÁCULA	No se describen alteraciones específicas
PAPILA	Excavada, glaucomatosa
OTRAS	La alteración en el tiempo de ruptura de la lágrima se presenta de manera precoz, prueba de Schirmer anormal

Manifestaciones extraoculares

NEUROLÓGICAS	Neuropatía periférica sensitiva y motora, hay parestesias, hipoestesis, disminución de la fuerza. Inicio en extremidades inferiores
NEUROPATÍA AUTÓNOMA	Hipotensión ortostática, episodios de diarrea-constipación, náusea-vómito, pérdida de peso, retención urinaria, incontinencia, disfunción eréctil, anhidrosis, hipohidrosis, pies y manos frías, úlceras periféricas en extremidades por hipoestesia
SNC	Ataxia, <i>shock</i> , convulsiones, demencia, hemorragia subaracnoidea
CARDIACAS	Cardiomiopatía
RENALES	Los depósitos amiloides ocasionan insuficiencia renal

Estudios diagnósticos

BIOPSIA DE GRASA DE PARED ABDOMINAL	Los depósitos amiloides con la tinción de rojo Congo muestran un patrón de birrefringencia con luz polarizada; en el caso de biopsia de las opacidades en vítreo también se observaría esta característica
ANÁLISIS MOLECULAR	Las variantes patogénicas más frecuentes a nivel mundial, con poblaciones endémicas en Portugal, Francia y Suecia, son Val30Met (p.Val50Met) y Val122Ile (p.Val142Ile) Las variantes patogénicas más frecuentes en México son Ser50Arg (p.Ser70Arg) con 74%; Gly47Ala (p.Gly67Ala) con 13%; Ser52Pro (p.Ser72Pro) con 11%, y Val122Ile (p.Val142Ile) con 2%

Manejo integral

El objetivo del manejo oftalmológico con vitrectomía es mejorar la capacidad visual. Resulta vital el seguimiento oftalmológico en los pacientes diagnosticados con amiloidosis, así como el manejo multidisciplinario

El manejo sistémico incluye:

- 1) Trasplante de hígado
- 2) Estabilizadores de la estructura tetramérica de la transtirretina: tafamidis
- 3) Patirisan es un medicamento que usa RNA de transferencia (RNAi), silenciamiento de genes, dirigidos al hígado. Esta terapia ha demostrado mejoría en la sintomatología de la neuropatía sensitiva, motora y autónoma con disminución de los niveles de transtirretina

Diagnósticos diferenciales

AMILOIDOSIS POR MUTACIONES EN GELSOLINA GSN OMIM #105120	Es una entidad AD. Al igual que en ATTR, hay neuropatía periférica e insuficiencia renal, también neuropatía de pares craneales, distrofia corneal <i>lattice</i> y <i>cutis laxa</i>
AMILOIDOSIS SISTÉMICA POR DISCRASIAS SANGUÍNEAS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS	El diagnóstico diferencial es difícil, la sintomatología se superpone con neuropatía periférica, cardiomiopatía e insuficiencia renal. Se encuentran proteínas monoclonales positivas en suero y orina; biopsia con inmunohistoquímica para la detección de las proteínas anormales
AMILOIDOSIS TRANSTIRRETINA	Las opacidades vítreas se deben diferenciar de uveítis, vitritis o linfoma

ANIRIDIA

DEFINICIÓN	Falta de formación del iris: puede presentarse desde ausencia total hasta defectos parciales o segmentarios semejantes a un coloboma atípico. Se considera una enfermedad panocular con alteraciones del segmento anterior y posterior
ETIOLOGÍA	Variante patogénica gen <i>PAX6</i> (OMIM #106210), AD 1/3 de los casos se consideran de novo 1/3 de los casos de novo se puede presentar como delección asociada con <i>WT1</i>
INCIDENCIA	1:40,000-100,000 RNV
MOTIVO DE CONSULTA	Nistagmo, fotofobia, baja visión

Manifestaciones oculares

AV	20/40 a 20/200
PPM	Nistagmo; puede haber estrabismo sensorial
PIO	Puede encontrarse aumentada si se asocia con glaucoma
PÁRPADOS	Ptosis
CONJUNTIVA	Normal
CÓRNEA	Opacidad corneal, <i>pannus</i>
ÁNGULO IRIDOCORNEAL	Bandas de iris sobre el ángulo o bien disgenesia
IRIS	Ausencia total o parcial del iris. En algunos casos se observan defectos de iris segmentarios, semejantes a un coloboma atípico. Membrana pupilar persistente
CRISTALINO	Catarata polar anterior, piramidal, opacidad nuclear, estrías corticales Subluxación del cristalino Afaquia congénita
RETINA	Mayor riesgo de desgarros y DR
MÁCULA	Hipoplasia macular o foveal
PAPILA	Hipoplasia del NO, alteraciones del NO como anomalía de <i>morning glory</i>

Manifestaciones extraoculares

No se asocia con alteraciones sistémicas a menos que se trate de asociación con síndrome WAGR o síndrome WAGRO (ver características a continuación)
Hay casos descritos con mutaciones en *PAX6* en estado homocigoto con alteraciones en el neurodesarrollo o bien son letales

Estudios diagnósticos

GONIOSCOPIA	Resto hipoplásico o rudimentario de tejido del iris
ANÁLISIS MOLECULAR	Secuenciación del gen <i>PAX6</i> , análisis de variantes en el número de copias mediante microarreglos o MLPA
CARIOTIPO, FISH, MICROARREGLOS	Para la detección de los casos asociados a delección 11p13

Manejo integral

Cirugía de catarata en caso necesario, ayudas ópticas en baja visión, seguimiento en glaucoma
 Ultrasonido renal cada 3-4 meses los primeros 8 años de vida por la posibilidad de asociación con síndrome de WAGR (OMIM #194072). Si se cuenta con análisis molecular y se descarta delección de *WT1* no es necesario este seguimiento
 Asesoramiento genético: riesgo de recurrencia para cada afectado del 50%

Diagnósticos diferenciales

SÍNDROME DE WAGR (OMIM #194072)	Microdelección 11p13, generalmente es esporádico, rara vez familiar, se caracteriza por aniridia, tumor de Wilms, alteraciones genitourinarias y en la diferenciación sexual, hipospadias, retraso global del neurodesarrollo. Se detecta microdelección cromosómica por FISH, cariotipo, MLPA o microarreglo cromosómico. Constituye del 10 a 30% de los casos aislados de aniridia
SÍNDROME DE WAGRO (OMIM #612469)	Además de lo descrito en WAGR, se presenta obesidad, alteraciones metabólicas con hipercolesterolemia y resistencia a la insulina si la delección abarca el gen <i>BDNF</i>
SÍNDROME DE GILLESPIE (OMIM #206700)	Entidad rara, hay aniridia, retraso global del neurodesarrollo y ataxia, posible herencia AR
ANIRIDIA-like	Ausencia de iris, glaucoma congénito o del desarrollo, no hay alteraciones de polo posterior como en aniridia clásica, mutaciones en <i>FOXC1</i> , <i>PITX2</i> , <i>CYP1B1</i>

ATROFIA GIRATA

DEFINICIÓN	Atrofia coriorretiniana lentamente progresiva
ETIOLOGÍA	Deficiencia de la enzima mitocondrial ornitina aminotransferasa (OAT) OMIM #258870; herencia AR
INCIDENCIA	1:50,000 en Finlandia
MOTIVO DE CONSULTA	Nictalopía y miopía durante la primera década de la vida, posteriormente pérdida del CV
Manifestaciones oculares	
AV	Disminución de AV por la miopía; ceguera hacia la 4ª o 5ª década
PPM	Ortoposición
PIO	Normal
PÁRPADOS	Normales
CONJUNTIVA, CÓRNEA, IRIS	Normales
CRISTALINO	Catarata cortical o subcapsular
RETINA	Áreas de atrofia coriorretiniana bien delimitadas que coalescen y semejan circunvoluciones cerebrales en periferia media, alternan con áreas de retina normal, en los límites suele haber acumulación de pigmento
MÁCULA	Normal, en algunos casos hay involucro macular
PAPILA	Normal hasta etapas muy avanzadas
Manifestaciones extraoculares	
SISTÉMICAS	Una pequeña proporción de pacientes manifiesta debilidad muscular y cabello seco. Puede haber anomalías en el ECG y EEG
Estudios diagnósticos	
TAMIZ METABÓLICO	Elevación de ornitina en plasma: 10-15 veces sobre el valor normal mediante tamiz metabólico ampliado
ERG Y EOG	Subnormal en estadios tempranos con reducción marcada o no registrable en estadios avanzados EOG puede presentar afectación mínima o estar normal
FAG	Defectos en ventana del EPR en las áreas de atrofia coriorretiniana que suelen ser mayores a las aparentes clínicamente
Manejo integral	
	En algunos pacientes, el error enzimático puede corregirse parcialmente con dosis altas de vitamina B6, estos pacientes tienen menor progresión Restricción de arginina en la dieta (precursor de ornitina), hay disminución de la progresión si la restricción es a temprana edad

Diagnósticos diferenciales

COROIDEREMIA	La sintomatología es semejante, los cambios en retina son diferentes por la atrofia generalizada del EPR, retina y coroides. Tiene herencia XL (ver capítulo)
RP	Hay nictalopía, disminución de AV y pérdida del CV; los cambios de retina en atrofia girata son muy característicos y diferentes a las espículas óseas en RP (ver capítulo)
DEGENERACIÓN MIÓPICA	En pacientes con miopía degenerativa pueden encontrarse zonas de atrofia con distintos grados de extensión y conformación. El margen está asociado a zonas de pigmentación

ATROFIAS CORIORRETINIANAS

DISTROFIA BIFOCAL PROGRESIVA	<p>Atrofia coriorretiniana rara con un foco macular y otro nasal. Se caracteriza por nistagmo, miopía y baja visión.</p> <p>La lesión macular se presenta de manera congénita, la nasal se inicia en la infancia temprana. Puede haber DR</p> <p>Hay casos familiares con herencia AD</p> <p>Gen <i>DHS6S1</i> (OMIM #600790)</p>
DISTROFIA COROIDEA CENTRAL AREOLAR	<p>Atrofia del EPR y coriocapilar bien delimitada, afectando principalmente mácula con pérdida progresiva de la AV entre los 30 y los 60 años, se observa alteración funcional de conos y hay escotoma central</p> <p>Herencia AD: gen <i>PRPH2</i> (OMIM #613105) y <i>GUCY2D</i> (OMIM #215500)</p>
ATROFIA PERIPAPILAR COROIDEA O HELICOIDAL	<p>Atrofia coriorretiniana peripapilar en forma de lengüetas hacia la periferia sin relación con los vasos retinianos. El inicio es temprano con las áreas de atrofia peripapilar que gradualmente se expanden hacia mácula y periferia</p> <p>Herencia AD (11p15), sin gen identificado</p>
DISTROFIA CORNEORRETINIANA CRISTALINA DE BIETTI	<p>Se caracteriza por disminución de la AV progresiva, nictalopia y escotoma paracentral de inicio entre la 2ª y 4ª década de la vida</p> <p>Se observan cristales pequeños y abundantes, color amarillo-blanquecinos en polo posterior (similar a retinitis <i>punctata albescens</i>), atrofia del EPR, cúmulo de pigmento y esclerosis coroidea. En la progresión puede haber pérdida del campo periférico y ceguera legal. En la mayoría de los casos también se observan cristales en córnea, a nivel del limbo. Las alteraciones de córnea pueden ser muy sutiles</p> <p>Se asocia con alteraciones en el metabolismo de lípidos (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia)</p> <p>Herencia autosómica recesiva, gen <i>CYP4V2</i> (OMIM #210370)</p>

ATROFIA DEL NERVIÓ ÓPTICO

DEFINICIÓN	Grupo de padecimientos con pérdida de los axones de células ganglionares y disminución de la visión
ETIOLOGÍA	Depende de la variedad específica Atrofia óptica de Kjer, es AD, gen <i>OPA1</i> , OMIM #165500 Atrofia óptica "plus" o síndrome de Behr, es AR, gen <i>OPA1</i> , OMIM #165500 LHON, herencia mitocondrial Síndrome de Wolfram, herencia AR, gen <i>WFS1</i> OMIM #222300; la variedad <i>WFS2</i> , gen <i>CISD2</i> , OMIM #604928
INCIDENCIA	AO de Kjer 1:25,000 LHON 1:30,000-50,000 Atrofia óptica asociada a patología mitocondrial 1:10,000 Síndrome de Wolfram 1:160,000
MOTIVO DE CONSULTA	En la AO dominante puede manifestarse como disminución de la AV variable e insidiosa en la niñez, puede ser central En la AO de Behr y síndrome de Wolfram hay sintomatología sistémica asociada con pérdida visual entre la 1ª y la 2ª década de la vida LHON: (ver capítulo)

Manifestaciones oculares

AV	Rango 20/20-PL, media: 20/125
PPM	Síndrome de Wolfram y Behr: nistagmo
PIO	Normal
PÁRPADOS	Normales
SEGMENTO ANTERIOR	Normal
RETINA	Normal
MÁCULA	Puede haber pequeños cambios foveales o microquistes en una neuropatía de larga evolución
PAPILA	AO de Kjer: atrofia sutil y temporal, focal o difusa AO de Behr: atrofia difusa Síndrome de Wolfram: atrofia difusa y grave, asociada o no con aumento en la excavación

Manifestaciones extraoculares

SÍNDROME DE WOLFRAM	Diabetes insípida y/o juvenil, hipoacusia neurosensorial, atonía del tracto urinario, ataxia, neuropatía periférica, déficit mental
ATROFIA ÓPTICA ASOCIADA A PATOLOGÍA MITOCONDRIAL	En los síndromes de Kearns-Sayre y OECP-plus se asocia con OECP, debilidad muscular y distrofia de retina, entre otros
SÍNDROME DE BEHR	Ataxia, espasticidad, déficit mental

Estudios diagnósticos

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

En todos los casos es importante contar con estudio de neuroimagen (RMC), con esto se descarta neuropatía compresiva, infiltrativa, atrofia óptica secundaria a encefalopatía hipóxico-isquémica, o bien hipoplasia cerebelosa en síndrome de Wolfram
En la AO dominante se observa adelgazamiento de ambos NO
CsVs: escotoma central o cecocentral
PVC: en la AO dominante es característica la confusión de colores en los ejes azul-amarillo
OCT de NO: disminución de las fibras ganglionares
PVE: retraso en la respuesta y disminución de amplitud
ERG: puede ser útil en diagnósticos diferenciales como distrofia de conos

Manejo integral

Valoración familiar, especialmente importante en casos de AO dominante, pues existen casos de familiares afectados con poca sintomatología, por lo que se requiere de la valoración oftalmológica para su detección
Análisis molecular de los genes involucrados y asesoramiento genético
Manejo multidisciplinario en casos sindrómicos

Diagnósticos diferenciales

Neuritis óptica, neuropatía óptica compresiva y neuropatía óptica infiltrativa
En el grupo de mucopolisacaridosis, lipidosis y gangliosidosis hay atrofia óptica secundaria
Pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica pueden tener atrofia óptica. Los antecedentes perinatales y los estudios de imagen ayudan a establecer el diagnóstico

Pronóstico

OPA1 AD: variable, AV final de 5/10 a 1/10
OPA1 AR: variable, con pérdida visual moderada o grave y nistagmo
Síndrome de Wolfram: muy malo, AV final menor a 1/10

SÍNDROME DE AXENFELD-RIEGER

DEFINICIÓN	Es una disgenesia de segmento anterior (DSA) con alteraciones principalmente en córnea, iris y ángulo iridocorneal. Pueden asociarse alteraciones sistémicas
ETIOLOGÍA	Herencia AD; rara vez AR Genes: <i>PITX2</i> , OMIM #180500; <i>FOXC1</i> , OMIM #602482, <i>RIEG2</i> OMIM #601499
INCIDENCIA	1:50-100,000
MOTIVO DE CONSULTA	Cambios en la visión, diagnóstico de glaucoma, pupila irregular
Manifestaciones oculares	
AV	Variable
PPM	Ortoposición
PIO	Elevada si hay glaucoma
PÁRPADOS	Normales
CONJUNTIVA	Normal
CÓRNEA	Embriotoxón posterior: prominencia y desplazamiento anterior de la línea de Schwalbe (porción más periférica de la membrana de Descemet), se observa como una línea blanca corneal prominente, anterior al limbo Ocasionalmente megalocórnea
ÁNGULO IRIDOCORNEAL	Procesos iridianos hacia la línea de Schwalbe, desde finos a gruesos
IRIS	Anomalía de Axenfeld: bandas de iris periférico hacia la línea de Schwalbe Hipoplasia estromal, policoria, corectopia, defectos de espesor completo, ectropión iris
CRISTALINO	Normal
RETINA	Normal
MÁCULA	Normal
PAPILA	Excavada si hay asociación con glaucoma
Manifestaciones extraoculares	
DENTALES	Hipodoncia, microdoncia, caries por defectos del esmalte
FACIALES	Hipoplasia maxilar, puente nasal ancho, telecanto, hipertelorismo, frontal prominente
UMBILICALES	Piel redundante periumbilical o hernia
OTRAS	Cardiopatía congénita, hipoacusia, hipospadias, estenosis anal y alteraciones de hipófisis
Estudios diagnósticos	
	Valoración familiar Análisis molecular: secuenciación masiva en paralelo, panel de genes o exoma completo
Tratamiento	
	Manejo médico o quirúrgico del glaucoma

Diagnósticos diferenciales

ANIRIDIA, OTRAS DSA	Descartar casos atípicos de aniridia, glaucoma congénito primario, anomalía de Peters (DSA con opacidad corneal central y adherencias iridocorneales), así como otras disgenesias de segmento anterior (ver capítulo)
SÍNDROMES IRIDO-CORNEALES	Las alteraciones en Axenfeld-Rieger son congénitas y usualmente no progresivas, a diferencia de los síndromes irido-corneales (atrofia esencial del iris)
EMBRIOTOXÓN POSTERIOR AISLADO	Se presenta en un 15% de la población sin que se considere patológico y asociado a anomalía de Axenfeld en un 5%
MICRODELECIÓN 6pter-p24 (OMIM #612582)	Esta pérdida incluye a los genes <i>FOXC1</i> , <i>FOXF2</i> y <i>FOXQ1</i> . Se presentan las características de Axenfeld-Rieger más otras alteraciones sistémicas: LPH o úvula bífida (20%), talla baja (31%), escoliosis, cuello corto, cardiopatía congénita (60%), hidrocefalia (39%), espectro Dandy-Walker (54%), retraso global del neurodesarrollo, hipotonía, discapacidad intelectual (80%), hipoacusia neurosensorial (75%). Otras características oculares descritas son coloboma de iris, opacidad corneal, megalocórnea, anomalía de Peters y coloboma del NO. Esta delección se ha encontrado en pacientes con el llamado síndrome de Hauwere con un cuadro clínico semejante
SÍNDROME SHORT (PIK3R1, OMIM #269880)	Por el acrónimo S= talla baja, H= <i>hyperextensibility</i> y hernia, O= ocular (enoftalmos), R= Rieger <i>anomaly</i> , T= <i>teeth</i> , alteraciones dentales. Las características más consistentes son restricción del crecimiento prenatal, talla baja, lipodistrofia parcial y facies característica con frontal prominente, ojos hundidos y aspecto progeroide. Otras menos consistentes son: espectro Axenfeld-Rieger, retraso de la dentición y alteraciones dentales, resistencia a la insulina y DM. Además, puede presentar nefrocalcinosis, estenosis pulmonar y ectasia renal
SÍNDROME DE ALAGILLE (JAG1, OMIM #118450 Y NOTCH2, OMIM #610205)	Se distingue por dismorfias faciales e ictericia neonatal por la ausencia de conductos biliares intrahepáticos. Otras características son hemivértebras o vértebras en mariposa. Las alteraciones oculares son: embriotoxón posterior prominente, cambios pigmentarios en retina, atrofia coroidea y drusas del NO. Es AD, las mutaciones en <i>JAG1</i> se presentan en el 94% de los casos

SÍNDROME DE BARDET-BIEDL

DEFINICIÓN	Entidad sindrómica que cursa con distrofia cono-bastón (94-100%), polidactilia postaxial, obesidad, déficit intelectual, alteraciones genitales y renales
ETIOLOGÍA	<p>Herencia AR</p> <p>Variantes patogénicas en 24 genes: <i>ARL6</i> (OMIM #600151), <i>BBS1</i> (OMIM #209900), <i>BBS2</i> (OMIM #615981), <i>BBS4</i> (OMIM #615982), <i>BBS5</i> (OMIM #615983), <i>BBS7</i> (OMIM #615984), <i>BBS9</i> (OMIM #615986), <i>BBS10</i> (OMIM #615987), <i>BBS12</i> (OMIM #615989), <i>BBIP1</i> (OMIM #615995), <i>CEP290</i> (OMIM #611755), <i>CFAP418</i> (OMIM #617406), <i>IFT74</i> (OMIM #617119), <i>IFT172</i> (OMIM #619471), <i>LZTFL1</i> (OMIM #615994), <i>MKKS</i> (OMIM #605231), <i>MKS1</i> (OMIM #615990), <i>PTHB1</i> (OMIM #615986), <i>SDCCAG8</i> (OMIM #615993), <i>TRIM32</i> (ICD #615988), <i>TTC8</i> (OMIM #615985), <i>WDPCP</i> (OMIM #615992)</p> <p>Existe herencia trialélica</p> <p>Se consideran modificadores genéticos: <i>CCDC28B</i> (OMIM #209900) y <i>TMEM67</i> (OMIM #615991)</p> <p>El complejo proteico (BBSoma) se relaciona con función ciliar y transporte intraflagelar</p> <p>El 70-80% de los casos están relacionados con <i>BBS1</i></p>
INCIDENCIA	1:100,000
MOTIVO DE CONSULTA	Deterioro visual de aparición temprana (alrededor de los 5 años), nictalopía y fotofobia
Manifestaciones oculares	
AV	Disminuida, puede estar en rango de baja visión, asociación con miopía y astigmatismo
PPM	En ocasiones estrabismo y nistagmo
PIO	Normal
PÁRPADOS	Normales
CONJUNTIVA, CÓRNEA, IRIS	Normales
CRISTALINO	Puede haber opacidad subcapsular posterior
RETINA	Pocos o nulos cambios pigmentarios, pocas espículas óseas, atrofia coriorretiniana, adelgazamiento de vasos
MÁCULA	Alteraciones pigmentarias, atrofia difusa, los cambios maculares son tempranos
PAPILA	Palidez y atrofia
Manifestaciones extraoculares	
ESQUELÉTICAS	Polidactilia, braquidactilia, sindactilia
METABÓLICAS, DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO, GENITOURINARIAS	<p>Anosmia/hiposmia (60%)</p> <p>Retraso del lenguaje (54-81%) y del desarrollo (50-91%); déficit de aprendizaje (50-91%); endocrinológicas como DM (6-48%) y obesidad (89%); alteraciones dentales (51%), cardiopatía congénita (7%), otras cardiopatías (10%); ataxia (40-86%); hipoacusia (11-12%)</p> <p>Paladar alto, voz aguda o nasal, esteatosis hepática</p>
Estudios diagnósticos	
	El diagnóstico es clínico y molecular con análisis de panel de genes, genoma o exoma completo
ERG	Severamente disminuido o sin respuesta en todas sus fases

CsVs	Alterados
RX MANO Y PIE	Polidactilia
LABORATORIO	QS, EGO

Tratamiento

Sintomático, tratando cada una de las complicaciones que aparecen durante la evolución de la enfermedad
 Rehabilitación visual
 Obesidad: plan de alimentación y educación en hábitos alimentarios. Así mismo, puede usarse metformina y está en fase de comercialización tratamiento con Setmelanotide, se ha comprobado en un grupo de pacientes con síndrome de Bardet-Biedl y síndrome de Alström reducción del 10% de peso y del 25% en el score de hambre
 Polidactilia: quirúrgico
 Pronóstico visual malo con ceguera legal hacia la 2ª o 3ª década de la vida
 Ayudas de baja visión y entrenamiento en orientación y movilidad

Diagnósticos diferenciales

SÍNDROME DE ALSTRÖM	RP (o distrofia cono-bastón), hipoacusia, obesidad, acantosis nigricans, cardiomiopatía, alteraciones metabólicas, diabetes e insuficiencia renal. Es AR (<i>ALMS1</i>) (ver capítulo)
SÍNDROME DE COHEN	Distrofia retiniana con maculopatía, estrabismo, miopía alta, obesidad, déficit intelectual, personalidad sociable, incisivos prominentes, dedos largos y angostos (ver síndromes asociados a distrofias de retina)

ENFERMEDAD DE BEST

DEFINICIÓN	Distrofia macular viteliforme
ETIOLOGÍA	Herencia AD con expresividad variable y penetrancia incompleta. Mutaciones en el gen de la bestrofina <i>BEST1</i> (OMIM #153700)
INCIDENCIA	1:5,000-67,000
MOTIVO DE CONSULTA	Disminución de la AV, pérdida de visión central, metamorfopsias, inicio en la niñez o bien tardío, hacia la 6ª década de la vida
Manifestaciones oculares	
AV	Variable, suele ser buena durante la fase viteliforme, pero puede disminuir a menos de 20/200 en fase cicatrizal
PPM	Ortoposición
PIO	Normal
PÁRPADOS	Normales
SEGMENTO ANTERIOR	Normal
RETINA	Ocasionalmente puede haber lesiones multifocales similares a las maculares
MÁCULA	La lesión típica y temprana es redonda, aparentemente quística, de contenido amarillento, semejante a "yema de huevo" (viteliforme), de 1-5 mm, posteriormente esta lesión cicatriza y se atrofia con o sin neovascularización coroidea. Otras fases descritas: previteliforme con cambios del EPR y mancha amarilla en fóvea; pseudohipopion; disrupción macular ("huevo revuelto")
PAPILA	Normal
Manifestaciones extraoculares	
	No se conocen manifestaciones extraoculares
Estudios diagnósticos	
ELECTROFISIOLOGÍA	ERG: relativamente normal EOG: índice de Arden menor a 1.5; es la única enfermedad con ERG normal y EOG anormal Hay casos con fondo normal y EOG anormal, se consideran portadores asintomáticos; también hay casos con fondo anormal y EOG normal
Tratamiento	
	Corrección de ametropía, los pacientes suelen conservar buena AV al menos con un ojo para leer y manejar Vigilar formación de membrana neovascular
Diagnósticos diferenciales	
ESPECTRO DE <i>BEST1</i>	Distrofia macular viteliforme AD, distrofia macular viteliforme de inicio en el adulto AD, bestrofinopatía AR, vitreoretinocoroidopatía, RP

DISTROFIA VITELIFORME MACULAR DE INICIO TARDÍO	Es un cuadro semejante a Best, las lesiones son más pequeñas, de inicio tardío y evolución lenta. Existe controversia de si es un cuadro leve de la misma patología condicionada por <i>BEST1</i> (OMIM #153700), aunque se describen casos relacionados con <i>RDS/periferina</i> (<i>PRPH2</i>)
BESTROFINOPATÍA	AR, gen <i>BEST1</i> (OMIM #611809). Es un cuadro de inicio en la 1ª o 2ª década de la vida, con lesiones amarillentas dispersas en polo posterior (semejantes al moteado de la enfermedad de Stargardt), son subretinianas. Depósitos amarillo-blanco subretinianos alrededor de la mácula. Falta de respuesta del EOG y alteración severa del ERG, latencia prolongada en respuesta fotópica
DISTROFIA MACULAR EN PATRÓN	Gen <i>RDS/PRPH2</i> , OMIM #169150
ENFERMEDAD DE STARGARDT	Gen <i>ABCA4</i> , OMIM #248200 (ver capítulo)

SÍNDROME DE BLEFAROFIMOSIS, PTOSIS, EPICANTO INVERSO

DEFINICIÓN	Malformación congénita de párpados caracterizada por hendiduras palpebrales horizontales estrechas (blefarofimosis), caída de párpado superior (ptosis) y un pliegue de piel que se origina en el párpado inferior con dirección superonasal hacia el párpado superior (epicanto inverso), desplazamiento lateral de los bordes internos de los cantos mediales con distancia interpupilar normal (telecanto)
ETIOLOGÍA	Herencia AD. El gen es <i>FOXL2</i> (OMIM #110100)
INCIDENCIA	Estimada en 1:50,000 RNV
MOTIVO DE CONSULTA	Obstrucción del eje visual por ptosis, posición compensadora de la cabeza
Manifestaciones oculares	
AV	20/20; puede variar si hay error de refracción asociado
PPM	Puede presentar estrabismo
PIO	Normal
PÁRPADOS	Hendiduras palpebrales horizontales cortas, ptosis, telecanto, epicanto inverso, desplazamiento del punto lagrimal (hendidura palpebral normal 25-30 mm) Ocasionalmente, ectropión y anomalías del conducto lagrimal Las cejas tienden a ser gruesas, arqueadas y unidas hacia la línea media
SEGMENTO ANTERIOR	Normal
RETINA	Normal
MÁCULA	Normal
PAPILA	Normal
Manifestaciones extraoculares	
	Tipo I: infertilidad en las mujeres por falla ovárica prematura, hay amenorrea secundaria y menopausia prematura, antes de los 40 años Tipo II: sólo manifestaciones oculares No hay correlación genotipo-fenotipo que ayude a identificar el subtipo de manera temprana
Estudios diagnósticos	
	Diagnóstico clínico Análisis molecular del gen <i>FOXL2</i> Valoración por endocrinólogo pediatra desde la pubertad o adolescencia temprana para valoración de probable insuficiencia ovárica y manejo adecuado de la condición Valoración sistémica: si hay retraso global del neurodesarrollo y otras dismorfias, descartar la posibilidad de microdelección que afecte a otros genes o bien, otros síndromes con blefarofimosis, como el síndrome de Dubowitz
Tratamiento	
	Asesoramiento genético, corrección de la agudeza visual con lentes, corrección quirúrgica de ptosis, hendiduras, epicanto, entre otros

Diagnósticos diferenciales

PTOSIS CONGÉNITA SIMPLE	Sólo se observa ptosis; están ausentes las características hendiduras palpebrales estrechas y epicanto inverso (ver capítulo)
FIBROSIS CONGÉNITA DE MÚSCULOS EXTRAOCULARES	Además de la presencia de ptosis, se observa limitación en la movilidad ocular (ver capítulo)
SÍNDROME DE DUBOWITZ	Se caracteriza por retraso en el crecimiento pre- y postnatal, retraso en el desarrollo con déficit intelectual, microcefalia, cabello escaso y telecanto. Es AR (OMIM #223370)
SÍNDROME ALCOHOL-FETAL	Se presenta con hendiduras palpebrales cortas, peso bajo en relación con edad gestacional, desproporción del peso en relación con la talla, microcefalia y alteraciones estructurales cerebrales, alteraciones de la conducta y déficit de aprendizaje. Antecedente de ingesta alcohólica durante la gestación
SÍNDROME OHDO (OMIM #249620)	Deterioro cognitivo, cardiopatía congénita, ptosis, dientes hipoplásicos y blefarofimosis
SÍNDROME DE MARDEN-WALKER	Deterioro cognitivo y motor, micrognatia, paladar alto y/o hendido, implantación baja de pabellones auriculares, xifoescoliosis, contracturas articulares y blefarofimosis. Es AR (OMIM #248700)
SÍNDROME 3MC	Deterioro cognitivo, cejas arqueadas, hipoacusia, craneosinostosis, hipertelorismo, ptosis y blefarofimosis. Es AR (OMIM #257920)
SÍNDROME DE SAETHRE-CHOTZEN	Variedad de craneosinostosis, hay turribraquicefalia o plagiocefalia, alteraciones auriculares, blefarofimosis con contorno irregular del párpado y alteraciones en la vía lagrimal. Es AD (ver síndromes con ptosis)

CATARATA CONGÉNITA

DEFINICIÓN	Opacidad del cristalino presente al nacimiento. Puede ser bilateral (60%) o unilateral (40%)
ETIOLOGÍA	<p>Idiopáticas 40-50%</p> <p>Monogénicas 30-45% (AD, AR y XL)</p> <p>Genes relacionados con cataratas aisladas:</p> <p>Genes que codifican para las fibras cristalinas α, β, γ y subtipos <i>CRYAA</i> (OMIM #604219), <i>CRYAB</i> (OMIM #613763), <i>CRYBA1</i> (OMIM #600881), <i>CRYBB1</i> (OMIM #611544), <i>CRYBB2</i> (OMIM #601547), <i>CRYGA</i> (OMIM #115700)</p> <p>Conexinas <i>CX46</i> (OMIM #601885) y <i>CX50</i> (OMIM #116200)</p> <p>Proteínas del citoesqueleto: <i>BFSP2</i> (OMIM #611597) y <i>LIM2</i> (OMIM #615277)</p> <p>Factores de transcripción: <i>PITX3</i> (OMIM #610623), <i>MAF</i> (OMIM #610202) y <i>HSF4</i> (OMIM #116800)</p> <p>Las variantes patogénicas más frecuentes son en los genes de fibras cristalinas (50%) y conexinas (25%)</p> <p>Se conocen más de 100 genes causales de cataratas sindrómicas</p> <p>Las infecciones y otras causas perinatales ocurren en 5-15%</p>
INCIDENCIA	1-15:10,000 RNV; representa el 10% de las causas de ceguera en niños
MOTIVO DE CONSULTA	Disminución de AV y leucocoria
Manifestaciones oculares	
AV	Por lo general disminuida, pueden desarrollar ambliopía
PPM	Nistagmo, estrabismo sensorial
PIO	Normal
PÁRPADOS	Normales
CONJUNTIVA	Normal
CÓRNEA	Puede asociarse microcórnea, es la alteración más común
CA	Normal
IRIS	En algunos casos asociación con coloboma de iris y persistencia de membrana pupilar
CRISTALINO	La opacidad del cristalino es variable (ver clasificación morfológica)
RETINA	Puede asociarse con PVF
MÁCULA	Normal
PAPILA	Normal
Manifestaciones extraoculares	
	<p>Hasta el momento se conocen 100 genes causales de cataratas sindrómicas, por lo que dependiendo de la etiología puede haber asociación con: dismorfias, retraso global del neurodesarrollo o déficit mental, retraso en el crecimiento y otras malformaciones congénitas</p> <p>Se asocian otras alteraciones oculares como microcórnea y persistencia de membrana pupilar en 27% de los casos</p> <p>Se asocian alteraciones sistémicas en 22% de los casos</p>

Estudios diagnósticos

Test de Bruckner: reflejo rojo para detectar leucocoria
Perfil TORCH, solicitar siempre en pacientes menores de 9 meses, hacerlo pareado (junto con la madre), detección de IgG e IgM
Cariotipo con bandas GTG o microarreglos (sospecha de cromosomopatía): dismorfias y retraso global del neurodesarrollo, asociación con otras malformaciones congénitas
Tamiz metabólico: retraso global del neurodesarrollo, hipotonía, crisis epilépticas
Explorar con lámpara de hendidura y bajo dilatación farmacológica a familiares de primer grado (cataratas subclínicas, catarata sutural en portadoras de catarata XL)

Tratamiento

Con el progreso de la técnica quirúrgica de microincisión, la extracción de cataratas combinada con vitrectomía anterior e implante de LIO primario ha sido aprobada como el principal método quirúrgico para las cataratas congénitas
La implantación de LIO primario se recomienda habitualmente para niños mayores de dos años, la opacificación de la cápsula posterior y el glaucoma secundario son algunas de las complicaciones

CATARATA CONGÉNITA EN EMBRIOPATÍAS POR INFECCIONES GESTACIONALES

RUBÉOLA

El riesgo de transmisión vertical en el primer trimestre es del 80 a 90%
Hay hipoacusia neurosensorial, defectos cardíacos como persistencia del conducto arterioso, estenosis de la arteria pulmonar o coartación de la aorta
Alteraciones oculares como: catarata (78%), microftalmos, opacidades corneales, glaucoma, retinopatía en sal y pimienta
Otros datos: hepatoesplenomegalia, trombocitopenia, púrpura y lesiones óseas radio lúcidas. Manifestaciones tardías son insuficiencia pancreática y trastornos de la conducta
Diagnóstico: IgM antirrubéola antes de los 3 meses de edad. Persistencia de títulos séricos de IgG antirrubéola entre los 6 y 12 meses de edad. En mayores de un año se realiza PCR para detección del virus en nasofaringe, orina, líquido cefalorraquídeo y sangre

HERPES Y SÍFILIS

Son infecciones prenatales que causan catarata congénita

CITOMEGALOVIRUS Y TOXOPLASMOSIS

Son infecciones que causan coriorretinitis

CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA DE LA CATARATA

	Existen diversas clasificaciones de la catarata congénita. La siguiente está basada en el sitio que ocupa la opacidad dentro del cristalino o su forma y no correlaciona con una determinada etiología
POLAR ANTERIOR	La opacidad está en la parte más anterior del cristalino; habitualmente son simétricas y discretas, aunque se reconocen formas unilaterales que no suelen estar genéticamente determinadas. Se asocia con persistencia de membrana pupilar
POLAR POSTERIOR	La opacidad está en el polo posterior del cristalino; suelen ser simétricas y pueden ser estacionarias o progresivas, se asocia con la PVF
NUCLEAR	Hay una opacidad tanto del núcleo fetal como del embrionario, puede ser un puntilleo a manera de "polvo", recibiendo en estos casos el término de "pulverulenta", o bien estar opaco todo el núcleo, incluyendo las suturas embrionarias
ZONULAR O LAMINAR	La opacidad se presenta en láminas o capas concéntricas al núcleo embrionario; este último está claro, al igual que la corteza. Esta variedad de catarata ocurre generalmente al nacimiento, pero también hay ejemplos de inicio tardío
PULVERULENTA	Opacidad en forma de polvo, puede estar sólo en el núcleo (ver arriba catarata nuclear) u ocupar todo el cristalino
ACULEIFORME	Opacidad en forma de agujas o cristales que se extienden desde el núcleo hacia la corteza anterior y posterior. El aspecto también puede ser semejante al coral, por lo que también se ha utilizado el término de "coraliforme"
CERÚLEA	Opacidades discretas a manera de "cabeza de alfiler" de tono blanco-azuloso distribuidas en todo el cristalino con mayor concentración hacia la corteza. No está presente desde el nacimiento, se desarrolla durante la niñez y va progresando
CORTICAL	Variedad de catarata rara que afecta la zona más externa de la corteza
POLIMÓRFICA	Como el nombre indica, la forma varía en individuos dentro de una misma familia
SUTURAL	Están opacas las suturas anterior y posterior. Esta forma de catarata se asocia con otras, como nuclear, pulverulenta, cerúlea y laminar. Puede ser la única manifestación en madres portadoras de catarata XL
TOTAL	La opacidad afecta núcleo fetal y corteza desde el nacimiento

SÍNDROMES ASOCIADOS A CATARATA

SÍNDROME DE HALLERMANN-STREIFF (OMIM %234100)

DEFINICIÓN	También conocido como síndrome de François o discefalia óculo-mandibular
ETIOLOGÍA	La mayoría de los casos son esporádicos y aunque las bases genéticas son desconocidas se han reportado casos de pacientes con hijos sanos
MANIFESTACIONES OCULARES	Los ojos microftálmicos se asocian con catarata y microcornea, puede observarse nistagmo y es frecuente el glaucoma secundario a una CA estrecha
MANIFESTACIONES EXTRAOCULARES	La facies es muy característica con una desproporción entre el cráneo y la cara, la frente es amplia y se acentúa más por el cabello escaso (hipotricosis), la nariz fina, pequeña, en punta, hay hipoplasia cigomaticomalar y mandibular dando una cavidad oral y apertura bucal pequeñas, los dientes tienen diversas alteraciones, son supernumerarios o bien hipodesarrollados y con malposiciones. La piel de la cara es atrófica, las cejas y pestañas escasas

SÍNDROME DE DOWN (OMIN #190685)

DEFINICIÓN	Es la cromosomopatía más común y se presenta con una incidencia mundial de 1:700 nacimientos
ETIOLOGÍA	El 95% de los casos son trisomías regulares, el 2% son trisomías por translocación robertsoniana, el 2% son mosaicos y en el 1% de los casos la trisomía se debe a diversos rearrreglos cromosómicos
MANIFESTACIONES OCULARES	Frecuencia de catarata entre el 5-50% Otras características oculares comunes en esta patología son los errores de refracción (miopía, astigmatismo e hipermetropía), estrabismos, tanto endotropías como exotropías, blefarconjuntivitis crónica, nistagmo, queratocono, obstrucción del conducto lagrimal, anomalías del NO y glaucoma

SÍNDROME DE MARINESCO SJÖGREN (OMIM #248800)

DEFINICIÓN	Este padecimiento AR se caracteriza por catarata congénita o infantil, ataxia cerebelosa de inicio temprano con atrofia cerebelosa, déficit intelectual y miopatía
ETIOLOGÍA	Gen <i>SIL1</i>
MANIFESTACIONES OCULARES	Tradicionalmente, la catarata se describe como congénita; sin embargo, en algunos reportes se demuestra que está ausente en niños pequeños y aparece posteriormente, con frecuencia el inicio es repentino y tiende a progresar
MANIFESTACIONES EXTRAOCULARES	Nistagmo, ataxia, hipoacusia, discapacidad intelectual, hipogonadismo hipergonadotrófico, alteraciones esqueléticas como xifoescoliosis, pectus carinatum, talla baja, miopatía

SÍNDROME DE ALPORT

DEFINICIÓN	Se caracteriza por glomerulopatía progresiva, hipoacusia neurosensorial, lenticono anterior, catarata y retinopatía Incidencia de 1:5,000-10,000
ETIOLOGÍA	En 85% es XL dominante: gen de la síntesis de la cadena α -5 de colágena tipo IV, <i>COL4A5</i> (OMIM #301050) En 15% es AR: genes que codifican para las cadenas α -3 y α -4 de colágena tipo IV, <i>COL4A3</i> y <i>COL4A4</i> (OMIM #203780) Rara vez es AD, gen <i>COL4A3</i> (OMIM #104200) Digénico <i>COL4A3</i> y <i>COL4A4</i> (variantes en trans), <i>COL4A5</i> y <i>COL4A3</i>
MANIFESTACIONES OCULARES	Lenticono anterior, catarata (asociada al lenticono o bien nuclear, cortical o subcapsular posterior), retinopatía caracterizada por un moteado amarillo pálido a nivel del epitelio pigmentario evidente en la región perimacular y polo posterior. Rara vez: erosiones corneales recurrentes y distrofia corneal polimórfica
MANIFESTACIONES EXTRAOCULARES	Glomeruloesclerosis focal y segmentaria resistente a esteroides Desde la niñez puede haber hematuria microscópica o macroscópica evolucionando hacia una glomerulopatía con IRC Hipoacusia

GALACTOSEMIA (OMIM #230400)

DEFINICIÓN	Error innato del metabolismo
ETIOLOGÍA	AR, gen de la galactoquinasa <i>GALK1</i> (OMIM #230200); galactosa-1-fosfato-uridil-transferasa <i>GALT</i> (OMIM #230400) y uridin-difosfato-galactosa-4-epimerasa <i>GALE</i> (OMIM #230350)
MANIFESTACIONES OCULARES	Catarata congénita
MANIFESTACIONES EXTRAOCULARES	En las primeras semanas de vida se presenta dificultad para la succión, así como vómito, diarrea, letargia e hipotonía. Otras características: disfunción hepática, tendencia a sangrado, hipoglucemia, disfunción tubular renal, septicemia (frecuentemente causada por <i>E. coli</i>). En ocasiones se presenta <i>pseudotumor cerebri</i> que causa abombamiento de la fontanela Las deficiencias de <i>GALT</i> y <i>GALE</i> pueden causar sólo catarata congénita, sin manifestaciones sistémicas

SÍNDROME DE NANCE-HORAN (OMIM #302350)

DEFINICIÓN	Asociación de catarata y déficit intelectual
ETIOLOGÍA	Herencia XL recesiva, gen <i>NHS</i>
MANIFESTACIONES OCULARES	Catarata congénita, microcórnea, microftalmos, nistagmo Las mujeres portadoras pueden presentar catarata sutural
MANIFESTACIONES EXTRAOCULARES	Alteraciones dentales, dientes en "desarmador", pabellones auriculares dismórficos, braquidactilia, retraso global del neurodesarrollo, déficit intelectual, trastornos de atención e hiperactividad

SÍNDROME DE LOWE (OMIM #309000)

DEFINICIÓN	Síndrome óculo-cerebro-renal
ETIOLOGÍA	XL recesivo, gen <i>OCRL</i>
MANIFESTACIONES OCULARES	Catarata congénita, glaucoma Mujeres portadoras presentan opacidades puntiformes
MANIFESTACIONES EXTRAOCULARES	Disfunción renal (disfunción tubular proximal), aminoaciduria, síndrome de Fanconi, retraso en el crecimiento, retraso global del neurodesarrollo, raquitismo

SÍNDROME CEREBRO-HEPATO-RENAL O ZELLWEGER

DEFINICIÓN	Es un trastorno en la biogénesis de los peroxisomas
ETIOLOGÍA	Herencia AR, genes <i>PEX</i> , OMIM #214100
MANIFESTACIONES OCULARES	Catarata (80%), glaucoma, opacidad corneal, degeneración retiniana (71%) con ERG sin respuesta y atrofia óptica
MANIFESTACIONES EXTRAOCULARES	Características faciales con frente prominente, fontanela anterior amplia, hipoplasia medio facial, hendiduras palpebrales hacia arriba y epicanto Hipotonía, retraso psicomotor severo, convulsiones, deformación de las extremidades con múltiples contracturas articulares, condrodisplasia <i>punctata</i> , hepatomegalia y fibrosis hepática, quistes renales En plasma se encuentran niveles elevados de ácidos grasos de muy larga cadena, ácido fitánico y pristánico, ácido pipecólico y los precursores de ácidos biliares El fallecimiento es temprano

CONDRODISPLASIA *PUNCTATA* RIZOMÉLICA TIPO 1

DEFINICIÓN	Displasia esquelética relacionada con un trastorno en la biogénesis de los peroxisomas
ETIOLOGÍA	AR, gen <i>PEX7</i> , OMIM #215100
MANIFESTACIONES OCULARES	Catarata congénita 72%
MANIFESTACIONES EXTRAOCULARES	Dismorfismo craneofacial; talla baja desproporcionada, con acortamiento severo de la región proximal de extremidades y epífisis punteadas; contracturas congénitas y espasticidad; déficit mental. Niveles de ácido fitánico elevados en plasma Fallecimiento temprano, en la primera década de la vida

CEGUERA NOCTURNA ESTACIONARIA CONGÉNITA

DEFINICIÓN	Grupo de trastornos de la retina generalmente no progresivos y caracterizados por alteración de la visión nocturna, luz tenue o una adaptación retardada a la oscuridad, así como disminución de la AV
ETIOLOGÍA	Herencia XL (90%): gen <i>NYX</i> (OMIM #310500) se asocia con las formas completas en 40% de los casos; gen <i>CACNA1F</i> (OMIM #300071) se asocia con las formas incompletas en 50% de los casos. Estas formas se definen por cambios del ERG Herencia AD y AR en <10% AD: <i>GNAT1</i> (OMIM #610444), <i>RHO</i> (OMIM #610445) y <i>PDE6B</i> (OMIM #163500) AR: <i>RDH5</i> (OMIM #136880), <i>GNAT1</i> (OMIM #616389), <i>SLC24A1</i> (OMIM #613830), <i>GRM6</i> (OMIM #257270), <i>TRPM1</i> (OMIM #613216), <i>CABP4</i> (OMIM #610427), <i>CACNA2D4</i> (OMIM #610478) La enfermedad de Oguchi es un subtipo AR: <i>SAG</i> (OMIM #258100) y <i>GRK1</i> (OMIM #613411)
INCIDENCIA	Desconocida. Algunos reportes la refieren en 1:100,000
MOTIVO DE CONSULTA	Baja AV desde 20/30 a 20/200; mala adaptación a la oscuridad o nictalopía, miopía. No todos refieren nictalopía, a veces puede ser fotofobia. La sintomatología puede ser muy sutil

Manifestaciones oculares

AV	20/30 hasta 20/200
PPM	Nistagmo congénito; estrabismo
PIO	Normal
PÁRPADOS	Normales
SEGMENTO ANTERIOR	Normal
RETINA	Es normal salvo en las variedades relacionadas con <i>RDH5</i> , <i>SAG</i> y <i>GRK1</i> En la variedad asociada a <i>RDH5</i> se describe como fondo <i>albipunctatus</i> , con un puntilleo o moteado amarillo-blanco distribuido en toda la retina. A veces de forma oval o como "gusanos", pueden o no respetar mácula. Es diferente de la RP <i>punctata albescens</i> , en esta el cuadro es progresivo con daño generalizado de fotorreceptores y afectación del CV Las variedades XL y algunas AR se asocian con miopía leve/moderada a alta Más adelante se describen los cambios de enfermedad de Oguchi
MÁCULA	En pacientes con miopía alta: hipoplasia macular
PAPILA	Oblicua, si hay miopía
OTRAS	Miopía variable desde -0.25 hasta -10.00 Se asocia con las formas XL, más con la relacionada a <i>NYX</i> , también en variedades AR

Manifestaciones extraoculares

No se conocen

Estudios diagnósticos

CARTAS DE ISHIHARA	Normales
---------------------------	----------

PRUEBAS DE VISIÓN AL COLOR	Normales
ERG	<p>Se describen 2 patrones:</p> <p>1) Schubert-Bornschein: onda "a" escotópica normal a subnormal; onda "b" escotópica reducida a ausente, menor a onda "a"; respuesta mesópica electronegativa; tiempo implícito igual en conos y bastones</p> <p>2) Riggs: onda "a" escotópica normal a subnormal; onda "b" escotópica casi normal o reducida, más larga que onda "a"; el tiempo implícito de la onda "b" escotópica es dos veces más que la onda "b" fotópica</p> <p>Variedades completa e incompleta (se describe en XL y AR):</p> <p>1) CSNB completa: onda "b" no detectable o muy reducida y alargamiento de la amplitud de la respuesta de conos</p> <p>2) CSNB incompleta: onda "b" disminuida; disminución importante de la respuesta de conos, se puede confundir con una distrofia cono-bastón</p> <p>Las portadoras son asintomáticas, se ha descrito ERG con disminución en la respuesta escotópica</p>
Tratamiento	
Corrección de errores refractivos con lentes, ayudas ópticas en baja visión	
Diagnósticos diferenciales	
PATOLOGÍAS CON BAJA VISIÓN Y NISTAGMO CONGÉNITO	Acromatopsia, monocromatismo de conos azules, albinismo ocular, algunos casos de RP de inicio temprano
NISTAGMO IDIOPÁTICO INFANTIL XL	El fondo es normal, así como la respuesta del ERG, no hay nictalopía (ver capítulo)
ENFERMEDAD DE OGUCHI	Se caracteriza por CSNB y el fenómeno Mizuo-Nakamura, esta es una anomalía única morfológica y funcional de la retina que manifiesta una decoloración típica amarillo-dorada o gris-plateada en presencia de luz, que desaparece después de la adaptación a la oscuridad y aparece de nuevo tras la exposición a la luz. No se han observado espículas óseas, cambios maculares o atrofia coriorretiniana. El ERG muestra los mismos datos que CSNB. Es AR

CISTINOSIS

DEFINICIÓN	Error innato del metabolismo caracterizado por la acumulación de cristales de cistina en los lisosomas que provoca alteraciones multiorgánicas. Hay 3 variedades: nefropática (enfermedad renal clásica y sistémica); intermedia (inicio tardío) y no nefropática (ocular), los cristales pueden depositarse en iris, cuerpo ciliar, coroides, EPR y cápsula del cristalino
ETIOLOGÍA	Herencia AR por variantes patogénicas en el gen <i>CTNS</i> (#219800)
INCIDENCIA	1:100,000-200,000. Constituye el 5% de enfermedad renal en niños
MOTIVO DE CONSULTA	Fotofobia, blefaroespasmos, erosiones corneales recurrentes. Poliuria, polidipsia, talla y peso bajos para la edad

Manifestaciones oculares

AV	20/20 a MM
PPM	Ortoposición
PIO	Normal-glaucoma por depósito de cristales en trabéculo
PÁRPADOS	Normales
CONJUNTIVA	Incrustación de cristales
CÓRNEA	Incrustación de cristales, queratopatía en banda, erosiones corneales recurrentes
CA	Amplia, formada
IRIS	Regular
CRISTALINO	Depósito de cristales en la cápsula
RETINA	Aspecto de "sal y pimienta"
MÁCULA	Normal
PAPILA	Normal

Manifestaciones extraoculares

RENALES	Retraso en el desarrollo, retraso en el crecimiento Síndrome de Fanconi (pérdida renal de H ₂ O, glucosa, fosfatos, Na ⁺ , K ⁺ , HCO ₃ ⁻ , Ca ²⁺ , Mg ²⁺ , aminoácidos). Poliuria, polidipsia, deshidratación y acidosis, insuficiencia renal (10 a)
ENDÓCRINAS	Hipotiroidismo (primera década de la vida), raquitismo hipofosfatémico, DM tipo 2
MUSCULARES	Miopatía vacuolar (60%)
PULMONARES	Restricción pulmonar extra-parenquimatosa
GASTROINTESTINALES	ERGE, dismotilidad, esofagitis, úlceras gástricas o duodenales, hepatomegalia con hiperplasia nodular e hipertensión portal
CARDIOLÓGICAS	Alteraciones en la conducción, aterosclerosis, hipertensión secundaria a IRC, cardiomiopatía dilatada
HEMATOLÓGICAS	Hipercoagulación, hipocoagulación, disfunción plaquetaria
SNC	Calcificaciones intracraneales, hidrocefalia no obstructiva, encefalopatía (variable), CI normal a bajo, alteraciones de memoria visual

Estudios diagnósticos

LABORATORIO

EGO, electrolitos séricos y en orina, cuantificación de aminoácidos en orina, cuantificación de cistina en leucocitos
Histopatología: engrosamiento de Bowman y cristales de cistina en células intersticiales y mesangio

Tratamiento

Cisteamine solución oftálmica (CYSTARAN™) 0.44%
Reposición de fosfatos, calcio, magnesio, citrato, vitamina D
Hasta el día de hoy existen 99 estudios en fase de investigación de acuerdo con clinicaltrials.gov

Diagnósticos diferenciales

ENFERMEDAD DE WILSON (OMIM #277900)

Degeneración hepato-lenticular, enfermedad por depósito de cobre por la deficiencia de ceruloplasmina. El anillo de Kayser-Fleischer se caracteriza por una zona de gránulos que cambian de color con diferente iluminación, se localizan en la periferia de la membrana de Descemet. Algunos pacientes tienen catarata "en girasol" de color verde. Herencia AR

SÍNDROME DE LOWE ÓCULO-CEREBRO-RENAL (OMIM #309000)

Catarata, glaucoma, síndrome de Fanconi, retraso global del neurodesarrollo, hipotonía. Herencia XL ([ver síndromes con catarata](#))

GALACTOSEMIA (OMIM #230400)

Alteración en el metabolismo de la galactosa, problemas para la alimentación, falla en el crecimiento, catarata y sepsis en niños ([ver síndromes con catarata](#))

COLOBOMA DE IRIS Y RETINOCOROIDEO

DEFINICIÓN	Del griego <i>koloboma</i> (mutilado), es una falla del cierre de la fisura óptica ocasionando defecto en el sector inferonasal del iris, cuerpo ciliar, retina, coroides y NO El cierre normal de la fisura se presenta entre la 5ª y la 7ª semana o en un embrión de 10 mm
ETIOLOGÍA	Se reportan patrones AD y AR, considerar esta posibilidad en casos bilaterales con involucro extenso. También pueden ser esporádicos Siempre considerar asociación con microftalmos (ver microftalmos, espectro MAC) Descartar asociación con teratógenos: alcohol, deficiencia de Vit A, fungicidas, hipotiroidismo materno
INCIDENCIA	Rara (0.14% de la población general), 0.4-2.6:10,000 RNV
MOTIVO DE CONSULTA	Alteración en forma de pupila, mala visión
Manifestaciones oculares	
AV	Dependiendo del involucro de las estructuras afectadas puede haber mala AV
PPM	Si la mácula está afectada hay nistagmo y estrabismo sensorial con ambliopía
PIO	Normal
PÁRPADOS	Normales
CONJUNTIVA	Normal
CÓRNEA	Normal
CA	Normal
IRIS	Defecto de iris en cuadrante infero-nasal, unilateral o bilateral, el grado es variable. Generalmente no afectan la calidad visual, puede haber fotofobia Coloboma parcial: involucra sólo el margen pupilar (pupila ovalada, en forma de "gota de agua", "cerrojo de puerta" u "ojo de gato" o defectos periféricos semejjando polioria, siempre en el trayecto inferonasal Coloboma incompleto: espesor parcial, afecta el epitelio o el estroma Coloboma completo: espesor total, epitelio pigmentado y estroma
CRISTALINO	Coloboma de cuerpo ciliar: el defecto ocasiona un aplanamiento de la cápsula del cristalino, se puede asociar a catarata
RETINA	Coloboma retinocoroideo: pueden causar leucocoria, baja AV o pérdida del CV El defecto afecta al EPR y la retina neurosensorial: zonas con ausencia del EPR o zonas blanquecinas de esclera desprovistas de la anatomía normal (imagen de pseudoestafiloma posterior) En casos familiares buscar cambios sutiles del EPR en el sector inferonasal Puede ocurrir DR como complicación en un 8-42%, también neovascularización coroidea Si el defecto es muy amplio, puede involucrar mácula y NO
MÁCULA	Coloboma macular: si sólo se encuentra un defecto en mácula no es un coloboma verdadero, ya que la mácula no se considera dentro de las estructuras involucradas por un cierre incompleto de la fisura embrionaria, el término adecuado sería lesiones cavitarias maculares o, en otros casos, estafiloma macular Este tipo de defectos en mácula pueden estar asociados con amaurosis congénita de Leber u otras distrofias de retina, también se puede parecer a la cicatriz de toxoplasmosis congénita y asociarse con malformaciones vasculares Generan escotomas severos con pérdida de la visión central

PAPILA	El defecto colobomatoso puede afectar al NO
Manifestaciones extraoculares	
	Si se encuentran alteraciones sistémicas descartar la posibilidad de entidad sindrómica
Estudios diagnósticos	
	Biomicroscopía
Tratamiento	
	Vigilancia Rehabilitación visual
Diagnósticos diferenciales	
COLOBOMA DE IRIS	Los colobomas incompletos de iris diferenciarlos de anomalía de Rieger y casos atípicos de aniridia
COLOBOMA DE NO AISLADO	Diferenciarlo de otras anomalías congénitas del NO, como <i>morning glory</i> , <i>pits</i> o fosetas y estafiloma
SÍNDROME CHARGE (OMIM #214800)	Defecto colobomatoso (frecuentemente retinocoroideo), microftalmos-anoftalmos, cardiopatía, alteraciones auriculares (atresia de canales semicirculares), alteraciones renales y retraso en el desarrollo. Es AD, gen <i>CHD7</i>
SÍNDROME COLOBOMA RENAL (OMIM #120330)	Enfermedad AD caracterizada por malformaciones congénitas del NO (77%) y displasia o malformaciones renales (92%), los pacientes con el síndrome coloboma renal rara vez tienen alteraciones cognitivas (ver capítulo)
SÍNDROME DE GOLTZ (OMIM #305600)	Hipoplasia dérmica focal. Lesiones dérmicas, herniación de grasa, anomalías de reducción de extremidades, alopecia, microftalmos y coloboma. XL dominante
SÍNDROME CAT-EYE (OMIM #115470)	Trisomía o tetrasomía parcial 22q. Apéndices y <i>pits</i> preauriculares, cardiopatía congénita, atresia anal, déficit intelectual
SÍNDROME DE WALKER-WARBURG (OMIM #236670)	Distrofia muscular congénita asociada a malformaciones cerebrales como lisencefalia o hidrocefalia y oculares severas como microftalmos, DR congénito, displasia de retina, PVPH, anomalía de Peters y coloboma, es AR
SÍNDROME DE AICARDI (OMIM #304050)	Lagunas coriorretinianas peripapilares, espasmos infantiles, agenesia de cuerpo calloso. XL. Sin gen reportado
DELECIÓN 13q (OMIM #613884)	Retinoblastoma y coloboma uveal, retraso en el crecimiento, retraso global del neurodesarrollo, dismorfias faciales
TRISOMÍA 13	Ver en síndromes con microftalmos

COLOBOMA PALPEBRAL

DEFINICIÓN	Defecto palpebral por ausencia de tejido, de forma y extensión variables, se inicia en el borde libre del párpado y afecta todas sus capas. Puede ser unilateral o bilateral, simétrico o no
ETIOLOGÍA	Dependerá de la asociación con alguna entidad sindrómica. Los colobomas palpebrales aislados son raros, por lo general son esporádicos, siempre habrá que descartar que no formen parte de una entidad sindrómica
INCIDENCIA	Como defecto aislado no hay estadística epidemiológica confiable
MOTIVO DE CONSULTA	Defecto en el cierre del párpado
Manifestaciones oculares	
AV	Puede estar disminuida por queratitis o bien oclusión del eje visual
PPM	En casos de adhesión a la conjuntiva, podrían estar limitados los movimientos
PIO	Normal
PÁRPADOS	Defecto por ausencia de tejido con o sin adhesiones a conjuntiva o córnea
CONJUNTIVA	En casos con adhesión a conjuntiva, esta se encuentra sustituida por tejido fibroso
CÓRNEA	Queratitis por exposición, leucomas secundarios
CA	Amplia y formada
IRIS	Regular y reactivo
CRISTALINO	Transparente
RETINA	Sin alteraciones
MÁCULA	Sin alteraciones
PAPILA	Sin alteraciones
Manifestaciones extraoculares	
	Dependen de la asociación con entidades sindrómicas
Estudios diagnósticos	
	El diagnóstico se hace por clínica y si no está asociado a un síndrome, no son necesarios estudios
Tratamiento	
	Quirúrgico. Cámara húmeda y lubricantes para la córnea
Diagnósticos diferenciales	
SÍNDROME DE TREACHER-COLLINS	Ausencia o malformación de los pabellones auriculares y de los conductos auditivos, hipoacusia, hipoplasia malar, maxilar, colobomas palpebrales inferiores. Es AD y AR con heterogeneidad genética: <i>TCOF1</i> (OMIM #154500) AD, <i>POLRIB</i> (OMIM #618939) AD, <i>POLRIC</i> (OMIM #248390) AR y <i>POLRID</i> (OMIM #613717) AD y AR

SÍNDROME DE GOLDENHAR, EFAV, OMIM #164210	<p>Hay involucro facial con colobomas palpebrales superiores, dermoides epibulbares, microftalmos, microtia, apéndices preauriculares, microsomía hemifacial. Otras alteraciones asociadas son vertebrales, esqueléticas, cardiopatías y renales. Es una patología frecuente, con una prevalencia de 1:5,600, la mayoría de los casos son esporádicos, con etiología multifactorial con riesgo de recurrencia empírico bajo, de aproximadamente 4%. Hay reportes de familias con herencia AD donde los genes candidatos son: <i>OTX2</i>, <i>CRKL</i>, <i>YPEL</i>, <i>SF3B2</i>, <i>12ROBO1</i>, <i>GATA3</i>, <i>GBX2</i>, <i>FGF3</i>, <i>NRP2</i>, <i>EDNRB</i>, <i>SHROOM3</i>, <i>SEMA7A</i>, <i>PLCD3</i>, <i>KLF12</i> y <i>EPAS1</i>, también hay reportes con alteraciones cromosómicas (ver capítulo)</p>
SÍNDROME DE FRASER (OMIM #219000)	<p>Criptoftalmos y/o colobomas palpebrales, simbléfaron, globo ocular malformado, sindactilia cutánea, genitales ambiguos, narinas triangulares, nariz bífida, implantación anómala del cabello, atresia laríngea. Es AR, genes <i>FRAS1</i> y <i>FREM2</i> (OMIM #617666) (ver capítulo)</p>
FISURAS FACIALES	<p>Colobomas palpebrales, microftalmos, defectos de unión de tejidos faciales, nariz bífida, LPH. Presentación esporádica, en ocasiones se asocia con bandas amnióticas o bien forman parte de otra entidad sindrómica</p>
SÍNDROME MANITOBA O MOTA (OMIM #248450)	<p>MOTA es: Manitoba-óculo-trico-anal. Colobomas palpebrales, criptoftalmos, microftalmos-anoftalmos, implantación anómala del cabello, punta de la nariz ancha o bífida, onfalocele, estenosis anal. Es AR. Gen <i>FREM1</i></p>
SÍNDROME LIPOMA NASOPALPEBRAL-COLOBOMA	<p>Lipoma en la región nasopalpebral, telecanto e hiperteorbitismo, coloboma de párpado superior e inferior, desplazamiento de punto lagrimal. Es AD. Posible gen <i>ZDBF2</i></p>

SÍNDROME COLOBOMA RENAL (PAPILO RENAL)

DEFINICIÓN	Enfermedad AD caracterizada por malformaciones congénitas del NO (77%) y displasia o malformaciones renales (92%)
ETIOLOGÍA	Herencia AD por mutación en gen <i>PAX2</i> en el 50% de los casos (OMIM #120330). Este gen codifica para un factor de transcripción y se considera como potenciador del promotor de <i>WT1</i> en la nefrogénesis
INCIDENCIA	No se conoce
MOTIVO DE CONSULTA	Mala AV/Estrabismo-nistagmo Pacientes con indicación de valoración oftalmológica por la presencia de alteraciones renales

Manifestaciones oculares

AV	Variable, rango desde 20/20 hasta PL
PPM	Estrabismo sensorial y nistagmo ocasional
PIO	Normal
PÁRPADOS Y ANEXOS	Sin alteraciones
CONJUNTIVA	Sin alteraciones
CÓRNEA	Microcórnea
CA	Sin alteraciones
IRIS	Normal, no hay coloboma de iris
CRISTALINO	Sin alteraciones
RETINA	Coloboma retiniano, alteraciones pigmentarias y de vasos, estafiloma escleral
MÁCULA	Hipoplasia foveal, displasia macular y cambios pigmentarios
PAPILA	Displásica: emergencia anormal de vasos (en la periferia), coloboma, excavación amplia o <i>pit</i> , anomalía de <i>morning glory</i> Quiste del NO
OTRAS	Miopía; anisometropía Se ha descrito microftalmos

Manifestaciones extraoculares

RENALES Y DE VÍAS URINARIAS	Hipoplasia, hipodisplasia, oligomeganefrona, atrofia tubular, riñones displásicos y poli- quísticos, glomeruloesclerosis, reflujo vesicoureteral, litiasis por hiperuricemia, insufi- ciencia renal (se describe desde el nacimiento hasta la 7ª década de la vida). Las altera- ciones renales pueden manifestarse antes de las oculares Hipoplasia e hipodisplasia renal: riñones pequeños con reducción de glomérulos y evo- lución hacia insuficiencia renal Olimeganefrona: riñones con reducción importante de nefronas, las cuales son estructu- ralmente normales y están asociadas a hipertrofia glomerular compensatoria
AUDITIVAS	Hipoacusia neurosensorial (10%), pérdida en frecuencias altas, inicio tardío
NEUROLÓGICAS	Microcefalia y alteraciones cognitivas (rara vez)

Estudios diagnósticos

ULTRASONIDO RENAL Y UROGRAFÍA EXCRETORA

Se demuestra alteración renal y reflujo vesicoureteral

EXÁMENES GENERALES

Alteraciones metabólicas secundarias a la disfunción renal

Manejo integral

Exploración oftalmológica periódica para prevenir DR
Evaluación por visión baja
Análisis familiar que incluya exploración oftalmológica y renal a los padres
Análisis molecular de *PAX2* o panel de genes para definir el diagnóstico
Seguimiento por nefrólogo, dependiendo de las alteraciones renales se puede requerir diálisis o trasplante
Evaluación por audiólogo

Diagnósticos diferenciales

SÍNDROME CHARGE

Defecto colobomatoso (frecuentemente retinocoroideo), microftalmos-anoftalmos, cardiopatía, alteraciones auriculares (atresia de canales semicirculares), alteraciones renales y retraso en el desarrollo. Es AD, gen *CHD7*

SÍNDROME DE JOUBERT

Se asocia a coloboma retiniano y disfunción renal, además hay cambios de distrofia retiniana con pérdida progresiva de la visión, alteraciones cognitivas, cerebelosas y disfunción hepática. Es AR con heterogeneidad genética (ver **síndromes asociados con RP**)

COLOBOMA DEL NO Y OTRAS ANOMALÍAS CONGÉNITAS

Es importante diferenciar el síndrome coloboma renal de las anomalías congénitas del NO de presentación aislada

CÓRNEA PLANA

DEFINICIÓN	Aplanamiento corneal congénito frecuentemente asociado a opacidad, usualmente es bilateral y no progresivo
ETIOLOGÍA	AR por mutaciones en <i>KERA</i> (OMIM #217300). El fenotipo AR es grave, en ocasiones asociado a otras alteraciones oculares, es la variedad más común (80%). <i>KERA</i> codifica para queratocano, un proteoglicano rico en leucina importante en la fibrillogénesis corneal Hay una variedad AD con fenotipo leve. No hay gen identificado, locus 12q21.3 (<i>CNA1</i> , OMIM #121400)
INCIDENCIA	No se conoce
MOTIVO DE CONSULTA	Mala AV, hipermetropía alta, opacidad corneal
Manifestaciones oculares	
AV	Disminuida en proporción al defecto refractivo
PPM	Usualmente normal. Pacientes con anisometropía pueden presentar estrabismo
PIO	Generalmente es normal, puede estar elevada
PÁRPADOS Y ANEXOS	Sin alteraciones
CONJUNTIVA	Sin alteraciones
CÓRNEA	Ovalada en su diámetro horizontal Queratometrías 24-26D (AR) y 32-34D (AD) Limbo ensanchado Grosor corneal central disminuido
IRIS	Hipoplasia iridiana, sinequias o corectopia El fenotipo AD suele no tener opacidad ni anomalías iridianas
CRISTALINO	Sin alteraciones
RETINA	Sin alteraciones
MÁCULA	Sin alteraciones
PAPILA	Sin alteraciones
OTRAS	Hipermetropía alta +10.00 a +18.00 (AR) y de +6.00 a +12.00 (AD)
Manifestaciones extraoculares	
	No se conocen
Estudios diagnósticos	
	Videoqueratografía que muestra aplanamiento corneal y/o astigmatismo regular Paquimetría corneal generalmente con grosor corneal central disminuido
Manejo integral	
	En la mayoría de los pacientes, el uso de lentes de contacto rígidos o blandos (dependiendo del caso) mejora la AV y la estética QPP en casos de aplanamiento excesivo: el éxito está limitado por diámetros pequeños

Diagnósticos diferenciales

MICROFTALMOS	Reducción del volumen del globo ocular asociado a alteraciones estructurales en segmento anterior y posterior. Heterogeneidad genética (ver capítulo)
NANOFTALMOS	Reducción del eje AP del ojo con hipermetropía importante. La mayoría de los casos con herencia AR (ver capítulo)
MICROCÓRNEA	Por lo general esta anomalía está asociada al espectro de microftalmos-anoftalmos-coboma, aunque existen casos de microcórnea aislada y asociada a otras anomalías oculares como catarata
ESCLEROCÓRNEA	Hay opacidad corneal periférica, se pierde el límite entre córnea y esclera (ver capítulo)
ANOMALÍA DE PETERS	Opacidad corneal con adherencias iridocorneales o corneo-lenticulares (ver capítulo)

COROIDEREMIA

DEFINICIÓN	Degeneración progresiva del EPR, retina y coroides
ETIOLOGÍA	XL recesiva, gen <i>CHM</i> o <i>REP1</i> (OMIM #303100)
INCIDENCIA	1:50,000-100,000
MOTIVO DE CONSULTA	Nictalopía y pérdida del CV, inicio en la 1ª o 2ª década de la vida
Manifestaciones oculares	
AV	Puede ser buena, de 20/40 o incluso mejor a pesar de la pérdida del CV, pudiendo conservarse hasta la 5ª o 6ª década
PPM	Ortoposición
PIO	Normal
PÁRPADOS Y ANEXOS	Sin alteraciones
SEGMENTO ANTERIOR	Sin alteraciones
RETINA	Disrupción del EPR como dato inicial en polo posterior Atrofia de la coroides y de la retina progresivas; pérdida de la coriocapilar y del EPR por fuera de la mácula Vasos coroideos grandes sobre la esclera desnuda Portadoras: alteraciones en parches del EPR, estos cambios pueden ser progresivos, aunque usualmente son asintomáticos
MÁCULA	Generalmente se respeta el área macular
PAPILA	Normal
OTRAS	Miopía alta
Manifestaciones extraoculares	
	No se conocen
Estudios diagnósticos	
ERG	Disminución en todas las fases, semejante a RP, en portadoras es subnormal
FAG	Hipofluorescencia en la zona con ausencia de coriocapilar, la fovea es hipofluorescente y rodeada de hiperfluorescencia por el defecto en ventana; en portadoras áreas de atrofia del EPR, con defecto en ventana
CsVs	Alterados, con pérdida de visión periférica, visión tubular en etapas tardías
OCT	En las primeras fases engrosamiento de la retina. Posteriormente acortamiento de los segmentos interno y externo, reducción del grosor de la capa nuclear externa y pérdida de pigmento del EPR
Manejo integral	
	Valoración en servicio de baja visión Análisis familiar con valoración oftalmológica a las posibles portadoras. Análisis molecular del gen <i>CHM</i> o panel de genes de distrofias de retina para establecer diagnóstico definitivo y dar asesoramiento genético

Existen varios ensayos clínicos terapéuticos. Actualmente alguno ya se encuentra en etapa III
Se trata de terapia génica sustitutiva del gen *REP1* mediante la administración de adenovirus asociado como vector en el espacio subretiniano

Diagnósticos diferenciales

RP	Los datos clínicos son semejantes en cuanto a nictalopía y pérdida del CV, tomar en cuenta otros datos en RP como: espículas óseas, vasos adelgazados, palidez de papila, pigmento en vítreo. En particular se debe distinguir de RP XL Aproximadamente 6% de los pacientes diagnosticados como RP tienen coroideremia
ATROFIA GIRATA	Hay nictalopía y pérdida del CV, así como miopía, la atrofia retiniana tiene la forma de circunvoluciones y hay elevación de ornitina en sangre, es AR (ver capítulo)
	Otras distrofias hereditarias de retina

DISCROMATOPSIA CONGÉNITA (DALTONISMO)

DEFINICIÓN	Alteración de la visión de colores hereditaria, bilateral y estacionaria
ETIOLOGÍA	La protanopia y deuteranopia con herencia XL recesiva. Los genes: <i>OPN1MW</i> (OMIM #303800) y <i>OPN1LW</i> (OMIM #303900) en Xq28 La tritanopia es AD, gen <i>OPN1SW</i> , 7q32.1 (OMIM #190900) Los genes codifican para las tres opsinas que discriminan los tres tipos de colores o longitudes de onda
INCIDENCIA	Discromatopsia XL: 6-8% en hombres, 15% de mujeres portadoras en la población general
MOTIVO DE CONSULTA	Confusión de colores: protos-rojo; deuterós-verde; tritanos-azul

Manifestaciones oculares

AV	La AV es normal (20/20), aunque puede estar asociado un error de refracción de manera independiente
PPM	Ortoposición
PIO	Normal
PÁRPADOS Y ANEXOS	Sin alteraciones
SEGMENTO ANTERIOR	Sin alteraciones
RETINA	Normal
MÁCULA	Normal
PAPILA	Normal
OTRAS	La visión normal es tricromática: 3 pigmentos normales: azul 420 nm (SW), verde 530 nm (MW), rojo 560 nm (LW) En el defecto severo de la percepción del rojo o protanopia la visión del color se basa en la percepción del verde y azul En el defecto severo de la percepción del verde o deuteranopia, la visión del color se basa en los tonos rojo y azul Los defectos leves se denominan protanomalia y deuteranomalia Los defectos para la visión de azul-amarillo son: tritanopia y tritanomalia. La visión al color se basa en la percepción del rojo y verde Puede haber errores de refracción asociados, no se consideran parte de la alteración

Manifestaciones extraoculares

No se conocen

Estudios diagnósticos

PRUEBAS DE VISIÓN AL COLOR	Anomaloscopia, tablas de Ishihara, tablas pseudocromáticas, 15 tonos de Farnsworth, 15 tonos desaturados Lanthony: los resultados estarán alterados dependiendo del defecto
ERG	Respuesta normal en todas las fases

Manejo integral

Valoración integral con biomicroscopía especular descartando alteraciones oculares relacionadas con otros padecimientos, además de análisis familiar para identificar forma de herencia
Se recomienda realizar pruebas en niños que confunden los colores, esto puede ayudar a un diagnóstico oportuno
No hay un tratamiento

Diagnósticos diferenciales

DISTROFIA DE CONOS Y CONO-BASTÓN

En estas distrofias hay disminución de la visión progresiva con alteraciones de la mácula, fotofobia y discromatopsia. La respuesta del ERG está alterada. Hay heterogeneidad genética (ver capítulo)

ACROMATOPSIA O MONOCROMATISMO DE BASTONES

Hay nistagmo, baja visión, fotofobia y discromatopsia, es AR (ver capítulo)

DISGENESIAS DEL SEGMENTO ANTERIOR

DEFINICIÓN	<p>Grupo de enfermedades caracterizadas por anomalías del desarrollo de las estructuras del segmento anterior, incluyendo: hipoplasia de iris, corectopia, policoria, opacidad corneal, embriotoxón posterior, adherencias iridocorneales y malformación del ángulo iridocorneal. Se asocian frecuentemente con glaucoma</p> <p>El término engloba padecimientos como espectro Axenfeld-Rieger, glaucoma congénito primario, anomalía de Peters y esclerocórnea, hipoplasia de iris/iridogonio disgenesia, entre otros</p>
ETIOLOGÍA	<p>Hay heterogeneidad genética y variantes AD y AR</p> <p>Espectro Axenfeld-Rieger: <i>PITX2</i>, AD (OMIM #180500) y <i>FOXC1</i>, AD (OMIM #602482)</p> <p>GCP: <i>CYP1B1</i>, AR (OMIM #231300); <i>LTBP2</i>, AR (OMIM #613086), <i>TEK</i>, AD (OMIM #617272)</p> <p>Peters-plus: <i>B3GLCT</i>, AR (OMIM #261540)</p> <p>Hipoplasia de iris/iridogonio disgenesia: <i>PITX2</i>, AD (ASGD4, OMIM #137600); <i>FOXC1</i>, AD (ASGD3, OMIM #601631)</p>
INCIDENCIA	Depende de la variante específica
MOTIVO DE CONSULTA	Disminución de AV; diagnóstico previo de glaucoma
Manifestaciones oculares	
AV	Variable
PPM	En ortoposición o estrabismo sensorial
PIO	Elevada si se asocia con glaucoma
PÁRPADOS Y ANEXOS	Sin alteraciones
CONJUNTIVA	Sin alteraciones
CÓRNEA	<p>Embriotoxón posterior, puede ser desde un cambio sutil en la superficie posterior de la córnea, hasta una banda blanca y gruesa. Es más frecuente temporal que nasal</p> <p>Opacidades corneales, si son periféricas sugieren esclerocórnea; las centrales con adherencias iridocorneales sugieren Peters</p>
ÁNGULO IRIDOCORNEAL	<p>Procesos iridianos unidos a la línea de Schwalbe, así como sinequias anteriores periféricas que, a diferencia de los procesos iridianos, son anchas, irregulares y pigmentadas</p> <p>Inserción anterior y alta del iris en trabéculo</p>
IRIS	<p>Policoria y corectopia (frecuentes en Axenfeld-Rieger); hipoplasia del estroma, pérdida de las criptas y pliegues, ausencia del collarete (en hipoplasia de iris/iridogonio disgenesia)</p> <p>Ectropión úvea</p>
CRISTALINO	En algunos subtipos de DSA se puede describir catarata, facodonesis, subluxación y microesferofaquia
RETINA	Sin alteraciones
MÁCULA	Sin alteraciones
PAPILA	Aumento de excavación si hay asociación con glaucoma
Manifestaciones extraoculares	
	<p>En síndrome Axenfeld-Rieger y en hipoplasia de iris/iridogonio disgenesia puede haber alteraciones faciales, dentales y umbilicales (ver capítulo)</p> <p>Síndrome de Peters-plus: RPM, LPH, cardiopatía congénita, talla baja</p>

Estudios diagnósticos

UBM

Exploración bajo anestesia en lactantes con opacidad corneal y difícil valoración

Manejo integral

Manejo médico y quirúrgico de glaucoma

Análisis familiar con exploración oftalmológica completa, por expresividad variable se pueden encontrar alteraciones menores en los progenitores como embriotoxón posterior

Análisis molecular con panel de genes involucrados en glaucoma pediátrico

Otros subtipos de DSA

LTBP2: puede causar diferentes fenotipos oculares como: 1) glaucoma congénito primario (OMIM #613086); 2) microesferofaquia, megalocórnea, *ectopia lentis*, AR (OMIM #251750) y 3) síndrome Weill-Marchesani, AR (OMIM #614819). *LTBP2* está involucrado en matriz extracelular y puede ocasionar alteración de la zónula ocasionando subluxación del cristalino y microesferofaquia

CPAMD8: se asocia con hipoplasia de iris, subluxación del cristalino, corectopia, ectropión úvea y catarata. Es AR (OMIM #617319, ASGD8)

FOXE3: disgenesia segmento anterior y afaquia congénita primaria, AR (OMIM #610256, ASGD2)

PITX3: disgenesia de segmento anterior, AD (OMIM #107250, ASGD1)

PAX6: disgenesia segmento anterior, AD (OMIM #604229, ASGD5)

CYP1B1: disgenesia segmento anterior, AR (OMIM #617315, ASGD6)

COL4A1: Estudios recientes lo asocian con DSA

DISTROFIA DE CONOS Y CONO-BASTÓN

DEFINICIÓN	Degeneración progresiva de conos y de conos y bastones con disminución de la AV, pérdida de visión central, fotofobia y alteración en la percepción de los colores
ETIOLOGÍA	<p>AD, AR y recesiva XL</p> <p>Genes con herencia AD: <i>CRX</i>, OMIM #120970; <i>PRPH2</i>, OMIM #608161; <i>PITPNM3</i>, OMIM #600977; <i>GUCY2D</i>, OMIM #601777; <i>GUCA1A</i>, OMIM #602093; <i>RIMS1</i>, OMIM #603649; <i>RAX2</i>, OMIM #610381</p> <p>Genes con herencia AR: <i>ABCA4</i>, OMIM #604116, <i>RPGRIP1</i>, OMIM #608194; <i>SEMA4A</i>, OMIM #610283; <i>ADAM9</i>, OMIM #612775; <i>CDHR1</i>, OMIM #613660; <i>CFAP418</i> (c8orf37), OMIM #614500; <i>RAB28</i>, OMIM #615374; <i>TTLL5</i>, OMIM #615860; <i>POC1B</i>, OMIM #615973; <i>DRAM2</i>, OMIM #616502; <i>KCNV2</i>, OMIM #610356; <i>PDE6C</i>, OMIM #613093, <i>CACNA2D4</i>, OMIM #610478</p> <p>Genes con herencia AD y AR: <i>AIPL1</i>, OMIM #604393, <i>PROM1</i>, OMIM #612657; <i>PDE6H</i>, OMIM #610024</p> <p>Genes con herencia XL: <i>RPGR</i>, OMIM #304020; <i>CACNA1F</i>, OMIM #300476</p> <p>Mutaciones en algunos de estos genes pueden ocasionar otros fenotipos oculares como: RP, enfermedad de Stargardt, amaurosis congénita de Leber</p>
INCIDENCIA	1:20,000-100,000
MOTIVO DE CONSULTA	Disminución de AV importante y progresiva, pérdida de visión central, fotofobia y discromatopsia, en la progresión puede haber nictalopía
Manifestaciones oculares	
AV	Disminuida de manera variable, por lo general es severa. Inicio en las primeras décadas de la vida en la mayoría de los casos
PPM	Fijación excéntrica
PIO	Normal
PÁRPADOS Y ANEXOS	Sin alteraciones
CONJUNTIVA, CÓRNEA, IRIS	Sin alteraciones
CRISTALINO	Catarata subcapsular posterior
RETINA	<p>Inicialmente se pueden observar cambios pigmentarios del EPR bilaterales y simétricos, con mayor progresión con el tiempo y más evidentes en la periferia; en etapas avanzadas espículas óseas y atrofia en la periferia</p> <p>Si se trata de distrofia sólo de conos no se observan estos cambios</p>
MÁCULA	Maculopatía en "tiro al blanco"; cambios pigmentarios y atrofia
PAPILA	Pálida
OTRAS	Errores de refracción asociados en algunos casos
Manifestaciones extraoculares	
	No hay, si se encuentran considerar la posibilidad de síndromes asociados (ver síndromes asociados con RP)

Estudios diagnósticos

ERG	En etapas iniciales retraso del tiempo implícito de Flicker (conos), posteriormente reducción de la amplitud de Flicker y de las ondas "a" y "b" de conos (fotópica). En fases avanzadas no hay registro de la respuesta de conos, y si hay involucro de bastones también habrá reducción en esta respuesta En los casos relacionados con <i>KCNV2</i> hay una respuesta supranormal de bastones
OCT	Ausencia de la zona de interdigitación, es la banda que representa la interacción entre los procesos apicales del EPR y los fotorreceptores (segmento externo). Disrupción y pérdida progresiva de la zona elipsoide. En etapas avanzadas atrofia de retina periférica y EPR
AF	AF anormal; pérdida de la AF a mayor duración de la sintomatología

Manejo integral

Valoración en servicio de baja visión y rehabilitación visual
Análisis familiar para identificar forma de herencia y valoración sistémica para descartar asociación con síndromes
Análisis molecular con panel de genes de distrofias de retina
Una vez definido el diagnóstico y tipo de mutación se puede ofrecer el asesoramiento genético
En los casos asociados a *ABCA4* evitar la luz solar y suplementos de vitamina A
Seguimiento a lo largo de la vida para determinar la evolución natural y descartar alteraciones sistémicas asociadas tardías

Diagnósticos diferenciales

RP (DISTROFIA BASTÓN-CONO)	A veces los cuadros son difíciles de distinguir, principalmente en fases avanzadas (ver capítulo)
SÍNDROMES ASOCIADOS A DISTROFIAS DE RETINA	Si hay alteraciones sistémicas, descartar síndrome de Alström, síndrome de Bardet-Biedl, ataxia espinocerebelosa 7, en estos cuadros hay un involucro temprano de la mácula y los cambios clínicos corresponden más a una distrofia cono-bastón, con una evolución más rápida y mal pronóstico visual (ver capítulo)

DISTROFIA CORNEAL ENDOTELIAL CONGÉNITA HEREDITARIA

DEFINICIÓN	Las distrofias corneales conforman un grupo de padecimientos progresivos, hereditarios y bilaterales que afectan la transparencia de la córnea. Se clasifican por sus características clínicas, histopatología y patrón de herencia. La distrofia endotelial congénita hereditaria (CHED) afecta el endotelio y se inicia al nacimiento
ETIOLOGÍA	AR, gen <i>SLC4A11</i> , 20p13 (OMIM #217700)
INCIDENCIA	Se desconoce
MOTIVO DE CONSULTA	Disminución de la AV/opacidad corneal
Manifestaciones oculares	
AV	Disminución variable, progresiva, severa, de inicio al nacimiento o en los primeros meses
PPM	Nistagmo
PIO	Elevada si se asocia con glaucoma congénito
PÁRPADOS Y ANEXOS	Sin alteraciones
CONJUNTIVA	Sin alteraciones
CÓRNEA	Cambios variables desde opacidad difusa hasta aspecto de vidrio despolido, lechoso; edema corneal variable desde leve a severo
CA	Sin alteraciones
IRIS	Sin alteraciones
CRISTALINO	Sin alteraciones
RETINA	Sin alteraciones
MÁCULA	Sin alteraciones
PAPILA	Excavada si se asocia con glaucoma
Manifestaciones extraoculares	
	Hipoacusia neurosensorial de inicio variable (ver abajo síndrome de Harboyan)
Estudios diagnósticos	
OCT SEGMENTO ANTERIOR	Confirma edema importante en endotelio corneal
Manejo integral	
	QPP Análisis molecular utilizando panel de genes de distrofias corneales
Diagnósticos diferenciales	
SÍNDROME DE HARBOYAN (MUTACIONES BIALÉLICAS DE <i>SLC4A11</i>, OMIM #217400)	Se caracteriza por la asociación de distrofia corneal con las características de CHED más hipoacusia neurosensorial de inicio tardío en la mayoría de los casos, aunque se reconocen casos con inicio en la primera década de la vida. Se considera como variedad alélica de CHED, o bien puede ser la misma entidad. Variantes heterocigotas en <i>SLC4A11</i> son causales de la distrofia de Fuchs (AD), los padres de pacientes con CHED pueden manifestar esta distrofia

GLAUCOMA CONGÉNITO PRIMARIO	Además de la opacidad corneal hay megalocórnea, estrías de Haab, elevación de PIO, papila excavada (ver capítulo)
TRAUMA OBSTÉTRICO	Descartar esta posibilidad con los antecedentes del parto
INFECCIÓN CONGÉNITA	En los antecedentes perinatales investigar esta posibilidad; realizar perfil TORCH con determinación de IgG e IgM pareado (madre y paciente)
ENFERMEDADES METABÓLICAS, MUCOPOLISACARIDOSIS	Dependiendo de la variedad puede haber retraso en el crecimiento, alteraciones esqueléticas, rigidez articular

DISTROFIA CORNEAL GRANULAR

DEFINICIÓN	Variante de distrofia corneal estromal, conocida como granular tipo 1. Desarrollo progresivo de opacidades gris-blanco discretas que con el tiempo se profundizan en el estroma. Su presentación es bilateral y simétrica
ETIOLOGÍA	Gen <i>TGFBI</i> (antes <i>BIGH3</i> , 5q31) (OMIM #121900), de herencia AD; codifica para la proteína de tipo factor de crecimiento transformante beta-inducido, el cual se requiere para configuración normal de proteínas de matriz extracelular producida por queratinocitos epiteliales y estromales Se han descrito mutaciones homocigotas en <i>TGFBI</i> causando un cuadro más severo, con sintomatología temprana
INCIDENCIA	Enfermedad muy rara; prevalencia de 1% o menos de las distrofias corneales en Estados Unidos
MOTIVO DE CONSULTA	Fotofobia; disminución de la AV; antecedente familiar de diagnóstico de distrofia corneal
Manifestaciones oculares	
AV	Disminuida; inicio desde la primera década de la vida La pérdida visual es más significativa después de los 40 años
PPM	Ortoposición
PIO	Normal
PÁRPADOS Y ANEXOS	Sin alteraciones
CONJUNTIVA	Sin alteraciones
CÓRNEA	Opacidades pequeñas granulares de 0.1-0.3 mm de diámetro, se identifican desde la primera década de la vida; el estroma entre lesiones es normal y respeta limbo; en el adulto las opacidades aumentan de tamaño, más irregulares en forma, pero bien delimitadas, por abajo del epitelio. En etapas tardías el estroma se opaca, con un aspecto de vidrio despolido. Puede haber erosiones epiteliales con cuadros dolorosos, más frecuentes entre los 20 y 25 años
CA	Sin alteraciones
IRIS	Sin alteraciones
CRISTALINO	Sin alteraciones
RETINA	Sin alteraciones
MÁCULA	Sin alteraciones
PAPILA	Sin alteraciones
OTRAS	Las opacidades se tiñen rojo brillante con tricrómico de Masson
Manifestaciones extraoculares	
	No se conocen
Estudios diagnósticos	
	La exploración con biomicroscopía identifica las lesiones desde la primera década de la vida

Manejo integral

Lentes de contacto terapéuticos
Opciones quirúrgicas: queratectomía superficial y QPP. Las lesiones pueden ser recurrentes posteriores a la QPP
Análisis familiar con biomicroscopía y molecular con panel de genes de distrofias corneales para definir diagnóstico y dar asesoramiento genético

Diagnósticos diferenciales

VARIANTES ALÉLICAS

Distrofia de Avellino o tipo 2 (OMIM #607541): se combinan las características de la distrofia granular y reticular, esta última con depósitos de amiloide
Distrofia en *lattice* o reticular (OMIM #122200): las opacidades tienen un aspecto de red y se encuentran en estroma anterior. Se asocia con periodos recurrentes de erosiones epiteliales dolorosas. Las opacidades progresan con el tiempo
Distrofia Reis-Bucklers (OMIM #608470): las lesiones son subepiteliales y en estroma superficial, son opacidades granulares y con el tiempo toman una distribución de aspecto geográfico. Se asocia con episodios dolorosos en la niñez
Distrofia Thiel-Behnke (OMIM #602082): son lesiones subepiteliales, opacidades difusas, con el tiempo con la configuración de "panal de abeja"

OTRAS DISTROFIAS CORNEALES

Distrofia macular: opacidades estromales focales de color blanco grisáceo, inicialmente superficiales y centrales, posteriormente se extienden hacia el estroma profundo y a la periferia corneal, es AR (ver [Resumen de distrofias corneales](#))

DISTROFIA CORNEAL MACULAR

DEFINICIÓN	Variante de distrofia corneal caracterizada por opacidades en estroma ocasionadas por una alteración en el metabolismo del queratán sulfato. Se han descrito dos tipos, indistinguibles clínica e histológicamente: Tipo I: ausencia de queratán sulfato en córnea, suero y cartílago Tipo II: disminución (30% menos) de queratán sulfato en estas mismas localizaciones
ETIOLOGÍA	AR. Gen <i>CHST6</i> , 16q22 (OMIM #217800), codifica para la enzima glucosamina N-acetil-6 sulfotransferasa, es una sulfotransferasa de carbohidratos
INCIDENCIA	Es rara, dentro de las distrofias estromales es la menos frecuente
MOTIVO DE CONSULTA	Disminución de AV

Manifestaciones oculares

AV	Disminuida con inicio temprano
PPM	Ortoposición
PIO	Normal
PÁRPADOS Y ANEXOS	Sin alteraciones
CONJUNTIVA	Sin alteraciones
CÓRNEA	Clara al nacimiento, las opacidades se presentan por lo general en la infancia o adolescencia Se observan opacidades estromales focales de color blanco grisáceo, inicialmente superficiales y centrales que luego se extienden hacia el estroma profundo y a la periferia corneal Puede existir afectación del endotelio
ÁNGULO IRIDOCORNEAL	Normal
IRIS	Sin alteraciones
CRISTALINO	Sin alteraciones
RETINA	Sin alteraciones
MÁCULA	Sin alteraciones
PAPILA	Sin alteraciones

Manifestaciones extraoculares

No se asocia con anomalías sistémicas. Existe un caso reportado con hipotricosis

Estudios diagnósticos

Análisis familiar y molecular utilizando panel de genes de distrofias corneales para definir, diagnóstico y dar asesoramiento genético
Estudio histopatológico con azul alciano y hierro coloidal: depósitos intra y extracelulares de glicosaminoglicanos, tanto entre las lamelas estromales, como en el citoplasma de las células endoteliales corneales
Existe dilatación del retículo endoplásmico liso y formación de vacuolas intracitoplasmáticas por la presencia de glicosaminoglicanos

Manejo integral

Si hay erosiones, tratamiento con antibióticos tópicos y lágrimas artificiales
Lentes de contacto
Queratoplastia penetrante o lamelar profunda en determinados casos
Puede haber recurrencia de la sintomatología

Diagnósticos diferenciales

OTRAS DISTROFIAS CORNEALES

Granular, de Avellino, reticular, central de Schnyder, entre otras ([ver Resumen de distrofias corneales](#))

DISTROFIA CORNEAL POLIMORFA POSTERIOR

DEFINICIÓN	Variante de distrofia corneal caracterizada por lesiones progresivas en Descemet y endotelio corneal
ETIOLOGÍA	Herencia AD, se han identificado 4 genes: <i>TCF8</i> o <i>ZEB1</i> , OMIM #609141, 45% de los casos relacionados con este gen <i>OVOL2</i> , OMIM #122000 <i>COL8A2</i> , OMIM #609140 <i>GRHL2</i> , OMIM #618031
INCIDENCIA	Es una enfermedad rara, no se conoce la incidencia
MOTIVO DE CONSULTA	Mala visión; rara vez opacidad corneal
Manifestaciones oculares	
AV	Disminuida
PPM	Normal
PIO	Normal, aumentada en 15% de los casos
PÁRPADOS Y ANEXOS	Sin alteraciones
CONJUNTIVA	Sin alteraciones
CÓRNEA	A nivel de endotelio y Descemet se forman vesículas, bandas festoneadas, o bien opacidades difusas Rara vez hay edema corneal, puede ser desde leve a severo con bulas El inicio es variable desde la adolescencia hasta la edad adulta, rara vez en la primera década de la vida Queratocono
ÁNGULO IRIDOCORNEAL	Sinequias anteriores periféricas
IRIS	Adherencias iridocorneales
CRISTALINO	Sin alteraciones
RETINA	Sin alteraciones
MÁCULA	Sin alteraciones
PAPILA	Sin alteraciones
OTRAS	Expresividad variable en cuanto a severidad
Manifestaciones extraoculares	
	No se conocen
Estudios diagnósticos	
	Microscopía especular, retroiluminación
Manejo integral	
	La mayoría de los casos no requieren tratamiento; en otros puede ser quirúrgico Análisis familiar y molecular usando panel de genes de distrofias corneales para definir diagnóstico y dar asesoramiento genético

Diagnósticos diferenciales

GLAUCOMA CONGÉNITO

En los raros casos de inicio temprano

OTRAS DISTROFIAS CORNEALES

CHED, distrofia de Fuchs y distrofia endotelial XL ([ver Resumen de distrofias corneales](#))

DISTROFIA CORNEAL ENDOTELIAL DE FUCHS

DEFINICIÓN	Variante de distrofia corneal con afectación de endotelio, usualmente se inicia después de la 4ª década de la vida
ETIOLOGÍA	Herencia AD en algunos casos: Gen <i>COL8A2</i> (OMIM #136800); <i>TCF4</i> (OMIM #613267); <i>SLC4A11</i> (OMIM #613268); <i>ZEB1</i> (OMIM #613270); <i>AGBL1</i> (OMIM #615523) En otros casos puede ser multifactorial o poligénica: locus 13pter-q12.13 (OMIM %610158); locus 5q33.1-35.2 (OMIM %613269), locus 9p (OMIM %613271)
INCIDENCIA	En Estados Unidos se presenta en el 4% de la población mayor de 40 años Se ha encontrado córnea <i>guttata</i> en 10 a 70% de los mayores de 40 años, considerándose este dato como signo inicial Es más frecuente en mujeres
MOTIVO DE CONSULTA	Disminución de la AV, visión borrosa, especialmente por la mañana
Manifestaciones oculares	
AV	Disminución variable
PPM	Ortoposición
PIO	Normal
PÁRPADOS Y ANEXOS	Sin alteraciones
CONJUNTIVA	Sin alteraciones
CÓRNEA	Estadio I: córnea <i>guttata</i> + membrana de Descemet engrosada Estadio II: edema estromal, microquistes, bulas Estadio III: fibrosis subepitelial La sintomatología es más severa por las mañanas y puede haber mejoría en cuanto a la visión durante el día; esto se debe a que la película lagrimal está hipotónica por falta de evaporación y esto favorece el edema Si hay formación de bulas, puede haber erosiones epiteliales con ataques dolorosos, epífora, ojo rojo y lagrimeo
CA	Sin alteraciones
IRIS	Sin alteraciones
CRISTALINO	Sin alteraciones
RETINA	Sin alteraciones
MÁCULA	Sin alteraciones
PAPILA	Sin alteraciones
Manifestaciones extraoculares	
	No se conocen
Estudios diagnósticos	
	Microscopía especular Paquimetría

Manejo integral

Agentes hiperosmóticos (cloruro de sodio 5%) 4-8 veces al día + ungüento de NaCl 5% por la noche

No se recomienda en pacientes asintomáticos

Lente de contacto terapéutico para aliviar las molestias por erosiones recurrentes

Trasplante corneal

Diagnósticos diferenciales

Degeneración corneal

Depósitos corneales por enfermedades metabólicas

Queratitis intersticiales

RESUMEN DE DISTROFIAS CORNEALES CON BASE EN LA CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL IC3D DE 2016 Y ACTUALIZADO EN 2020
THE INTERNATIONAL COMMITTEE FOR CLASSIFICATION OF CORNEAL DYSTROPHIES

DISTROFIA CORNEAL	FORMA DE HERENCIA	GEN IDENTIFICADO	EDAD DE PRESENTACIÓN	SINTOMATOLOGÍA	HALLAZGOS EN LA EXPLORACIÓN	MANEJO O TRATAMIENTO
DISTROFIAS CORNEALES EPITELIALES Y SUBEPITELIALES						
1. DISTROFIA EROSIVA EPITELIAL RECURRENTE (OMIM #122400)	AD	COL17A1	Primera década. Desde los 4 años	Erosiones recurrentes con dolor intenso, sanan de manera espontánea sin alterar AV. Hacia la 3ª década mala AV con visión borrosa central	Hacia la 3ª década se observa leucoma central secundario a opacidades corneales subepiteliales en forma de haz, corresponden a la migración de queratinocitos entre la membrana basal y la capa de Bowman	En este grupo, el tratamiento inicial suele consistir en lubricantes con antibióticos y sin conservadores, además de pomadas lubricantes nocturnas o soluciones salinas hipertónicas. En ciertos casos, si la molestia es importante, se agrega un colirio ciclopéjico o un lente de contacto blando. Si es necesario, se pueden administrar analgésicos orales. Se ha demostrado eficacia con gotas de suero autólogo del paciente, esto promueve la epitelización y curación de la erosión.
2. DISTROFIA CORNEAL DE MEESMANN (OMIM #122100)	AD. Heterogeneidad de locus	Genes de las citoqueratinas 3 y 12: KRT3 y KRT12	2ª a 3ª década	Hay erosiones, rara vez llega a haber un compromiso de la visión o sintomatología	Se describe como un hallazgo accidental en la exploración en lámpara de hendidura con opacidades irregulares y formación de microquistes epiteliales	Las membranas amnióticas criopreservadas pueden considerarse un tratamiento alternativo. Se ha reportado que el uso de corticosteroides tópicos y doxiciclina sistémica pueden mejorar la cicatrización y prevenir infecciones secundarias a la erosión corneal.
3. DISTROFIA CORNEAL EPITELIAL DE LISCH (OMIM #300778)	Cuadros familiares con patrón de herencia AD y XL	Sin gen identificado Locus de riesgo Xp22.3	2ª y 3ª década	Mala AV central si las opacidades están en el eje visual; en general es asintomática y de lenta progresión	Opacidades epiteliales de diferente morfología, bilaterales o unilaterales, en forma de bandas blancas y grises, o rayas en forma de pluma con un patrón de velos o en espiral. En ocasiones opacidad en forma de garrote desde el centro hacia el limbo	Para los pacientes en los que fracasa el tratamiento conservador, se puede optar por una serie de intervenciones quirúrgicas que dependerán de la localización de las erosiones o daño corneal
4. DISTROFIA CORNEAL GELATINOSA EN FORMA DE GOTA (OMIM #204870)	AR	TACSTD2	Se ha reportado desde la 2ª década	Trastorno progresivo con ataques dolorosos intermitentes secundarios a erosiones epiteliales recurrentes. La AV está gravemente afectada	Opacidades bilaterales grisesáceas, aspecto de mora formada de microquistes, con depósitos amiloides subepiteliales que sobresalen, se localizan principalmente en la córnea central. Queratopatía en banda	

DISTROFIA CORNEAL	FORMA DE HERENCIA	GEN IDENTIFICADO	EDAD DE PRESENTACIÓN	SINTOMATOLOGÍA	HALLAZGOS EN LA EXPLORACIÓN	MANEJO O TRATAMIENTO
DISTROFIAS CORNEALES DEL COMPLEJO EPITELIO-ESTROMAL O ASOCIADAS A TGFB1						
5. DISTROFIA CORNEAL DE REIS-BÜCKLERS (OMIM #608470)	AD	Correlación genotipo fenotipo específica a ciertas variantes del gen	Finales de la primera década e inicios de la 2ª	Episodios de dolor inducidos por erosiones epiteliales. Rápida progresión de las opacidades con afección severa de la AV desde la adolescencia	Cambios subepiteliales y estromales superficiales que se extienden casi hasta el limbo. Las opacidades características son de tipo geográfico	
6. DISTROFIA CORNEAL DE THIEL-BEHNKE (OMIM #602082)	AD	Correlación genotipo fenotipo específica a ciertas variantes del gen	Finales de la primera década e inicios de la 2ª	Episodios de dolor inducidos por erosiones epiteliales más prominentes en las dos primeras décadas. La mala AV es progresiva pero el cuadro clínico es lento	Alteraciones subepiteliales que afectan a toda la córnea excepto 1-2 mm en la periferia. Erosiones recurrentes con opacidades turbias, difusas que se extienden y con el tiempo tienen aspecto de panal de abejas	En este grupo se recomienda seguimiento con lubricantes para mejorar la sintomatología asociada con sensación de cuerpo extraño y el uso de antibióticos tópicos profilácticos. En casos avanzados se puede realizar queratectomía superficial, queratectomía fotorepática o queratoplastia lamelar, estos procedimientos pueden mejorar la visión. La QPP rara vez es necesaria ya que los cambios patológicos se limitan a la superficie de la córnea
7. DISTROFIA CORNEAL RETICULAR O LATTICE TIPO 1 (OMIM #122200)	AD	Correlación genotipo fenotipo específica a ciertas variantes del gen	2ª o 3ª década	Mala AV central, los pacientes refieren ver una nube en el centro, el cuadro es lentamente progresivo; aunque se reporta erosión rara vez da molestias	Opacidades subepiteliales difusas centrales. En forma de líneas de enrejado paracentrales y dicitómicas que atraviesan el estroma corneal, la periferia de la córnea está libre de opacidades	
8. DISTROFIA CORNEAL GRANULAR TIPO 1 (OMIM #121900)	AD	Correlación genotipo fenotipo específica a ciertas variantes del gen	2ª o 3ª década	Erosiones lentamente progresivas, la AV empeora hacia los 40 años	Presencia de pequeños gránulos en forma de migas de 0.1-0.3 mm de diámetro en la córnea central	
9. DISTROFIA CORNEAL GRANULAR TIPO 2 (OMIM #607541), ANTES DENOMINADA AVELLINO	AD	Correlación genotipo fenotipo específica a ciertas variantes del gen	2ª o 3ª década	No se asocia a erosiones, la AV se mantiene estable por más de 30 años, hay progresión muy lenta	Presencia de grandes anillos con centros perforados y discos pulverulentos o bien en forma de estrella, localizados en el centro de la córnea superficial y a menudo con disposición de banda. En algunos casos en la primera década, sólo se pueden ver unas pocas opacidades puntiformes en el centro de la córnea	

DISTROFIA CORNEAL	FORMA DE HERENCIA	GEN IDENTIFICADO	EDAD DE PRESENTACIÓN	SINTOMATOLOGÍA	HALLAZGOS EN LA EXPLORACIÓN	MANEJO O TRATAMIENTO
DISTROFIAS CORNEALES ESTROMALES						
10. DISTROFIA MACULAR CORNEAL (OMIM #217800)	AD y AR	Gen carbohidrato sulfotransferasa 6 (CHST6)	2ª década	Mala AV central más evidente desde los 20 años, es rápidamente progresiva, puede haber dolor asociado a erosión	Manchas centrales, regulares o irregulares, generalmente muy definidas, se extienden de forma sectorial o en toda la superficie de la córnea hasta el limbo y hasta la profundidad de la membrana de Descemet. También se ha descrito como "grandes copos de nieve y niebla". El endotelio puede estar involucrado. El adelgazamiento de la córnea es un hallazgo típico	
11. DISTROFIA CORNEAL DE SCHNYDER (OMIM #121800)	AD	UBIAD1	3ª y 4ª década	Mala AV desde la cuarta década, hay pérdida progresiva de la sensibilidad corneal. La visión fotópica se afecta desproporcionadamente, probablemente se debe a la dispersión de la luz por las opacidades	Hay diferentes patrones de opacidades corneales dependiendo de la edad. Pueden ser opacidades subepiteliales centrales en forma de disco, o bien, opacidades en forma de anillo que consisten en cristales apilados, multicolores y en forma de aguja. Los cristales en aguja pueden verse desde la primera década de la vida, pero son asintomáticos. Entre los 30 y los 38 años, aparece el arcus lipoides	El manejo es semejante a lo indicado en las distrofias del complejo TGFB1
12. DISTROFIA CORNEAL ESTROMAL CONGÉNITA (OMIM #610048)	AD	DCN	Desde el nacimiento o primer año	Mala AV desde el nacimiento o bien, los padres notan opacidad, principalmente central	Opacidad corneal bilateral y difusa, además de opacidades blanquecinas en forma de escamas en todo el estroma	

DISTROFIA CORNEAL	FORMA DE HERENCIA	GEN IDENTIFICADO	EDAD DE PRESENTACIÓN	SINTOMATOLOGÍA	HALLAZGOS EN LA EXPLORACIÓN	MANEJO O TRATAMIENTO
13. DISTROFIA CORNEAL DE FLECK (OMIM #121850)	AD	PIP5K3 o PIKFYVE	Se detecta de forma incidental hacia la 2ª década	Generalmente asintomática	Manchas blancas, pequeñas, ovaladas, estrelladas y en forma de coma, dispersas en todas las capas del estroma corneal. Por lo regular, el estroma entre las manchas es claro	
14. DISTROFIA CORNEAL POSTERIOR AMORFA (OMIM #612868)	AD	Locus de riesgo 12q21.33. Se ha detectado mediante inmuno ensayos deficiencia de las proteínas: proteoglicano pequeño rico en leucina (SLRP), queratocan, lumican, decorina y epifcano (EPYC). No se han identificado variantes res-ponsables	Se detecta de forma incidental hacia la 2ª década	AV levemente afectada	Opacidad amplia, en forma de lámina del estroma posterior y en la membrana de Descemet con zonas claras intercaladas. Se describen dos patrones: centropferérica y periférica	
15. DISTROFIA NUBOSA CENTRAL DE FRANÇOIS (OMIM #217600)	AD	Tres casos familiares reportados en Europa, no se ha identificado el gen	Se detecta de forma incidental hacia la 2ª década	Generalmente asintomática	Opacidades poligonales y turbias separadas por líneas claras, dando un aspecto de piel de cocodrilo en la región central. Las opacidades pueden extenderse hasta el tercio anterior de la córnea	
16. DISTROFIA CORNEAL PRE-DESCEMET (OMIM NO ASIGNADO)	AD vs. XL	Hay 22 casos reportados con agregación familiar, más con antecedentes por rama materna. Gen no identificado	Se detecta de forma incidental hacia la 2ª década	Generalmente asintomática	Se caracteriza por múltiples opacidades finas, grises en el estroma posterior. Pueden tener un patrón: dendrítico, en forma de boomerang, circular, en forma de coma, lineal y filiforme	

DISTROFIA CORNEAL	FORMA DE HERENCIA	GEN IDENTIFICADO	EDAD DE PRESENTACIÓN	SINTOMATOLOGÍA	HALLAZGOS EN LA EXPLORACIÓN	MANEJO O TRATAMIENTO
17. DISTROFIA CORNEAL CRISTALINA PREDESCEMET (OMIM NO ASIGNADO)	AD	Algunos casos esporádicos reportados y un caso familiar con 15 afectados. Gen candidato: <i>STS</i>	2ª década	Se describe fotofobia de moderada a intensa	Las opacidades cristalinas punteadas y multicolores se encuentran en la parte central de la córnea posterior	
DISTROFIAS CORNEALES ENDOTELIALES						
18. GRUPO DE LAS DISTROFIAS CORNEALES ENDOTELIALES DE FUCHS						
A) TIPO 1 (OMIM #136800)	Tipo 1, 3, 4, 6 y 8 con herencia AD.	Tipo 1: <i>COL8A2</i>	5ª a 6ª década.	Es la forma más frecuente de distrofia corneal posterior y se caracteriza por excrescencias en una membrana de Descemet engrosada (<i>córnea guttata</i>), hay edema corneal generalizado y disminución de la AV progresiva. Se presentan episodios dolorosos por erosiones corneales recurrentes, así mismo con opacidades progresivas y visión borrosa. Con el tiempo, el malestar puede disminuir, pero se observa un grave deterioro visual e incluso ceguera en pacientes de edad avanzada	Opacidades corneales endoteliales de forma irregular que evolucionan a córnea en vidrio esmerilado.	La mayoría de los pacientes con distrofiyas endoteliales requieren, en última instancia, QPP o un procedimiento para reparar la superficie posterior de la córnea, como una queratoplastia endotelial lamelar profunda, una queratoplastia endotelial con pelado de la membrana de Descemet. En estos pacientes el tratamiento conservador, como la terapia de oclusión y la corrección refractiva son ineficaces. La queratoplastia es con frecuencia la única opción de tratamiento y puede restablecer la visión en niños. Sin embargo, la queratoplastia pediátrica tiene un alto riesgo de fracaso postoperatorio del injerto, rechazo y complicaciones, como el glaucoma secundario, cataratas y <i>ptisis bulbi</i>
B) TIPO 2 (OMIM #610158)	En los demás tipos se describen polimorfismos de riesgo y se propone una herencia multifactorial o poligénica	Tipo 2: Locus 13pter/q12.3	Las mujeres muestran síntomas desde la 3ª a 4ª década y progresión más rápida			
C) TIPO 3 (OMIM #613267)		Tipo 3: <i>TCF4</i>				
D) TIPO 4 (OMIM #613268)		Tipo 4: <i>SLC4A11</i>				
E) TIPO 5 (OMIM #613269)		Tipo 5: Locus 5q33.1-35.2				
F) TIPO 6 (OMIM #613270)		Tipo 6: <i>ZEB1</i>				
G) TIPO 7 (OMIM #613271)		Tipo 7: Locus 9p				
H) TIPO 8 (OMIM #615523)		Tipo 8: <i>AGBL1</i>				

DISTROFIA CORNEAL	FORMA DE HERENCIA	GEN IDENTIFICADO	EDAD DE PRESENTACIÓN	SINTOMATOLOGÍA	HALLAZGOS EN LA EXPLORACIÓN	MANEJO O TRATAMIENTO
19. GRUPO DE LAS DISTROFIAS POLIMORFAS POSTERIORES: A) TIPO 1 (OMIM #122000) B) TIPO 2 (OMIM #609140) C) TIPO 3 (OMIM #609141) D) TIPO 4 (OMIM #618031)	AD	Tipo 1: OVOL2 Tipo 2: COL8A2 Tipo 3: ZEB1 Tipo 4: GRHL2	Variable	Formas leves asintomáticas que se detectan de forma accidental en exploraciones oftalmológicas. Las alteraciones endoteliales leves pueden progresar lentamente a lo largo de los años y provocar alteraciones visuales. Cuando hay descompensación del endotelio hay edema importante con mala AV grave	Las anomalías corneales pueden dividirse en tres patrones: a) Lesiones en forma de vesícula b) Lesiones en banda c) Opacidades difusas El sello distintivo es la lesión vesicular y en banda o "vías de tren". El edema corneal ocurre raramente como signo de descompensación del endotelio alterado. En casos muy raros puede manifestarse como una córnea turbia en la primera década de vida. 25% de los pacientes muestran sinequias anteriores periféricas y en 15% hay presión intraocular elevada. Puede asociarse a queratocono	
20. DISTROFIA ENDOTELIAL HEREDITARIA CONGÉNITA (CHED) (OMIM #217700)	AR	SLC4A11	Desde el nacimiento	Mala AV por opacidad generalizada desde el nacimiento, la visión está severamente afectada	Trastorno bilateral simétrico caracterizado por opacificación de la córnea que va desde una neblina difusa hasta un aspecto lechoso de toda la córnea; todo esto como resultado de una disfunción endotelial primaria. La opacificación de la córnea se extiende hasta el limbo sin zonas claras. El grosor de la córnea puede ser dos veces mayor de lo normal	

DISTROFIA CORNEAL	FORMA DE HERENCIA	GEN IDENTIFICADO	EDAD DE PRESENTACIÓN	SINTOMATOLOGÍA	HALLAZGOS EN LA EXPLORACIÓN	MANEJO O TRATAMIENTO
21. DISTROFIA CORNEAL ENDOTELIAL XL (OMIM NO ASIGNADO)	XL	Reporte de 35 miembros en cuatro generaciones de una familia australiana con patrón de herencia XL. Sin gen identificado. Locus de riesgo Xq25	Desde el nacimiento	AV moderadamente afectada desde la primera década de la vida	En varones se presenta con nistagmo congénito y opacidad generalizada con grosor corneal aumentado. En mujeres, con opacidades en forma de cráteres lunares que comienzan en la 3a década de la vida. Hay queratopatía en banda subepitelial secundaria	

Fuentes consultadas:

Aldave AJ, Han J, Frausto RF. Genetics of the corneal endothelial dystrophies: an evidence-based review. *Clin Genet.* 2013;84(2):109-119. Doi:10.1111/cge.12191

Moshirfar M, Bennett P, Ronquillo Y. Corneal dystrophy. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

Singh S, Das S, Kannabiran C et al. Macular corneal dystrophy: an updated review. *Curr Eye Res.* 2021;46(6):765-770. Doi:10.1080/02713683.2020.1849727

Oliver VF, Vincent AL. The genetics and pathophysiology of IC3D category 1 corneal dystrophies: a review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2016;5(4):272-281. Doi:10.1097/APO.0000000000000205

Lisch W, Weiss JS. Clinical and genetic update of corneal dystrophies. *Exp Eye Res.* 2019;186:107715. Doi:10.1016/j.exer.2019.107715

Weiss JS, Møller HU, Aldave AJ et al. IC3D classification of corneal dystrophies-edition 2. *Cornea.* 2015;34(2):117-159. Doi:10.1097/ICO.0000000000000307

Soh YQ, Kocaba V, Weiss JS et al. Corneal dystrophies. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):46. Doi:10.1038/s41572-020-0178-9

Courtney DG, Atkinson SD, Moore JE et al. Development of allele-specific gene-silencing siRNAs for TGFB1 Arg124Cys in lattice corneal dystrophy type I. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(2):977-985. Doi:10.1167/iovs.13-13279.

DISTROFIA MACULAR CAROLINA DEL NORTE

DEFINICIÓN	Distrofia macular autosómica dominante con expresividad variable, generalmente no progresiva y de buen pronóstico. Se presenta de forma congénita o es de aparición infantil
ETIOLOGÍA	AD MCDR1: gen <i>DHS6S1</i> , OMIM #136550 MCDR2: gen <i>PROM1</i> , OMIM #608051 MCDR3: locus 5p15-p13 MCDR4: gen <i>CLEC3B</i> , OMIM #619977
INCIDENCIA	Prevalencia <1:1'000,000. Se considera una entidad muy rara; sin embargo, es posible que su frecuencia esté subestimada
MOTIVO DE CONSULTA	Pérdida de la visión central
Manifestaciones oculares	
AV	Variable 20/20-20/400. En promedio, 20/60
PPM	Ortoposición
PIO	Normal
PÁRPADOS Y ANEXOS	Normales
SEGMENTO ANTERIOR	Normal
RETINA	En algunos casos, drusas y atrofia en la periferia
MÁCULA	Las características son muy variables, en ocasiones impresionan más en relación con la agudeza visual. Se reconocen tres grados no evolutivos en cuanto a severidad: Grado 1: escasas drusas maculares Grado 2: drusas confluentes, atrofia EPR y/o cicatriz disciforme con pigmento Grado 3: coloboma o estafiloma macular, puede extenderse a 3-4 diámetros de disco Depósitos parecidos a drusas en la región central de la mácula Cicatriz macular en algunos pacientes En algunos casos se presenta neovascularización coroidea. Esto puede asociarse con mayor pérdida de visión
PAPILA	Normal
Manifestaciones extraoculares	
	No se conocen manifestaciones extraoculares
Estudios diagnósticos	
CsVs	Escotoma central
OCT	Disrupción discreta o difusa de la capa elipsoide en la zona central
PVC	Normal
ERG MULTIFOCAL	Amplitud disminuida, relacionada con las zonas de atrofia
ERG	Normal o en algunos casos disminución de la fase escotópica y fotópica por igual
ANGIOGRAFÍA CON FLUORESCENCIA	Se demuestra la neovascularización coroidea. Pérdida de la coriocapilar a nivel macular en pacientes adultos

**DIAGNÓSTICO
MOLECULAR**

Análisis con panel de genes o bien, genoma o exoma completo
Análisis de variantes en el número de copias (duplicación en tándem del gen *PRDM13*)

Manejo integral

Corrección de ametropía. No suele ser progresiva en la mayoría de los pacientes; de lo contrario, se recomienda rehabilitación visual

Diagnósticos diferenciales

Otras distrofias maculares

DISTROFIA MUSCULAR ÓCULO-FARÍNGEA

DEFINICIÓN	Miopatía caracterizada por ptosis palpebral, disfagia y debilidad muscular proximal de extremidades progresiva. El inicio es en la edad adulta, entre la 4ª y la 5ª década de la vida
ETIOLOGÍA	AD en el 90%, gen <i>PABPN1</i> (OMIM #164300) En aproximadamente 10% de los casos se han reportado ambos alelos con la mutación La mutación consta en la expansión de un repetido GCN. El número normal de repetidos es 10; la mutación consiste en 11 a 18 repetidos Esta mutación no se modifica en las generaciones subsiguientes, no hay fenómeno de anticipación como puede suceder en otras enfermedades con expansión de tripletes
INCIDENCIA	1:100,000; en la provincia de Quebec, Canadá, es de 1:1,000
MOTIVO DE CONSULTA	Ptosis progresiva

Manifestaciones oculares

AV	Normal, aunque si la ptosis es severa afecta el eje visual
PPM	En algunos casos hay oftalmoplejía externa progresiva. No ocurre diplopía ni estrabismo porque la limitación es simétrica
PIO	Normal
PÁRPADOS Y ANEXOS	Blefaroptosis bilateral simétrica. Dificultad para abrir los párpados después de mantenerlos cerrados por un tiempo. Paresia del orbicular
SEGMENTO ANTERIOR	Normal
RETINA	Sin alteraciones
MÁCULA	Sin alteraciones
PAPILA	Sin alteraciones

Manifestaciones extraoculares

Disfagia progresiva, generalmente se presenta posterior a la ptosis, aunque en ocasiones sucede antes. Inicialmente es a alimentos sólidos, posteriormente a líquidos, los pacientes tienden a comer muy lento, al progresar puede ocasionar broncoaspiración
Paresia y atrofia de músculos temporales, faciales y del cuello, ocasionando inexpresividad facial, voz nasal, atrofia de la lengua
El dato más tardío es la debilidad muscular proximal y atrofia de las extremidades ocasionando dificultad para la marcha
Los pacientes refieren cansancio y fatiga

Estudios diagnósticos

	El diagnóstico es clínico, habitualmente no se requieren pruebas y el estudio molecular confirma el diagnóstico
ELECTROMIOGRAFÍA	Espigas espontáneas de alta frecuencia
ANÁLISIS GENÉTICO	Análisis molecular demostrando la expansión de trinucleótidos en gen <i>PABPN1</i> (normal=10)
BIOPSIA MUSCULAR	Cuerpos de inclusión intranucleares tubulares y filamentosos

Manejo integral

Corrección quirúrgica de la ptosis: resección del elevador, con frecuencia es necesario repetir la cirugía por la progresión de la enfermedad
 Tratamiento sintomático para la disfagia (hábito alimentario)
 Otros: miotomía o dilatación cricofaríngea
 Asesoramiento genético: incluye diagnóstico presintomático

Diagnósticos diferenciales

DISTROFIA MIOTÓNICA	Ptosis de inicio tardío, generalmente no progresiva, debilidad muscular generalizada, miotonía, enfermedad multisistémica con alteraciones endocrinológicas, cardiovasculares, gastrointestinales, psiquiátricas. Catarata en árbol de navidad, cambios maculares. AD
OECP	Ptosis y limitación en la movilidad ocular, inicio variable, progresiva. Puede ser con herencia mitocondrial, AD y AR (ver capítulo)
MIASTENIA GRAVIS	Enfermedad autoinmune, ptosis variable durante el día, afecta otros grupos musculares, hay pruebas diagnósticas específicas
OTROS	Distrofia facio-escapulohumeral

SÍNDROME DE DISPERSIÓN PIGMENTARIA

DEFINICIÓN	Enfermedad caracterizada por liberación anormal de pigmento del iris, que se acumula en la red trabecular y otras estructuras del segmento anterior ocasionando glaucoma secundario
ETIOLOGÍA	Hay liberación de pigmento por el epitelio pigmentario del iris al tener un roce contra la zónula; se cree que es secundario a una configuración iridiana específica genéticamente determinada Se considera posible herencia AD, con penetrancia incompleta, aunque no hay gen descrito (OMIM #600510) Polimorfismos en el gen <i>LOXL1</i> se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar el síndrome y el glaucoma pigmentario
INCIDENCIA	4.8:100,000 para SDP y 1.4:100,000 para glaucoma pigmentario
MOTIVO DE CONSULTA	Visión borrosa, halos y dolor ocular, la sintomatología se presenta alrededor de los 30 años; 20-50% consultan por glaucoma secundario

Manifestaciones oculares

AV	Normal en forma inicial, puede disminuir en relación con el desarrollo de glaucoma
PPM	Ortoposición
PIO	Fluctuante, puede exceder los 50 mmHg en ojos no tratados
PÁRPADOS Y ANEXOS	Sin alteraciones
CONJUNTIVA	Normal
CÓRNEA	Depósitos de pigmento en el endotelio corneal con un patrón característico: huso de Krukenberg
TRABÉCULO	Depósito de pigmento
IRIS	Bloqueo pupilar posterior. Se observa el iris deprimido (cóncavo) hacia la parte posterior, incrementando el roce con la zónula y la liberación de pigmento. Transiluminación en la zona media y hacia la periferia
CRISTALINO	Depósitos de pigmento en la periferia formando la línea de Zentmayer
RETINA	Sin alteraciones
MÁCULA	Sin alteraciones
PAPILA	Daño glaucomatoso
OTRAS	El glaucoma es más común en hombres de raza blanca con miopía. El depósito de pigmento en la red trabecular ocasiona aumento de la PIO tanto por el daño celular a nivel del trabéculo, como por disminución del flujo del humor acuoso El signo más importante para generar glaucoma es la presión mayor a 21 mmHg

Manifestaciones extraoculares

No se conocen

Estudios diagnósticos

El diagnóstico es clínico
Medición de PIO, CsVs y OCT del NO en caso de sospecha de glaucoma

Manejo integral

Tratamiento del glaucoma mediante: hipotensores oculares, o bien iridotomías con láser YAG

Diagnósticos diferenciales

Síndrome de pseudoexfoliación
Uveítis
Trauma

SÍNDROME DE DUANE

DEFINICIÓN	Alteración congénita del VI par craneal con inervación aberrante del músculo recto lateral por la rama inferior del III par El 80% de los casos es monocular, siendo más común el ojo izquierdo
ETIOLOGÍA	La mayoría de los casos son esporádicos 5-10% presentan patrón familiar AD Gen <i>CHN1</i> (OMIM #604356), AD con penetrancia reducida. Si hay antecedente familiar y la anomalía es bilateral, este gen puede identificarse en un 15% Gen <i>MAFB</i> (OMIM #617041), AD. Se asocia con hipoacusia neurosensorial
INCIDENCIA	Se considera como una entidad relativamente rara. Constituye del 1-5% de todas las variedades de estrabismo
MOTIVO DE CONSULTA	Estrabismo; desviación cefálica; visión doble; limitación a la abducción Aunque es congénito, se diagnostica alrededor de los 10 años

Manifestaciones oculares

AV	Normal
PPM	Hay retracción del globo ocular con ligero cierre de la apertura palpebral a la aducción debido a la contracción simultánea de los músculos lateral y medial. Puede ocurrir una desviación hacia arriba o hacia abajo durante el intento de aducción en forma de "disparos" Tipo I: endotropía con limitación a la abducción (es la variedad más común 50-80%) Tipo II: pobre aducción con exotropía Tipo III: pobre abducción y aducción con endo-exo o bien, ortoposición No necesariamente coincide el mismo tipo en AO
PIO	Normal
PÁRPADOS Y ANEXOS	Retracción del globo ocular y disminución de la apertura palpebral al intentar el movimiento de aducción
SEGMENTO ANTERIOR	Sin alteraciones
RETINA	Sin alteraciones
MÁCULA	Sin alteraciones
PAPILA	Sin alteraciones

Manifestaciones extraoculares

	En todos los casos buscar alteraciones auditivas, vertebrales, renales, clínicamente o mediante estudios de gabinete Puede asociarse con los síndromes de Okihiro, Wildervanck, Holt-Oram, Goldenhar y anomalía de Klippel-Feil. En el 70% ocurre como una anomalía aislada Síndrome de Holt-Oram: cardiopatía congénita (CIA o CIV), más defecto radial desde ausencia del pulgar hasta focomelia o ectromelia, AD Síndrome de Okihiro: Duane más displasia radial e hipoacusia neurosensorial, AD, gen <i>SALL4</i> (OMIM #607323) Síndrome de Wildervanck: hipoacusia, anomalía de Klippel-Feil, generalmente esporádico, más frecuente en mujeres Anomalía de Klippel-Feil: fusión de una o más vértebras cervicales
--	---

Estudios diagnósticos

El diagnóstico es clínico

Manejo integral

El manejo quirúrgico está indicado sólo para aquellos casos con alteración en PPM, desviación cefálica, retracción marcada del globo ocular o "disparos" hacia arriba o hacia abajo muy notorios

Diagnósticos diferenciales

FCMEO	Oftalmoplejía congénita no progresiva con ptosis palpebral, puede ser unilateral o bilateral, hay heterogeneidad genética (ver capítulo)
SÍNDROME DE MOEBIUS	Cara inexpresiva por la parálisis congénita del VI y VII pares craneales, usualmente es bilateral (ver capítulo)
PARÁLISIS DE LA MIRADA HORIZONTAL Y ESCOLIOSIS PROGRESIVA (HGPPS1)	Entidad autosómica recesiva con alteraciones en el desarrollo del tallo cerebral afectando el núcleo del nervio abducens (VI par), se caracteriza por la parálisis de la mirada lateral y escoliosis progresiva. Es causada por mutaciones en el gen <i>ROBO3</i> . Hay una variante <i>HGPPS2</i> , también AR, provocada por el gen <i>DCC</i> y se asocia con alteraciones en el neurodesarrollo
FENÓMENO DE MARCUS GUNN	Se asocia con el 5% de los casos de ptosis congénita y consiste en que los movimientos mandibulares ocasionan apertura palpebral. Está generada por una inervación anómala del músculo elevador
SÍNDROME DE BROWN	Consiste en la limitación para elevación del ojo en aducción. La mayoría de los casos son esporádicos, aunque se han reportado casos familiares con herencia AD con falta de penetrancia y otros, con herencia autosómica recesiva. Se ha asociado con ptosis congénita, síndrome de Duane, fenómeno de Marcus-Gunn, colobomas coroideos y cardiopatía congénita

SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS TIPO VI (VARIEDAD CON XIFOESCOLIOSIS)

DEFINICIÓN	Enfermedad generalizada del tejido conectivo con manifestaciones variables en piel, ligamentos, articulaciones, vasos sanguíneos y algunos órganos. En términos generales, los diferentes cuadros del grupo de enfermedades conocidas como Ehlers-Danlos son el resultado de mutaciones en genes que codifican para las fibras colágenas o las enzimas involucradas en su síntesis
ETIOLOGÍA	AR. Gen <i>PLOD1</i> , locus 1p36.22 (OMIM #225400), por deficiencia de la enzima lisil-hidroxilasa-1
INCIDENCIA	Prevalencia estimada: 1:100,000 RNV
MOTIVO DE CONSULTA	La fragilidad de esclera puede producir ruptura del globo ocular después de un traumatismo menor En otros casos, el motivo de consulta es por la presencia de manifestaciones extraoculares como: hipotonía muscular, dolor articular, escoliosis progresiva

Manifestaciones oculares

AV	Disminuida en relación con asociación a error refractivo: miopía
PPM	Ortoposición
PIO	Normal
PÁRPADOS Y ANEXOS	Piel de párpados hiperextensible
CONJUNTIVA	Normal
CÓRNEA	Microcórnea (9-10.5 mm) y con adelgazamiento; riesgo de edema corneal y ruptura
ESCLERA	Frágil y con tendencia a ruptura espontánea o ante un trauma menor. Se describen escleras azules como en otras variedades de Ehlers-Danlos
CA	Sin alteraciones
IRIS	Sin alteraciones
CRISTALINO	Sin alteraciones
RETINA	Sin alteraciones
MÁCULA	Sin alteraciones
PAPILA	Sin alteraciones
OTRAS	Las alteraciones oculares dependerán de las consecuencias de la ruptura de esclera y del globo ocular

Manifestaciones extraoculares

MUSCULOESQUELÉTICAS	Los neonatos presentan hipotonía muscular con laxitud articular; retraso del desarrollo motor; escoliosis torácica progresiva; pie equino varo (30%). En todos los casos hay osteopenia/osteoporosis
CARDIOVASCULARES	Dilatación/disección aórtica; prolapso de válvula mitral frecuente; estasis venosa con mayor riesgo de trombosis
DERMATOLÓGICAS	Piel hiperextensible, cicatrización anormal con aspecto "papel de cigarro" (60%), facilidad para la equimosis

Estudios diagnósticos

CRITERIOS CLÍNICOS	La presencia de 3 características mayores sugiere Ehlers-Danlos tipo VI y se aconsejan pruebas de laboratorio Criterios mayores: laxitud articular generalizada, hipotonía muscular severa al nacimiento, escoliosis progresiva, fragilidad de la esclera y ruptura del globo ocular Criterios menores: fragilidad de tejidos, cicatrices atróficas, facilidad para equimosis, rupturas arteriales, hábito marfanoide, microcórnea, osteopenia considerable por radiología e historia familiar + (hermanos afectados)
PRUEBAS BIOQUÍMICAS	Orina de 24 horas. Se mide la relación de lisil piridinolina/ hidroxilisil piridinolina (LP/HP). La relación normal es de 1:4, mientras que en pacientes con enfermedad es de 6:1
DETERMINACIÓN ENZIMÁTICA	La actividad de la enzima PLOD1 puede medirse en fibroblastos cultivados. En los afectados, la actividad está por debajo del 25% del valor normal
ESTUDIO MOLECULAR	Confirmación molecular mediante secuenciación del gen <i>PLOD1</i>

Manejo integral

Fisioterapia para fortalecer los grupos musculares
ECO: medición del diámetro de la raíz aórtica y evaluación valvular
Valoración oftalmológica periódica: detección oportuna de complicaciones
Valoración ortopédica para tratamiento de la xifoesceliosis: algunos pacientes pueden requerir tratamiento quirúrgico
Vigilancia y control de presión arterial para reducir riesgo de ruptura arterial

Diagnósticos diferenciales

SÍNDROME DE CórNEA FRÁGIL	La córnea es delgada y hay ruptura corneal con trauma mínimo, escleras azules, queratocono o queratoglobos, hiperelasticidad de piel y articular. La relación de LP/HP es normal. La herencia es AR, genes <i>ZNF469</i> (16q24.2) y <i>PRDM5</i> (4q27)
VARIETADES DE EHLERS-DANLOS	Debe realizarse diagnóstico diferencial para descartar otras variedades
SM	Las características musculoesqueléticas pueden ser semejantes, en esta entidad es distintiva la subluxación del cristalino, es AD (ver capítulo)

ENDOTROPIA Y EXOTROPIA CONGÉNITAS

DEFINICIÓN	<p>Endotropía: desviación ocular hacia adentro. Se manifiesta al nacimiento y antes de los 6 meses de edad en niños sin otra patología oftalmológica o sistémica</p> <p>Exotropía: desviación ocular hacia afuera</p> <p>Si se asocian con error de refracción se denominan endotropía y exotropía acomodativas</p>
ETIOLOGÍA	<p>Multifactorial la mayoría de los casos; se describen familias con herencia mendeliana</p> <p>Hay estudios que sugieren herencia codominante</p> <p>El rango de antecedentes familiares positivos varía entre 13 y 65%</p> <p>En gemelos monocigotos hay concordancia del padecimiento en 73%, para los dicigotos es de 35%</p> <p>Los estudios de análisis de ligamiento o haplotipo en población europea y Japón no son concluyentes</p> <p>En algunos estudios se encuentra ligamiento con el locus 7p22.1</p>
INCIDENCIA	<p>La endotropía es la forma más común de estrabismo; en conjunto con la endotropía acomodativa y la exotropía se presentan en 1-5% de la población en Estados Unidos y Europa</p>
MOTIVO DE CONSULTA	<p>Endodesviación o exodesviación de la mirada desde el nacimiento</p>
Manifestaciones oculares	
AV	<p>Normal o disminuida en el ojo no fijador. Suelen desarrollar ambliopía cuando la desviación es constante en un ojo</p>
PPM	<p>Desviación típica mayor a 30 Δ, con pseudo limitación a la abducción (o aducción). Se asocia con disfunción de músculos oblicuos inferiores, desviación vertical disociada (DVD) y desviación horizontal disociada (DHD)</p> <p>En ocasiones se observa nistagmo</p>
PIO	<p>Normal</p>
PÁRPADOS Y ANEXOS	<p>Normales</p>
SEGMENTO ANTERIOR	<p>Normal</p>
RETINA	<p>Sin alteraciones</p>
MÁCULA	<p>Sin alteraciones</p>
PAPILA	<p>Sin alteraciones</p>
OTRAS	<p>La endotropía acomodativa se asocia con hipermetropía y se manifiesta entre los 6 meses y 6 años. Es más frecuente entre los 2 y 3 años. También se puede asociar a miopía</p>
Manifestaciones extraoculares	
	<p>No se asocia con alteraciones sistémicas; si se encuentran, hay que considerar otros diagnósticos</p> <p>Estas variedades de estrabismo son frecuentes en síndromes con herencia mendeliana y en síndromes cromosómicos, de estos últimos destacan: trisomía 13, 18, 21, síndrome cri-du-chat, síndromes de Prader Willi y Angelman</p> <p>La asociación de estas variedades de estrabismo con diversas patologías demuestra la heterogeneidad genética</p>

Estudios diagnósticos

Diagnóstico clínico: análisis familiar, tomar en cuenta en la endotropía acomodativa antecedente familiar de hipermetropía
Refracción

Manejo integral

Refracción ciclopléjica y corrección del error refractivo
Corrección de ambliopía
Corrección quirúrgica antes de los 2 años, de preferencia entre los 4 y 6 meses

Diagnósticos diferenciales

Endotropía o exotropía adquiridas
Endotropía o exotropía por privación sensorial

ESCLEROCÓRNEA

DEFINICIÓN	Extensión anterior del tejido escleral reemplazando a la córnea periférica o en su totalidad, con vasos episclerales o conjuntivales atravesándola. Bilateral o unilateral, no progresiva El término esclerocórnea se confunde con otras opacidades corneales congénitas como anomalía de Peters, la opacidad corneal periférica asociada a córnea plana y las relacionadas con otras anomalías del segmento anterior incluyendo microftalmos y afaquia congénita. En la literatura es frecuente que el término no se aplique correctamente
ETIOLOGÍA	Esporádico en la mayoría de los casos (50%) Casos familiares con herencia AD, aunque no se ha identificado el gen (OMIM #181700)
INCIDENCIA	Se incluye en las opacidades corneales congénitas con una prevalencia estimada de 6:100,000 RNV
MOTIVO DE CONSULTA	Opacidad corneal congénita

Manifestaciones oculares

AV	Disminuida en proporción al grado de opacidad
PPM	Usualmente normal
PIO	Normal o elevada en casos asociados con disgenesia angular
PÁRPADOS Y ANEXOS	Normales
CONJUNTIVA	Normal
CÓRNEA	La opacidad puede ser periférica o total. El área afectada está vascularizada, si es total, toda la córnea está vascularizada
ÁNGULO IRIDOCORNEAL	Disgenesia del ángulo
IRIS	Sin alteraciones
CRISTALINO	Sin alteraciones
RETINA	Sin alteraciones
MÁCULA	Sin alteraciones
PAPILA	Sin alteraciones
OTRAS	Si se encuentra asociada a otras anomalías oculares puede tratarse de otra patología, por ejemplo, las adherencias corneo-lenticulares o iridocorneales corresponden con anomalía de Peters

Manifestaciones extraoculares

Puede ser parte de varios síndromes; sin embargo, no siempre la literatura es clara en cuanto a las características de la opacidad corneal congénita
Se ha descrito en el síndrome velo-cardio-facial o delección 22q11 y en el síndrome MIDAS con herencia dominante XL

Estudios diagnósticos

ECOGRAFÍA Y UBM	Pueden demostrar la presencia de alteraciones angulares si se asocia con DSA; eje AP disminuido si se asocia con microftalmos; adherencias iridocorneales o corneo-lenticulares si se asocia con anomalía de Peters
------------------------	---

PAQUIMETRÍA CORNEAL	Generalmente con grosor corneal central normal o aumentado, nunca disminuido
ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO	Demuestra aumento del diámetro de fibras colágenas; pérdida de periodicidad y organización lamelar de las fibras, atenuación o ausencia del endotelio y la membrana de Descemet
Manejo integral	
	Tratamiento de la PIO y glaucoma en casos pertinentes QPP, con mejor resultado en casos aislados
Diagnósticos diferenciales	
ANOMALÍA DE PETERS	La opacidad corneal se asocia con adherencias iridocorneales o corneo-lenticulares (ver capítulo)
GLAUCOMA CONGÉNITO PRIMARIO	Hay opacidad corneal asociada a megalocórnea, buftalmos y PIO elevada. La opacidad puede disminuir si se inicia tratamiento (ver capítulo)
DISGENESIAS DEL SEGMENTO ANTERIOR	Además de la opacidad corneal, se observan otras características como embriotoxón posterior, corectopia, defectos del iris y del ángulo iridocorneal (ver capítulo)
CÓRNEA PLANA	La opacidad es periférica, hay hipermetropía alta (ver capítulo)
DISTROFIAS CORNEALES	CHED, distrofia polimorfa posterior, distrofia endotelial XL (ver Resumen de distrofias corneales)
MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO IV	Esta variedad puede presentar opacidades corneales congénitas (ver capítulo)

ENFERMEDAD DE FABRY

DEFINICIÓN	Error innato del metabolismo caracterizado por el almacenamiento lisosomal de glucosilceramida en todo el organismo. Se debe a la deficiencia de α -galactosidasa A
ETIOLOGÍA	Herencia XL, mutación en gen <i>GLA</i> (Xq22.1, OMIM #301500)
INCIDENCIA	1:40,000 para varones; las mujeres también pueden presentar manifestaciones
MOTIVO DE CONSULTA	Visión borrosa, acroparestesias

Manifestaciones oculares

AV	Buena AV en la mayoría de los casos
PPM	Ortoposición
PIO	Normal
PÁRPADOS Y ANEXOS	Normales
CONJUNTIVA	Tortuosidad vascular
CÓRNEA	Córnea <i>verticillata</i> : patrón en líneas en epitelio, en espiral
CA	Sin alteraciones
IRIS	Sin alteraciones
CRISTALINO	Opacidad subcapsular anterior en forma de cuña y opacidades en forma de radios en una tercera parte de los pacientes
RETINA	Tortuosidad vascular
MÁCULA	Sin alteraciones
PAPILA	Sin alteraciones

Manifestaciones extraoculares

En etapa infantil: acroparestesias, crisis de dolor, hipohidrosis o anhidrosis, intolerancia a los cambios de temperatura. Dolor abdominal, náuseas, vómito, diarrea, anorexia, acalasia, pérdida de peso, mala absorción intestinal y cuadros febriles recurrentes

En la adolescencia: angiomas, telangiectasias, angioqueratomas (pequeñas lesiones vasculares elevadas, particularmente en región glútea y genitales). Proteinuria, hematuria, fatigabilidad, hipoacusia, tinnitus, vértigo

En adultos: uremia, hipertensión arterial, insuficiencia renal terminal. Hipertrofia ventricular, arritmias, trastornos valvulares, infarto agudo de miocardio. EVC precoz, crisis de hemiplejía, hemianestesia, vértigo. Disnea, patrón obstructivo pulmonar

En cualquier etapa puede haber dolor neuropático con sensación de ardor en las extremidades, se exacerba con el ejercicio y temperaturas extremas

Los pacientes pueden consultar con psiquiatras antes de establecer el diagnóstico dada la diversidad de la sintomatología

Estudios diagnósticos

LABORATORIO	Determinación de la actividad enzimática de α -gal A, QS, EGO
ESTUDIO MOLECULAR	Secuenciación del gen <i>GLA</i>
OTROS	ECO, RM cerebral, audiometría, densitometría, espirometría

Manejo integral

Terapia de reemplazo enzimático: agalsidasa beta (Fabrazyme®)
Profilaxis: antiagregantes plaquetarios por eventos vasculares cerebrales; aspirina, agentes hipolipemiantes
Control de presión arterial y vigilancia cardiovascular periódica

Diagnósticos diferenciales

Enfermedades autoinmunes: AR, LES
Cardiomiopatía hipertrófica o IRC por otras causas

ESPECTRO FACIO-ÓCULO-AURÍCULO-VERTEBRAL (EFAV, EFOAV, SÍNDROME DE GOLDENHAR)

DEFINICIÓN	Defecto del desarrollo que involucra los derivados del 1er y 2do arcos branquiales. Es un espectro clínicamente amplio, desde microtia aislada hasta múltiples defectos oculares, auriculares y vertebrales, incluye al síndrome de Goldenhar
ETIOLOGÍA	En su mayoría son casos esporádicos con etiología multifactorial Se han reportado polimorfismos de riesgo en los genes <i>BMP7</i> , <i>FGF8</i> , <i>PAX1</i> y <i>SHH</i> Se reconocen casos con herencia AD y AR. Se ha relacionado con exposición a teratógenos como diabetes gestacional y con alteraciones cromosómicas, principalmente deleciones en la región 5p15.33-pter y 12p13.33 Por análisis de ligamiento se han identificado algunos loci de riesgo: 14q23.1, 22q11.1-q11.21, 14q32 y 14q31.1q31.3
INCIDENCIA	1:3,500-5,600. Más común en varones con una relación 3:2
MOTIVO DE CONSULTA	Lesión conjuntival en estudio (dermoide) o coloboma palpebral
Manifestaciones oculares	
AV	Disminuida si se relaciona con error de refracción. Puede ser hipermetropía (en caso de microftalmos); los dermoides conjuntivales también pueden inducir astigmatismo
PPM	Ortoposición o desviación ocular
PIO	Normal
PÁRPADOS Y ANEXOS	Colobomas palpebrales
CONJUNTIVA	Dermoides epibulbares, lipodermoides o coristomas complejos
CÓRNEA	Microcórnea en los casos asociados con microftalmos
CA	Sin alteraciones
PUPILAS	Sin alteraciones
CRISTALINO	Sin alteraciones
RETINA	Sin alteraciones
MÁCULA	Sin alteraciones
PAPILA	Sin alteraciones
OTRAS	En casos severos se presenta microftalmos
Manifestaciones extraoculares	
AURICULARES	Apéndices preauriculares, grados variables de microtia, hipoacusia
FACIALES	Microsomía hemifacial, LPH, macrostomía
VERTEBRALES	Escoliosis, fusión, hemivértebras, entre otras
CARDIOVASCULARES	Tetralogía de Fallot, CIV
RENALES Y GENITOURINARIAS	Riñones ectópicos o fusionados, agenesia renal, reflujo vesicoureteral, duplicación ureteral, riñones poliquísticos

Estudios diagnósticos

Ultrasonido ocular, UBM
 Audiometría
 Ultrasonido renal
 Radiografías de columna vertebral

Manejo integral

Resección quirúrgica de los dermoides epibulbares
 Tratamiento quirúrgico para el manejo de las malformaciones faciales incluyendo resección de los apéndices preauriculares
 Auxiliar auditivo

Diagnósticos diferenciales

SÍNDROME CHARGE	La sintomatología es semejante, comparten características. En CHARGE se puede observar paresia de algunos pares craneales y déficit intelectual. Es AD
DERMOIDES	Aislados o asociados a otras patologías, como: fisuras faciales, síndrome de nevo sebáceo de Jadassohn
SÍNDROME ÓCULO-AURICULAR	Es AR, mutaciones en gen <i>HMX1</i> , OMIM #612109, se caracteriza por diversas alteraciones oculares, incluyendo: microftalmos, microcórnea, catarata, DSA, defecto colobomatoso, opacidades corneales y distrofia de retina asociadas a alteraciones auriculares

FIBROSIS CONGÉNITA DE MÚSCULOS EXTRAOCULARES

DEFINICIÓN	Oftalmoplejía congénita no progresiva con o sin ptosis palpebral. Existe afectación de parte o todo el núcleo del III par y los músculos que inerva: recto superior, medio e inferior, oblicuo inferior y elevador del párpado superior. También puede haber afectación del IV y VI par con los músculos: oblicuo superior y recto lateral
ETIOLOGÍA	Se reconocen por lo menos 4 variedades con heterogeneidad genética: CFEOM1: <i>KIF2IA</i> , 12q12, OMIM #135700, AD. Este gen es responsable del 55% de los casos, la mayoría con características de CFEMO1 y pocos con características de CFEOM3. Otros genes relacionados con CFEOM1 son: <i>TUBA1A</i> y <i>TUBB3</i> , herencia AD CFEOM2: <i>PHOX2A</i> o <i>ARIX</i> , 11q13.4, OMIM #602078, AR (10%) CFEOM3: <i>TUBB3</i> , 16q24.3, OMIM #600638, AD. Mutaciones en este gen son responsables del 35% de los casos. La mayoría con características de CFEOM3 y una minoría con características de CFEOM1. Otros genes relacionados con CFEOM3 son: <i>TUBA1A</i> (1%) y <i>TUBB2B</i> (1%), herencia AD Síndrome de Tugel: se considera una variante, aunque no se ha identificado el gen responsable, es AR
INCIDENCIA	No se conoce
MOTIVO DE CONSULTA	Incapacidad para mover los ojos; posición compensadora de la cabeza; obstrucción del eje visual por ptosis
Manifestaciones oculares	
AV	Disminuida relacionada con error refractivo asociado; ambliopía
PPM	CFEOM1: grave restricción a la supravversión, ojos fijos en infraducción 20 a 30 grados por debajo de la línea media; nistagmo CFEOM2: exotropía completamente fija, ausencia de elevación, depresión y aducción de los ojos. La abducción está presente, pero limitada CFEOM3: restricción unilateral o bilateral de los movimientos oculares
PIO	Normal
PÁRPADOS Y ANEXOS	CFEOM1: ptosis bilateral, con posición compensadora de la cabeza CFEOM2: ptosis bilateral CFEOM3: hay asimetría, puede o no haber ptosis, en caso de que haya puede ser unilateral o bilateral
CONJUNTIVA	Normal
CÓRNEA	Normal
CA	Sin alteraciones
PUPILAS	CFEOM1: las pupilas son normales CFEOM2: las pupilas son pequeñas y con lenta respuesta a la luz CFEOM3: las pupilas son normales o pequeñas y con lenta respuesta a la luz
CRISTALINO	Sin alteraciones
RETINA	Sin alteraciones
MÁCULA	Sin alteraciones
PAPILA	Se han reportado alteraciones del NO, como coloboma

Manifestaciones extraoculares

En CFEOM3 se asocian alteraciones del SNC y se considera un subtipo denominado CFEOM3 con polimicrogiria
 Las alteraciones de SNC son: agenesia o hipoplasia de cuerpo calloso, esquizencefalia, polimicrogiria, dismorfismo de ganglios basales y del tálamo, displasia cerebelar
 También se ha asociado déficit intelectual, microcefalia y polineuropatía progresiva

Estudios diagnósticos

RM CEREBRAL

Hipodesarrollo de los músculos, ausencia o hipoplasia de nervios y/o núcleos de los nervios craneales

Manejo integral

Manejo médico con corrección del error refractivo para mejorar visión, prevenir la ambliopía y mejorar la postura cefálica
 Quirúrgico: corrección de la blefaroptosis y del estrabismo
 Análisis molecular mediante panel de genes con objeto de definir el diagnóstico y dar asesoramiento genético

Diagnósticos diferenciales

SÍNDROME DE TUKEL

Se considera un subtipo, con características de la FCME03, asociada a oligodactilia o bien oligosindactilia postaxial. Es AR y no se conoce el gen relacionado

SÍNDROME DE DUANE

Limitación en la abducción y aducción más retracción del globo ocular ([ver capítulo](#))

SÍNDROME DE MOEBIUS

Parálisis o paresia facial congénita, no hay limitación en la movilidad vertical, ni ptosis
 La mayoría de los casos son esporádicos ([ver capítulo](#))

PARÁLISIS DEL III PAR CONGÉNITA

Es rara, en caso de presentarse resulta difícil de diferenciar con las características de FCME0

SÍNDROME DE BROWN

Limitación para elevar los ojos en aducción. Son casos esporádicos

SÍNDROME DE FRASER

DEFINICIÓN	Enfermedad caracterizada por criptoftalmos, sindactilia cutánea, alteraciones urogenitales y laríngeas
ETIOLOGÍA	Herencia AR: mutaciones en <i>FRAS1</i> o <i>FRASRS1</i> , 4q21.21, OMIM #219000 y <i>FREM2</i> o <i>FRASR2</i> , 13q13, OMIM #617666. <i>FRAS1</i> y <i>FREM2</i> se observan en el 50% Mutaciones en <i>GRIP1</i> o <i>FRASR3</i> , 12q14.3, OMIM #617667 Se han propuesto otras proteínas de membrana alteradas como hemicentina 1, furina y fibrilina 2
INCIDENCIA	En España se reportan 11:100,000 RNV
MOTIVO DE CONSULTA	85% criptoftalmos detectado al nacimiento o prenatalmente mediante USG estructural del segundo trimestre 60% alteraciones renales (agenesia, hipoplasia) 42% malformación anorrectal 13% ambigüedad de genitales

Manifestaciones oculares

AV	Depende de la malformación ocular: desde baja visión hasta ceguera por el defecto palpebral y asociación con el espectro microftalmos/anoftalmos. El ojo criptoftálmico está malformado y, por lo tanto, tampoco tiene buen pronóstico visual
PÁRPADOS Y ANEXOS	85% criptoftalmos: la piel es continua desde la frente a la región malar, con ausencia de párpados y anexos, 70% es bilateral y completa y 30% unilateral e incompleta, afectando tercio interno o nasal 7% coloboma de párpado y simbléfaron que se adhiere al tercio superior de la córnea 5% agenesia o malformación de conductos lagrimales
CÓRNEA	Simbléfaron
IRIS	5-8% coloboma de iris
CRISTALINO	5-8% catarata congénita
RETINA	8% displasia de retina
MÁCULA Y PÁPILA	Difícil de consignar si hay una alteración específica, se trata de un globo ocular malformado
OTRAS	30% microftalmos/anoftalmos 17% implantación anterior de cabello con lengüetas que se extienden hacia el canto externo del párpado Hipertelorismo

Manifestaciones extraoculares

OÍDO	Pabellones displásicos, microtia/anoftia, atresia del canal auditivo externo, malformaciones de oído medio con hipoacusia conductiva
NARIZ	Puente nasal ancho y plano, hipoplasia de alas nasales, hendidura nasal en línea media
BOCA	Superposición dentaria, LPH, PH, hipoglosia o microglosia, anquiloglosia Micrognatia y retrognatia Hernia diafragmática, hipoplasia y/o estenosis laríngea, estenosis subglótica, hipoplasia y/o hiperplasia pulmonar

DEFECTOS DE CANAL ATRIO-VENTRICULAR	CIA y CIV
INTESTINALES Y ANALES	Obstrucción del intestino grueso, agenesia y/o atresia anal, ano imperforado, estenosis de recto, ano ectópico, hernia umbilical
ESQUELÉTICAS	Tórax ancho, teletelia, sindactilia cutánea, ectrodactilia, agenesia de falanges, espina bífida, vertebras hendidas, deformidades de pie
RENALES	Agenesia y/o hipoplasia renal, displasia renal, extrofia cloacal, alteraciones vesicales
GENITALES	Genitales ambiguos: criptorquidia, hipoplasia y/o agenesia de útero, micropene, hipoplasia de ovarios
Estudios diagnósticos	
	<p>El diagnóstico clínico se basa en la presencia de: 3 criterios mayores, 2 mayores y 2 menores, o un mayor y 3 menores:</p> <p>Criterios mayores: criptoftalmos, sindactilia, anomalías del tracto urinario, genitales, de tráquea y laringe; antecedentes familiares</p> <p>Criterios menores: defectos anorrectales y de osificación del cráneo, orejas displásicas, anomalías nasales y alteraciones umbilicales</p>
Manejo integral	
	<p>Manejo multidisciplinario, incluyendo: oftalmología, urología, genética, endocrinología, psicología para el manejo específico de las alteraciones</p> <p>Corrección de malformaciones y seguimiento por especialistas: oftalmología, neumología, urología, cardiología, cirugía de colon y recto</p> <p>La anomalía laríngea y subglótica da un estridor típico, rara vez requiere manejo quirúrgico</p>
Diagnósticos diferenciales	
CRIPTOFTALMOS AISLADO (NO SINDRÓMICO)	Se presenta de forma uni- o bilateral y la alteración palpebral se asocia con malformación del globo ocular. La malformación palpebral puede ser completa, incompleta o en la variedad de simbléfaron. La presentación es esporádica, herencia AD y herencia AR, esta se relaciona con mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas del gen <i>FREM2</i> o <i>FRASRS2</i>
SÍNDROME MANITOBA	Colobomas palpebrales, criptoftalmos, microftalmos-anoftalmos, implantación anómala del cabello, punta de la nariz ancha o bífida, onfalocele, estenosis anal. Es AR. Gen <i>FREM1</i>
SÍNDROME DE ABLÉFARON-MACROSTOMÍA	Displasia ectodérmica caracterizada por ausencia de párpados, macrostomía, microtia, piel redundante, cabello escaso, dismorfias nasales y de orejas, anomalías de pezones, genitales, dedos y manos. Es AD y se asocia con mutaciones heterocigotas del gen <i>TWIST2</i>
OTROS SÍNDROMES	Deben tomarse en cuenta otros síndromes asociados a genitales ambiguos

GANGLIOSIDOSIS GM2

DEFINICIÓN	Error innato del metabolismo que afecta el catabolismo de gangliósidos con depósito lisosomal de lípidos y degeneración cerebral
ETIOLOGÍA	Herencia AR por el defecto enzimático en hexosaminidasa A y B: Enfermedad de Tay-Sachs: gen <i>HEXA</i> , 15q23-q24, OMIM #272800 Enfermedad de Sandhoff: gen <i>HEXB</i> , 5q13, OMIM #268800
INCIDENCIA	Judíos Ashkenazi 1:3,600 RNV (frecuencia de portadores 1:20) Otras poblaciones 1:360,000 RNV (frecuencia de portadores 1:300)
MOTIVO DE CONSULTA	Baja visión, mancha rojo cereza, neurodegeneración progresiva, hiperacusia
Manifestaciones oculares	
AV	Baja visión
PPM	Nistagmo
PIO	Normal
PÁRPADOS Y ANEXOS	Sin alteraciones
CONJUNTIVA	Normal
CÓRNEA	Normal
CA, IRIS, CRISTALINO	Sin alteraciones
RETINA, MÁCULA	Mancha rojo cereza en parte central de la fovea, el aspecto de esta mancha en nuestra población puede ser oscuro y no rojo. Pérdida de células ganglionares en área foveal
PAPILA	Atrofia óptica
OTRAS	La enfermedad de Tay Sachs es de inicio más temprano, a diferencia de la enfermedad de Sandhoff, el pronóstico para la vida es malo en ambas
Manifestaciones extraoculares	
	Entre los 3 y 6 meses para la enfermedad de Tay-Sachs y entre los 2 y 10 años para la enfermedad de Sandhoff se inicia un deterioro neurológico progresivo que ocasiona dificultades en alimentación, letargia, hipotonía, hiperreflexia, opistótonos, hiperacusia, convulsiones, espasticidad. Al inicio de la enfermedad se nota un sobresalto exagerado a los ruidos (hiperacusia) Macrocefalia
Estudios diagnósticos	
MEDICIÓN ENZIMÁTICA	Medición fluorimétrica de la actividad de HEXA en leucocitos
TAC O RM CEREBRAL	Áreas de baja densidad en ganglios basales y sustancia blanca
BIOPSIA	Inclusiones citoplasmáticas con material intraneuronal de GM2
Manejo integral	
	Reemplazo enzimático

Diagnósticos diferenciales**OTROS ERRORES
INNATOS
DEL METABOLISMO**

Como: enfermedad de Gaucher, Krabbe, Niemann-Pick, Farber, Fabry y leucodistrofia metacromática

GLAUCOMA CONGÉNITO PRIMARIO

DEFINICIÓN	Defecto del desarrollo de la red trabecular y del ángulo que dificulta el drenaje del humor acuoso, llevando a un aumento de la PIO, daño al NO y agrandamiento del globo ocular. Se presenta al nacimiento o en los primeros 2 años de vida. Se encuentra dentro de la clasificación de glaucoma infantil.
ETIOLOGÍA	Es AR por variantes bialélicas en <i>CYP1B1</i> (OMIM #617315). En nuestra población, la mayoría de los casos son esporádicos y en menos del 10% se encuentra involucro del gen <i>CYP1B1</i> ; en APEC el 16% de los casos tienen historia familiar compatible con herencia AR. Otros genes: <i>LTBP2</i> (#613086) con herencia AR y <i>TEK</i> (#600195) con herencia AD.
INCIDENCIA	1:10,000-30,000 en países occidentales.
MOTIVO DE CONSULTA	Lagrimo, fotofobia, blefaroespasmo, opacidad corneal, bftalmos.

Manifestaciones oculares

AV	Puede estar disminuida por miopía, opacidad corneal y neuropatía óptica.
PPM	Ortoposición.
PIO	Elevada: normal en niños: 12.02 mmHg +/- 3.74.
PÁRPADOS Y ANEXOS	Blefaroespasmo y lagrimo.
CONJUNTIVA	Sin alteraciones.
CÓRNEA	Megalocórnea (recién nacido normal: diámetro horizontal 9.5-10 mm); estrías de Haab (rupturas de la membrana de Descemet), opacidad (edema).
CA	Muy amplia.
ÁNGULO IRIDOCORNEAL	Falta de diferenciación de la red trabecular.
IRIS	Normal, sin datos de DSA.
CRISTALINO	Sin alteraciones.
RETINA	Sin alteraciones.
MÁCULA	Sin alteraciones.
PAPILA	Excavada, puede ser reversible si se disminuye la PIO en etapas tempranas.
OTRAS	Bftalmos; miopía por crecimiento AP del globo ocular.

Manifestaciones extraoculares

Malestar general, irritabilidad.
Por lo general no se asocia con alteraciones sistémicas.

Estudios diagnósticos

DIAGNÓSTICO CLÍNICO	Valoración oftalmológica completa bajo anestesia.
ECOGRAFÍA	Medición de eje AP, valorar polo posterior en caso de opacidad corneal.
OCT	Valoración del NO.

ANÁLISIS MOLECULAR	Análisis familiar y molecular estudiando los genes: <i>CYP1B1</i> , <i>LTBP2</i> y <i>TEK</i> , panel de genes de glaucoma infantil o exoma completo
Manejo integral	
	<p>Quirúrgico: el objetivo es eliminar la resistencia a la salida de humor acuoso, puede ser a través de:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Goniotomía 2. Trabeculotomía 3. Trabeculectomía 4. Implantes valvulares 5. Ciclodestrucción <p>Corrección de defecto refractivo</p>
Diagnósticos diferenciales	
MEGALOCÓRNEA AISLADA	La córnea tiene un diámetro de 12-18 mm, es bilateral; también el segmento anterior es más largo. La PIO y el disco óptico son normales, no hay estrías de Haab. Es una entidad rara, generalmente XL recesiva, hay casos raros AD (ver capítulo)
MIOPÍA ALTA	Hay aumento de eje AP; sin embargo, no hay cambios corneales ni elevación de la PIO
OBSTRUCCIÓN DE VÍA LAGRIMAL	Dado el síntoma de epífora constante, debe descartarse esta posibilidad mediante una exploración oftalmológica completa. En el caso de obstrucción de vía lagrimal puede haber dacriocistitis y secreción
DISGENESIAS DEL SEGMENTO ANTERIOR	Es importante descartar mediante una exploración oftalmológica completa, a veces bajo sedación, la presencia de otras características como: aniridia, corectopia, embriotoxón posterior, etc. que puedan ser compatibles con otras disgenesias del segmento anterior como la anomalía y síndrome de Axenfeld-Rieger, anomalía de Peters y aniridia, entre otras. Ocasionalmente en estas patologías se presenta glaucoma congénito (ver capítulo)

GLAUCOMA JUVENIL DE ÁNGULO ABIERTO

DEFINICIÓN	Variante del GPAA; se presenta en las 2 primeras décadas de la vida y antes de los 40 años. Aumento de la PIO con daño glaucomatoso del NO
ETIOLOGÍA	Se describe herencia AD por mutación en gen <i>MYOC</i> (4-60% de casos únicos y familiares). <i>MYOC</i> (#137750) codifica para la proteína miocilina, glicoproteína expresada en varios tejidos: retina, cuerpo ciliar y malla trabecular. Variantes heterocigotas en <i>CYP1B1</i> (#231300), también pueden contribuir al fenotipo por herencia digénica
INCIDENCIA	Es un padecimiento raro. Si hay historia familiar de GPAA aumenta el riesgo de desarrollar glaucoma con inicio más temprano en 13-60%
MOTIVO DE CONSULTA	Disminución del CV en paciente joven; alteraciones en sensibilidad al contraste; pérdida de percepción al color

Manifestaciones oculares

AV	Normal o disminuida
PPM	Ortoposición
PIO	Elevada, fluctuante, simétrica de 22 a 40 mmHg, en ocasiones puede sobrepasar los 60 mmHg
PÁRPADOS Y ANEXOS	Normales
CONJUNTIVA	Clara
CÓRNEA	Transparente
CA	Amplia y formada, ángulo abierto
IRIS	Regular y reactivo
CRISTALINO	Transparente
RETINA	Normal
MÁCULA	Brillo normal
PAPILA	Defectos en capa de fibras nerviosas, excavación amplia
OTRAS	Pérdida progresiva del CV periférico a temprana edad. Curso muy parecido a GPAA, pero de evolución más agresiva

Manifestaciones extraoculares

Ninguna

Estudios diagnósticos

PIO	Medición
CsVs	Alterados, campo tubular
OCT DEL NO	Evaluación cuantitativa y cualitativa de la capa de fibras nerviosas y del nervio
SECUENCIACIÓN	Secuenciación del gen <i>MYOC</i> o exoma completo

Manejo integral

Terapia médica
Tratamiento quirúrgico mediante trabeculoplastía y cirugía filtrante

Diagnósticos diferenciales

Descartar otras alteraciones oculares que provoquen el aumento en la PIO y daño al NO
Descartar glaucoma secundario al uso de esteroides

HIPOPLASIA DEL NERVIÓ ÓPTICO (DISPLASIA SEPTO-ÓPTICA, SÍNDROME DE MORSIER)

DEFINICIÓN	Defecto congénito del NO con hipodesarrollo por reducción en las células ganglionares. Cuando se asocia con defectos de línea media (ausencia de cuerpo calloso o <i>septum pellucidum</i> y/o hipodesarrollo de hipófisis) se le denomina DSO o síndrome de Morsier.
ETIOLOGÍA	La mayoría de los casos son esporádicos; hay asociación con teratógenos. En pocos casos se encuentra asociación con variantes patogénicas en: <i>HESX1</i> (#182230), <i>SOX3</i> , <i>SOX2</i> , <i>OTX2</i> , <i>SHH</i> , <i>HESX1</i> y <i>ARID1A</i> .
INCIDENCIA	1:10,000 RNV
MOTIVO DE CONSULTA	Baja visión, nistagmo
Manifestaciones oculares	
AV	Baja visión; $\leq 20/200$
PPM	Nistagmo
PIO	Normal
PÁRPADOS Y ANEXOS	Normales
CONJUNTIVA, CÓRNEA, CA	Normales
PUPILA	Reflejo lento; defecto pupilar aferente en casos unilaterales
CRISTALINO	Transparente
RETINA	Aplicada
MÁCULA	Brillo normal
PAPILA	NO pequeño, signo del doble anillo, hipoplasia sectorial, hay casos asimétricos y unilaterales
Manifestaciones extraoculares	
	Si se trata de DSO hay alteraciones endocrinológicas: deficiencias de hormona de crecimiento, TSH, ACTH, antidiurética, elevación de prolactina, o bien panhipopituitarismo. El defecto más común es la deficiencia de hormona de crecimiento, en segundo lugar, ocurre hipotiroidismo. Defectos del SNC Déficit intelectual, retraso del desarrollo, talla baja, pubertad precoz o retraso del desarrollo puberal.
Estudios diagnósticos	
ABORDAJE	Historia gestacional, antecedentes perinatales, exposición a teratógenos como: alcoholismo, drogas, DM mal controlada. Otros factores de riesgo son: madre muy joven y prematuridad. Los casos que se han asociado a mutaciones génicas han sido en madres no jóvenes y multigestas. En recién nacidos se ha reportado ictericia prolongada (dato de hipotiroidismo), hipoglucemia (por insuficiencia adrenal) y muerte súbita. Vigilar crecimiento y desarrollo; solicitar estudios hormonales dependiendo de la sospecha clínica.

PVE	Falta de respuesta o disminuida
RM CEREBRAL	Defectos del SNC en la línea media: ausencia del <i>septum pellucidum</i> , agenesia del cuerpo calloso, entre otros
Manejo integral	
	Rehabilitación visual Valoración por endocrinólogo y estudios de laboratorio si hay datos clínicos Asesoramiento genético
Diagnósticos diferenciales	
	Mediante RM diferenciar si es hipoplasia de NO aislada o DSO
SÍNDROME DE KALLMAN	Hipogonadismo hipogonadotrófico con anosmia
AMAUROSIS CONGÉNITA DE LEBER	Se manifiesta en los primeros meses de vida con baja visión, signo óculo-digital, cambios variables en retina. La mayoría de los casos con herencia AR (ver capítulo)
OTRAS PATOLOGÍAS	Descartar patologías con involucro sistémico en las que se ha descrito hipoplasia del NO: síndromes de Aicardi, Cornelia de Lange, alcohol-fetal, Goltz, Noonan, Trisomía 18, o Walker-Warburg, entre otros

HOMOCISTINURIA CLÁSICA

DEFINICIÓN	Defecto en el metabolismo del aminoácido metionina con elevación de la homocisteína
ETIOLOGÍA	Variantes homocigotas en el gen CBS (OMIM #236200): homocistinuria clásica (>90%) La homocisteína se elimina mediante dos vías: transulfuración (cisteína) y remetilación (metionina) Vía transulfuración: la homocisteína se transforma en cistationina mediante la enzima CBS, con el cofactor piridoxal-fosfato Vía de metilación (<5%): mediante las enzimas metionina sintetasa, tetrahidrofolato reductasa y metionina sintasa reductasa
INCIDENCIA	1:200-300,000 (forma clásica)
MOTIVO DE CONSULTA	Luxación del cristalino en etapa escolar-puberal; sospecha de SM En todo paciente con cristalino subluxado sin antecedente claro de trauma debe descartarse la posibilidad de homocistinuria

Manifestaciones oculares

AV	Disminuida (variable 20/30-20/200)
PPM	Nistagmo, estrabismo, más frecuentemente exotropía
PIO	Puede elevarse por subluxación anterior del cristalino y bloqueo pupilar
PÁRPADOS Y ANEXOS	Sin alteraciones
CONJUNTIVA, CÓRNEA	Ojo rojo y opacidad corneal si el paciente debuta con luxación del cristalino a CA
IRIS	Iridodonesis: temblor del iris por inestabilidad de la zónula
CRISTALINO	Catarata, subluxación del cristalino infero-nasal. También puede ocurrir luxación a la CA Microesferofaquia
RETINA, MÁCULA, PÁPILO	Atrofia central macular, lesión en "tiro al blanco" Cambios pigmentarios y quísticos en retina periférica DR Atrofia del NO
OTRAS	Puede no observarse remanentes de la zónula La microesferofaquia ocasiona miopía alta

Manifestaciones extraoculares

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA	Se debe a toxicidad sobre el endotelio de los vasos sanguíneos, hay mayor adherencia plaquetaria y aumento de la proliferación de las células del músculo liso, que lleva a trombosis
DEFECTOS DE LA SÍNTESIS DE COLÁGENO Y ELASTINA	Osteoporosis, hábito marfanoide
DEFORMIDADES ESQUELÉTICAS	<i>Genu valgum</i> , escoliosis, <i>pectus excavatum</i> o <i>carinatum</i> , pies cavos, vértebras bicóncavas, espículas metafisarias principalmente a nivel de las partes distales del cúbito y radio

DISCAPACIDAD INTELLECTUAL Y ALTERACIONES PSIQUIÁTRICAS	<p>En 50% se deben al defecto en la síntesis de cistationina (aminoácido muy importante en la composición cerebral). Además, hay inhibición competitiva del transporte de aminoácidos al cerebro y formación de neurotransmisores por la elevada concentración de metionina y homocisteína</p> <p>El tromboembolismo cerebral ocasiona accidentes vasculares. La alteración psiquiátrica se refiere a la personalidad esquizoide</p> <p>En 20% hay alteraciones electroencefalográficas con actividad muy lenta de las ondas y crisis epilépticas. Pueden presentar signos neurológicos focales, como consecuencia de accidentes cerebrovasculares</p>
DERMATOLÓGICAS	Hipopigmentación de la piel, el cabello es escaso y seco
Estudios diagnósticos	
TAMIZ METABÓLICO AMPLIADO	Detecta elevación de metionina. Posteriormente debe confirmarse con determinación sérica de homocisteína
MEDICIÓN ENZIMÁTICA EN FIBROBLASTOS	El análisis enzimático se realiza en los casos en los que no se puede detectar la variante patogénica del gen <i>CBS</i>
ANÁLISIS MOLECULAR DEL GEN	Secuenciación del gen <i>CBS</i> o bien, panel de genes asociados a subluxación de cristalino
OCT	Depresión macular
ERG	Disminución de la respuesta escotópica, disminución de la amplitud fotópica de forma variable
Manejo integral	
	<p>Dieta: baja en metionina y suplementada con cisteína, así como pobre en proteínas totales</p> <p>Suplementación de piridoxina y folatos: 50% de pacientes con deficiencia de CBS responden al tratamiento con vitamina B6, 50 a 1,000 mg/día</p> <p>Betaína: actúa como cofactor en la remetilación de la homocisteína a metionina, su uso reduce la sintomatología</p> <p>Seguimiento oftalmológico con revisiones periódicas dadas las complicaciones que pueden presentarse</p>
Pronóstico	
	Sin tratamiento, el 25% fallece por complicaciones cardiovasculares antes de los 30 años 50% responde de forma satisfactoria al tratamiento
Diagnósticos diferenciales	
HOMOCISTEÍNA ELEVADA EN SUERO	Por deficiencia de metilentetrahidrofolato reductasa (<i>MTHFR</i>) y los defectos del metabolismo de la cobalamina como defectos de remetilación de la homocisteína, defecto de la síntesis de adenosilcobalamina, deficiencias de transcobalamina II y las alteraciones de los receptores ileales de vitamina B12 (enfermedad de Imlerslund-Grasbeck)
SM	La subluxación del cristalino es más frecuente que sea superior temporal o nasal, no hay déficit intelectual, las alteraciones esqueléticas son semejantes. La herencia es AD (ver capítulo)
SUBLUXACIÓN DE CRISTALINO AISLADA	Subluxación del cristalino no asociada con alteraciones sistémicas puede ser AR (<i>ADAMTSL4</i>) o AD (<i>FBN1</i>), la subluxación es habitualmente superior temporal o nasal

SÍNDROME DE KEARNS-SAYRE

DEFINICIÓN	Enfermedad mitocondrial caracterizada por ptosis palpebral y OECP, retinopatía pigmentaria, bloqueo auriculoventricular, inicio antes de los 20 años
ETIOLOGÍA	Deleción en ADN mitocondrial Se conocen más de 150 mutaciones. La más común es del 4977pb También se describen duplicaciones
INCIDENCIA	1-3:100,000
MOTIVO DE CONSULTA	Ptosis palpebral, más raro diplopía y disminución de AV. Algunos inician con debilidad, ataxia o hipoacusia

Manifestaciones oculares

AV	Por lo general, buena AV; en algunos casos disminución progresiva
PPM	Ortoposición
PIO	Normal
PÁRPADOS Y ANEXOS	Ptosis bilateral progresiva, puede ser asimétrica, aumenta con la fatiga
CÓRNEA, IRIS, CRISTALINO	Sin alteraciones
RETINA	Cambios del EPR por atrofia, retinopatía pigmentaria, "fondo en sal y pimienta", en algunos casos perimacular, en otros en retina periférica
MÁCULA	Generalmente sin cambios
PAPILA	Palidez del disco óptico, atrofia peripapilar
OTRAS	Limitación en la movilidad ocular en todas las direcciones: oftalmoplejía externa progresiva

Manifestaciones extraoculares

	Intolerancia al ejercicio
NEUROLÓGICAS	Debilidad, ataxia, disfagia, deterioro cognitivo, hipoacusia, disartria, epilepsia
CARDIOVASCULARES	Síncope, cardiomiopatía dilatada, muerte súbita, paro cardíaco previo, bloqueo auriculoventricular (1°, 2° o 3° grado), retraso en la conducción ventricular, desviación del eje, síndromes de preexcitación
METABÓLICAS	DM, hipoparatiroidismo, hipotiroidismo, insuficiencia adrenal, aumento de lactato, piruvato, CPK séricas

Estudios diagnósticos

DIAGNÓSTICO CLÍNICO	Cumplir los siguientes criterios: 1. Oftalmoplejía externa y ptosis 2. Inicio antes de los 20 años 3. Retinopatía pigmentaria 4. Al menos uno de los siguientes: a) Bloqueo cardíaco (Holter 24 hrs) b) Ataxia cerebelar c) Aumento de proteínas en LCE (>100 mg/dl)
----------------------------	---

BIOPSIA MUSCULAR	"Fibras rojas rasgadas" con tinción de tricrómico "Fibras hiperactivas" con tinción de succinato deshidrogenasa
ANÁLISIS MOLECULAR	La mayoría presenta grandes deleciones (1.3-10 kb) en ADN mitocondrial
Manejo integral	
	No existe tratamiento específico, sólo de soporte Antioxidantes, ácido fólico, Coenzima Q10 Corrección quirúrgica de la ptosis Implante de marcapasos Terapia física y ocupacional Optimización del régimen de nutrición y ejercicio ECG y ECO anual, dependiendo del caso, y manejo multidisciplinario Evitar medicamentos potencialmente tóxicos para las mitocondrias, como: cloranfenicol, aminoglucósidos, ácido valproico, entre otros
Diagnósticos diferenciales	
OECP	El inicio es, usualmente, tardío, hacia la 4ª década de la vida, puede presentarse como patología aislada o asociada con alteraciones sistémicas. La etiología es mitocondrial y hay formas mendelianas (ver capítulo)
SÍNDROME DE MILLER-FISHER	Variante del síndrome de Guillain-Barré, hay ataxia, arreflexia y oftalmoplejía con diplopía
MIASTENIA GRAVIS	La ptosis palpebral tiene cambios durante el día, hay afectación de otros músculos, no hay cambios en retina, cardiacos o neurológicos. Hay pruebas específicas para el diagnóstico
FCMEO	La limitación de la movilidad ocular se presenta desde el nacimiento. Hay heterogeneidad genética con formas AD y AR (ver capítulo)

MACULOPATÍAS EN PATRÓN

DEFINICIÓN	<p>Grupo heterogéneo de anomalías del EPR, principalmente afectando la mácula, con depósitos de lipofuscina que adquieren diferentes patrones de puntos y líneas. Hay formas hereditarias y adquiridas</p> <p>Se incluyen: distrofia del EPR en patrón de mariposa, distrofia foveomacular viteliforme de inicio en el adulto, fondo pulverulento, distrofia en patrón multifocal (semejante a fondo <i>flavimaculatus</i>) y distrofia reticular. Un patrón puede transformarse en otro y cada ojo puede tener diferentes patrones</p> <p>Por lo general tienen buen pronóstico visual; sin embargo, en ciertos casos hay pérdida de visión central progresiva</p>
ETIOLOGÍA	<p>Herencia AD por variantes en el gen <i>RDS/PRPH2</i> (#169150)</p> <p>Otros genes: <i>CTNNA1</i> (#608970); <i>IMPG1</i> (#616151) y <i>IMPG2</i> (#616152) con herencia AD</p>
INCIDENCIA	Entidad rara
MOTIVO DE CONSULTA	Disminución sutil de la visión central, con inicio entre la 4ª y la 5ª década de la vida; fotofobia, metamorfopsias; alteración en percepción de colores; puede ser un hallazgo en la exploración de fondo ojo

Manifestaciones oculares

AV	<p>Visión normal o ligeramente disminuida</p> <p>Lentamente progresiva</p>
PPM	Ortoposición
SEGMENTO ANTERIOR	Sin alteraciones
RETINA, MÁCULA	<p>Patrón en "alas de mariposa": distribución del pigmento con patrón de alas de mariposa</p> <p>Patrón viteliforme: lesiones subretinianas redondas, amarillentas, ricas en lipofuscina, distribuidas simétricamente</p> <p>Patrón multifocal: hay un moteado blanco-amarillento irregular, más lesiones atróficas en polo posterior</p> <p>Patrón reticular: aspecto de red que se extiende del área macular a retina periférica</p>
PAPILA	Sin alteraciones

Manifestaciones extraoculares

En distrofia miotónica se han descrito cambios maculares pigmentarios: 26.6% en patrón de mariposa; 24.5% en patrón reticular y 43.9% con cambios pigmentarios atróficos periféricos de forma poligonal

En 10-70% de pacientes con pseudoxantoma elástico se describe distrofia macular en patrón. Es una enfermedad del tejido conectivo con acumulación de fibras elásticas mineralizadas y fragmentadas en piel, pared vascular y membrana de Bruch (estrías angioides)

Estudios diagnósticos

AF	<p>En la variedad de "alas de mariposa" la AF puede encontrarse aumentada o disminuida</p> <p>En la variedad viteliforme y multifocal las lesiones son hiperautofluorescentes</p>
OCT	<p>En la variedad de "alas de mariposa" hay hiperreflectividad entre el EPR y la zona interdigital</p> <p>En la variedad multifocal, el moteado aparece como zonas altamente reflectivas y engrosamiento del EPR</p>

ERG	En la variedad multifocal con fondo <i>flavimaculatus</i> se demuestra afectación de fotorreceptores
PVC	En algunos pacientes hay defectos en tritan y protan
ANÁLISIS MOLECULAR	Secuenciación de genes relacionados con enfermedades hereditarias de la retina o exoma completo
Manejo integral	
	No hay un tratamiento específico Se recomienda evitar exposición a luz solar y suplementos de vitamina A
Diagnósticos diferenciales	
DEGENERACIÓN MACULAR RELACIONADA CON LA EDAD	Entidad difícil de diferenciar, tomar en cuenta edad de inicio, antecedente familiar y la presencia de drusas
ENFERMEDAD DE STARGARDT	La edad de inicio usualmente es temprana, además se observa el silencio coroideo (ver capítulo)
SÍNDROME DE MIDD	MIDD es: <i>maternal inherited diabetes and deafness</i> . Se describe distrofia en patrón en adultos, se observan cambios pigmentarios maculares y zonas de atrofia perifoveal. Se debe a mutaciones en ADN mitocondrial
ENFERMEDADES PAQUICOROIDEAS Y RESOLUCIÓN DE CORIORETINOPATÍA SEROSA CENTRAL	Se observan cambios semejantes a distrofia en patrón, los factores de riesgo en estas entidades son uso de corticoesteroides, elevación plasmática de cortisol y embarazo. Son características distintivas la presencia de vasos coroideos dilatados y aumento de grosor coroideo focal o difuso
DISTROFIA EN PATRÓN SECUNDARIA A USO DE MEDICAMENTOS	Deferoxamine, utilizada en ciertas condiciones hematológicas y pentosán perisulfato de sodio, utilizado en cistitis intersticial

SÍNDROME DE MARFAN

DEFINICIÓN	Enfermedad multisistémica por alteración del tejido conectivo con manifestaciones esqueléticas, cardíacas y oftalmológicas
ETIOLOGÍA	Gen de la fibrilina, <i>FBN1</i> (#154700) en 15q21.1. Herencia AD
INCIDENCIA	1:10,000
MOTIVO DE CONSULTA	Mala AV, con inicio aproximadamente a los 5 años por subluxación del cristalino (superotemporal y superonasal más frecuente) Hay formas neonatales severas

Manifestaciones oculares

AV	Disminuida de forma variable
PPM	Puede haber desviaciones, más común exotropía que endotropía
PIO	Normal; elevada si se presenta glaucoma secundario como complicación
CÓRNEA	Córnea plana
CA	Profunda
IRIS	Iris liso, iridodonesis; pupila difícil de dilatar por hipoplasia del músculo ciliar
CRISTALINO	Subluxación del cristalino en cualquier dirección; más frecuente superior temporal o nasal. Rara vez luxación a CA o cavidad vítrea. Facodonesis; en ocasiones microsferofaquia y muesca en el cristalino por la debilidad de la zónula; se confunde con un coloboma de cristalino. Catarata temprana, esclerosis nuclear
RETINA	Sin alteraciones, DR como complicación
MÁCULA	Sin alteraciones
PAPILA	Sin alteraciones
OTRAS	Miopía alta (más de 3D), aumento del eje AP

Manifestaciones extraoculares

	Para el diagnóstico definitivo de SM es necesario apearse a los criterios clínicos establecidos, por lo que se requiere de valoración familiar y sistémica (incluye realizar ECO)
CRITERIOS DE GHENT REVISADOS PARA DIAGNÓSTICO DE SM	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aneurisma o dilatación aorta ($Z \geq 2$) + EL = SM 2. Aneurisma o dilatación aorta ($Z \geq 2$) y mutación <i>FBN1</i> = SM 3. Aneurisma o dilatación aórtica ($Z \geq 2$) y puntaje sistémico ≥ 7 puntos = SM 4. EL + mutación <i>FBN1</i> = SM 5. EL + antecedente familiar de SM + puntaje sistémico ≥ 7 puntos = SM 6. Antecedente familiar de SM + puntaje sistémico ≥ 7 puntos = SM 7. Aneurisma o dilatación aorta + antecedente familiar de SM = SM

PUNTAJE DE LAS MANIFESTACIONES SISTÉMICAS	<p>Signo de la muñeca y el pulgar= 3 Sólo signo de la muñeca o del pulgar= 1 <i>Pectus carinatum</i>= 2 <i>Pectus excavatum</i> o asimetría pectoral= 1 Talo valgo= 2 Pie plano= 1 Neumotórax= 2 Ectasia dural= 2 Protrusión acetabular= 2 Proporción SS/SI reducido; índice brazada/estatura aumentado= 1 Escoliosis o xifosis toracolumbar= 1 Extensión reducida del codo <170°= 1 Hallazgos faciales (3/5)= 1 (dolicocefalia, enoftalmos, fisuras palpebrales hacia abajo, hipoplasia malar, retrognatia) Estrías cutáneas= 1 Miopía >3 dioptrías= 1 Prolapso mitral (todos los tipos)= 1 Puntaje ≥7 indica involucro sistémico; SS/SI= índice segmento superior/segmento inferior</p>
EN MENORES DE 20 AÑOS CONSIDERAR	<p>1) El "trastorno inespecífico del tejido conectivo" para los casos con insuficientes hallazgos sistémicos (puntaje sistémico <7) y/o dimensiones limítrofes de la raíz aórtica (Z <3), sin mutación de <i>FBN1</i> 2) "SM potencial" se aplicaría en los casos esporádicos o familiares con mutación identificada en <i>FBN1</i>, pero dimensiones que no alcanzan un Z score de 3</p>
EN ADULTOS	<p>Se definen además tres categorías alternativas: 1) Síndrome de <i>ectopia lentis</i> 2) Síndrome de prolapso de válvula mitral 3) Fenotipo MASS: prolapso de válvula mitral, alteración leve de la aorta, alteraciones esqueléticas y de la piel</p>
SUPERPOSICIÓN DE FENOTIPOS	<p>Algunos pacientes son difíciles de clasificar debido a la superposición de fenotipos con distintas entidades</p>
Estudios diagnósticos	
	<p>ECO y Rx de columna en caso de escoliosis</p>
ANÁLISIS MOLECULAR	<p>Secuenciación del gen <i>FBN1</i></p>
Manejo integral	
	<p>Asesoramiento genético, valoración familiar, manejo multidisciplinario Seguimiento y vigilancia oftalmológica, corrección visual con lente de contacto, o bien tratamiento quirúrgico ECO anual o bianual Actualmente, las alteraciones cardiovasculares se tratan médicamente desde temprana edad Evitar deportes de alto impacto y juegos mecánicos con desaceleración brusca</p>
Diagnósticos diferenciales	
HOMOCISTINURIA CLÁSICA	<p>La EL es generalmente inferior, hay miopía elevada, retraso en el desarrollo o discapacidad intelectual, anomalías esqueléticas (hábito marfanoide, osteoporosis), tromboembolismos. La herencia es AR (ver capítulo)</p>

SUBLUXACIÓN DEL CRISTALINO AISLADA	Subluxación del cristalino no asociada con alteraciones sistémicas. Etiología AR (<i>ADAMTSL4</i> #225100), AD (<i>FBN1</i> #129600). Generalmente, la luxación es temporal superior, no se cumplen criterios para SM ni otras entidades
ECTOPIA LENTIS ET PUPILLAE	La pupila no es central, es miótica y difícil de dilatar, la EL es congénita y progresiva, la dirección es opuesta al desplazamiento de la pupila, hay persistencia de membrana pupilar y algunos datos sutiles de DSA como iris liso. Puede haber glaucoma y DR. Es AR, gen <i>ADAMTSL4</i> #225200
SÍNDROME DE WEILL-MARCHESANI	Hay subluxación del cristalino, microesferofaquia, miopía secundaria a la forma del cristalino, glaucoma por bloqueo pupilar. Hay talla baja, braquidactilia y rigidez articular Cardíacas: persistencia de conducto arterioso, estenosis de la pulmonar. Herencia AD o AR (ver capítulo)
SÍNDROME DE SHPRINTZEN-GOLDBERG	Hay hábito marfanoide, craneosinostosis, proptosis, hipertelorismo, estrabismo, miopía, hiperrelaxitud cutánea, déficit mental, alteraciones esqueléticas, camptodactilia, prolapso mitral y dilatación aórtica. Es AD, gen <i>SKI</i> (#182212)
SÍNDROME DE LOEYS-DIETZ	Hay tortuosidad arterial, aneurismas, hipertelorismo, úvula bífida o PH, no hay EL. La historia natural es más agresiva con disección de la aorta más temprana en relación con SM. Es AD, genes <i>TGFBR1</i> (#609192) y <i>TGFBR2</i> (#610168) Existen otros genes asociados con aneurisma aórtico
SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS TIPO VASCULAR	Fragilidad vascular y de tejidos, piel delgada, hematomas, cicatrización anormal, ruptura uterina o intestinal, disección o ruptura de vasos de mediano calibre. Es AD gen <i>COL3A1</i> (#130050)
SÍNDROME DE STICKLER	Hay hábito marfanoide, aracnodactilia, degeneración vítrea, DR, miopía alta, rara vez subluxación de cristalino. Es AD (ver capítulo)
ARACNODACTILIA CONGÉNITA CONTRACTURAL O SÍNDROME DE BEALS	Hay hábito marfanoide, aracnodactilia, pabellones auriculares dismórficos, camptodactilia, cifoescoliosis, no hay subluxación de cristalino. Es AD, gen <i>FBN2</i> (#121050)
SÍNDROME DE TRABOULSI	Hábito marfanoide, <i>ectopia lentis</i> , alteraciones del segmento anterior, ampollas de filtración espontáneas, quistes conjuntivales no traumáticos. Es AR, gen <i>ASPH</i> (#601552)
DEFICIENCIA DE SULFITO OXIDASA AISLADA	El espectro incluye casos con inicio temprano, desde los primeras horas o días de vida (manifestación grave) hasta casos con inicio tardío entre 6 y 8 meses, de presentación leve. En ambos casos se presenta subluxación del cristalino. Es AR, gen <i>SUOX</i> (#272300)

MEGALOCÓRNEA (MEGALOFTALMOS ANTERIOR)

DEFINICIÓN	Aumento del diámetro de la córnea mayor a 12 mm en pacientes mayores de 2 años
ETIOLOGÍA	Herencia recesiva XL en la mayoría de los casos (>90%): gen <i>CHRD1</i> (#309300), locus: Xq21.3-22. Gen que se expresa en córnea y vítreo, se cree que funciona como proteína que regula la migración de factores de transcripción y de proteínas en córnea, vítreo y retina. Reportes aislados de casos AD
INCIDENCIA	Entidad rara. No se conoce frecuencia
MOTIVO DE CONSULTA	Sospecha de glaucoma congénito. Inicialmente es asintomática
Manifestaciones oculares	
AV	Normal o disminuida si se asocia con defecto refractivo
PPM	Ortoposición
PIO	Normal o elevada en la adolescencia en algunos casos. Probable asociación con glaucoma
PÁRPADOS Y ANEXOS	Sin alteraciones
CONJUNTIVA	Normal
CÓRNEA	Diámetro corneal mayor a 12 mm Disminución discreta del espesor Distrofia del estroma en mosaico, después de 30 años
CA	Profunda: 4.30-6.50 (3.34 +/- 0.01)
IRIS	Liso, atrofia, transiluminación, iridodonesis
CRISTALINO	Catarata juvenil o del desarrollo, catarata presenil
RETINA	Sin alteraciones
MÁCULA	Sin alteraciones
PAPILA	Normal
OTRAS	Puede asociarse con miopía, con aumento del eje AP y astigmatismo
Manifestaciones extraoculares	
	No se conoce asociación con alteraciones sistémicas
Estudios diagnósticos	
	El diagnóstico es clínico: medición del diámetro corneal. Si la relación entre la profundidad de CA y el eje axial es mayor o igual a 0.19 se establece el diagnóstico de megalocórnea o megaloftalmos anterior Descartar otras alteraciones oculares que orienten a diagnósticos diferenciales
Manejo integral	
	Corrección del defecto refractivo asociado Seguimiento por riesgo de catarata juvenil o distrofia corneal estromal Seguimiento con medición de PIO por riesgo de glaucoma

Diagnósticos diferenciales

GLAUCOMA CONGÉNITO PRIMARIO	Descartar estrías de Haab, buftalmos, medición de la PIO, papila excavada (ver capítulo)
SÍNDROME DE NEUHAUSER	Megalocórnea, déficit mental severo, convulsiones y dismorfias menores. Herencia AR o XL (probable asociación con gen <i>CHRD1</i>). No se ha identificado el gen asociado por estudios de exoma
DISGENESIAS DE SEGMENTO ANTERIOR	Descartar otras alteraciones oculares como embriotoxón posterior, corectopia y polioria
OTROS SÍNDROMES CON MEGALOCÓRNEA	Marshall-Smith, Sotos, Pearson (tubulopatía AR), Rubinstein Taybi, Frak-Ter-Haar (AR), Poiquilodermia

MICROFTALMOS-ANOFTALMOS-COLOBOMA (MAC)

DEFINICIÓN	<p>Microftalmos es la reducción del volumen del ojo en grado variable con alteraciones estructurales (microftalmos complejo)</p> <p>La longitud axial total es de <14 mm en RN o <21mm en adultos, o bien 2 desviaciones estándar por debajo del promedio en relación con la edad</p> <p>Anoftalmos es la ausencia aparente del globo ocular en una órbita y anexos normales</p> <p>Actualmente se consideran ambas malformaciones como parte de un espectro que incluye al defecto colobomatoso: MAC</p> <p>El coloboma sigue el trayecto de la fisura embrionaria en el sector inferonasal, puede afectar iris, retina, coroides y NO</p>
ETIOLOGÍA	<p>Hay heterogeneidad genética</p> <p>Puede ser secundario a teratógenos como infecciones por citomegalovirus o toxoplasmosis, exposición prenatal con alcohol, retinoides y talidomida</p> <p>Alteraciones cromosómicas en 10-15%</p> <p>Formas mendelianas AD, AR, XL</p> <p>Genes con mayor involucro, particularmente con fenotipos severos: <i>SOX2</i> (#206900), AD, gen causal en 10-15%, <i>OTX2</i> (#610125), AD, en 2-5%, <i>RAX</i> (#611038), AR, en 3%, <i>FOXE3</i>, en 2.5%</p> <p><i>PAX6</i>, en 2%, <i>VSX2</i> (<i>CHX10</i>, #142993), AR</p> <p>Hay >30 genes asociados</p> <p>Experiencia en APEC: 90% son esporádicos, hay casos familiares AD y AR poco frecuentes. La valoración familiar es importante, principalmente hay que descartar colobomas incompletos y microcórnea</p>
INCIDENCIA	1.4-3.5:10,000 RNV para microftalmos y 0.3-0.6:10,000 RNV para anoftalmos
MOTIVO DE CONSULTA	<p>Microftalmos: observación de globo ocular más pequeño</p> <p>Anoftalmos: ausencia de globo ocular, párpados ocluidos, disminución del volumen ocular</p>
Manifestaciones oculares	
AV	Por lo general disminuida y muy baja, hasta NPL
PPM	Estrabismo sensorial, nistagmo
PIO	Puede estar elevada
PÁRPADOS Y ANEXOS	Microbléfaron
CÓRNEA	Microcórnea, opacidad, anomalía de Peters
CA	Puede estar estrecha y malformada
ÁNGULO IRIDOCORNEAL	Falta de diferenciación del ángulo
IRIS	Corectopia, persistencia de membrana pupilar, aniridia, sinequias anteriores Coloboma inferonasal
CRISTALINO	Catarata
RETINA	PVPH, coloboma de retina, coroides, DR, retina displásica
PAPILA	Defectos del NO, coloboma
OTRAS	En casos raros si se asocia con defecto colobomatoso puede formarse un quiste: microftalmos con quiste

Manifestaciones extraoculares

Son variables y dependientes de la etiología y gen causal
 Se asocian alteraciones sistémicas en 32-93%
 Asociación con retraso global del neurodesarrollo en 20%
 Entidades sindrómicas asociadas en 20-45%

Estudios diagnósticos

ECOGRAFÍA	Además de establecer eje AP, ayuda a detectar defectos de polo posterior y asociación con quiste
RM CEREBRAL	Descartar alteraciones estructurales
CARIOTIPO O MICROARREGLOS	Detección de alteraciones cromosómicas
PERFIL TORCH	Determinación de IgG e IgM, dependiendo de la sospecha clínica
ANÁLISIS MOLECULAR	Se utiliza panel de genes involucrados o bien exoma completo. La detección del gen causal es de 30%

Manejo integral

Seguimiento para descartar alteraciones sistémicas
 Ayudas ópticas en baja visión
 Rehabilitación visual y cosmética
 Asesoramiento genético, generalmente como multifactorial, riesgo entre 8 y 13%
 Se considera que es mayor la probabilidad de etiología genética o rearreglo cromosómico si la alteración es bilateral, o bien si el defecto forma parte de MAC por falta de cierre de la fisura embrionaria
 El riesgo de transmisión para el paciente puede ser alto, pues se considera que puede haber ocurrido una mutación de *novo*

Diagnósticos diferenciales

ESPECTRO FACIO-ÓCULO-AURÍCULO-VERTEBRAL (SÍNDROME DE GOLDENHAR)	Hay microsomía hemifacial por hipoplasia mandibular (20-65%), microtia aislada o apéndices preauriculares como manifestación única Alteraciones esqueléticas como hemivértebras, rara vez alteraciones costales. Cardiopatía congénita (14-47%), malformaciones renales Defectos oculares: dermoide y lipodermoide epibulbar (50-65%), coloboma de párpado superior, microftalmos, estrabismo, síndrome de Duane La etiología es multifactorial en la mayoría de los casos (ver capítulo)
MICROFTALMIA DE LENZ	Microftalmos y/o anoftalmos, unilateral o bilateral. Microcórnea, catarata, estrabismo, nistagmo y ptosis Retraso global del neurodesarrollo, alteraciones esqueléticas y genitourinarias (hipospadias, criptorquidia, alteraciones renales 77%) Pabellones auriculares displásicos, incisivos anormales (48%) En algunos casos las madres heterocigotas presentan alteraciones como talla baja, sindactilia y abortos Entidad genética que tiene herencia XL recesiva por variantes en gen <i>NAA10</i> (#309800)
SÍNDROME CHARGE	Coloboma-microftalmos-anoftalmos, cardiopatía, retraso en el crecimiento, atresia de coanas, alteraciones auriculares (atresia de canales semicirculares), alteraciones genitourinarias y déficit intelectual. Es AD, gen <i>CHD7</i> (#214800)

OTX. OTROS FENOTIPOS OCULARES Y ALTERACIONES SISTÉMICAS	<p>Las mutaciones en <i>OTX2</i> se asocian con otros fenotipos oculares como: ACL, hipoplasia de NO, alteraciones del segmento anterior, distrofia macular en patrón</p> <p>Asociación con alteraciones de hipófisis en 19-30%: hipoplasia, ectopia, deficiencia de hormona de crecimiento y deficiencia combinada de otras hormonas</p> <p>Otras: retraso global del neurodesarrollo, TDAH, espectro autista, retraso en el crecimiento, microcefalia</p>
SÍNDROME DE HALLERMANN-STREIFF	<p>Microcórnea o microftalmos, glaucoma, desproporción cráneo-cara, nariz fina con hipoplasia de narinas, micrognatia, hipotricosis. La mayoría de los casos son esporádicos</p>
DISPLASIA ÓCULO-DENTO-DIGITAL	<p>Microftalmos, microcórnea, fisuras palpebrales cortas, epicanto, cabello fino, seco, disperso; nariz delgada, alas de nariz hipoplásicas y narinas pequeñas. Hipoplasia de esmalte</p> <p>Clinodactilia y/o sindactilia en manos y pies (4° y 5° dedos, o 3° y 4° orfejos)</p> <p>Entidad con herencia AD por variantes en <i>GJA1</i> (#164200). Hay expresividad variable</p>
SÍNDROME DE GOLTZ O HIPOPLASIA DÉRMICA FOCAL	<p>Síndrome raro caracterizado por alteraciones en la piel y defectos que afectan ojos, dientes, esqueleto, tracto urinario, gastrointestinal, cardiovascular y SNC</p> <p>Espectro MAC, estrabismo, ocasionalmente subluxación de cristalino, atrofia óptica, nistagmo y obstrucción de vías lagrimales</p> <p>Talla baja tanto pre- como postnatal. Hiper- o hipopigmentación irregular, telangiectasias y lesiones dérmicas circundando boca, ano, ojos, oídos, dedos y zona inguinal</p> <p>Defectos de reducción de extremidades</p> <p>Es XL dominante por variantes en gen <i>PORCN</i> (#305600)</p>
FISURAS FACIALES	<p>Defectos de unión de tejidos blandos y óseos asociados con malformaciones de globo ocular, nariz, labio y paladar. La falta de cierre no siempre es evidente, puede existir defecto en piel; pueden ser uni- o bilaterales</p> <p>Se observa microftalmos-anoftalmos, coloboma palpebral, hipertelorismo, dermoides, LPH, macrostoma, nariz bífida, colobomas en alas nasales</p> <p>La clasificación por Tessier describe las alteraciones siguiendo líneas en la cara</p> <p>Se incluye el síndrome Manitoba óculo-trico-anal (MOTA #248450) y síndrome de BNAR (#608980). Ambos son AR por variantes en gen <i>FREMT1</i> (*608944)</p> <p>Las fisuras faciales también se asocian con bandas amnióticas</p> <p>Antes de establecer el diagnóstico de fisuras faciales considerar otras entidades sindrómicas</p>
SÍNDROME DE AEG ANOFTALMOS-ESÓFAGO-GENITAL	<p>Espectro microftalmos-anoftalmos, fistula tráqueo-esofágica o atresia esofágica, criptorquidia, micropene, hipospadias, hipoplasia renal, riñón en herradura, fusión de costillas, hemivertebra, hipopituitarismo, hipogonadismo hipogonadotrópico. Se debe a mutaciones en <i>SOX2</i> o bien puede haber microarreglos involucrando este gen, con fenotipo incluyendo retraso global del neurodesarrollo</p>
SÍNDROME MIDAS MICROFTALMIA-APLASIA DÉRMICA-ESCLEROCÓRNEA	<p>Microftalmos-anoftalmos, esclerocórnea, opacidad corneal, leucomas, aniridia, catarata, retraso global del neurodesarrollo, cardiopatía, defectos lineares en piel con atrofia</p> <p>Mutaciones en gen <i>HCCS</i> o bien puede haber una microdelección en Xp22.2, que involucre a este gen</p>
SÍNDROME DE FRYNS	<p>Microftalmos-anoftalmos, fisura facial, LPH, defecto de cierre de tubo neural. Posible herencia AR. Gen no identificado</p>
TRISOMÍA 13	<p>Es una cromosomopatía</p> <p>Se observa microftalmos 50%, anoftalmos, coloboma, hipotelorismo, hipoplasia de vítreo, catarata, opacidad corneal, glaucoma</p> <p>Además, holoprosencefalia 60-70%, crisis epilépticas, apnea central, meningomielocele, retraso del neurodesarrollo, malformaciones cardiacas (80%), LPH, alteraciones renales</p>

SECUENCIA DE MOEBIUS

DEFINICIÓN	Parálisis del VI y VII pares craneales congénita ocasionando facies inexpresiva, "en máscara". Puede estar asociado con anomalías orofaciales, en extremidades y en tórax. Puede haber también afectación del nervio hipogloso (25%)
ETIOLOGÍA	Esporádico en su mayoría, exposición a misoprostol <i>in-utero</i> como factor de riesgo, secundario a daño hipóxico-isquémico <i>in-utero</i> (disrupción), genético en el 2% de los casos
INCIDENCIA	1:250,000
MOTIVO DE CONSULTA	Pobre succión, falta de expresión facial, lagofthalmos, inhabilidad para cerrar la boca, dificultades en el habla, parálisis de la mirada

Manifestaciones oculares

AV	Normal
PPM	Ortoposición o endotropía Limitación a la aducción y abducción, puede o no haber afectación de movimientos verticales Parálisis del VI par en el 75% de los casos, usualmente bilateral y completa Parálisis del VII par bilateral, completa o incompleta, de la parte superior o inferior de la cara
PIO	Normal
PÁRPADOS Y ANEXOS	Lagofthalmos
CONJUNTIVA	La conjuntivitis crónica recurrente es frecuente debido al cierre inadecuado de los párpados
CÓRNEA	Erosiones corneales
CA, IRIS, CRISTALINO	Sin alteraciones
RETINA, MÁCULA, PÁPILA	Sin alteraciones

Manifestaciones extraoculares

Pie equino varo (30%), malformaciones de extremidades y de tórax como: defectos terminales transversos, sindactilia, braquidactilia, anomalía de Poland (ausencia del pectoral mayor y braquisindactilia ipsilateral, 15%)
Retraso global del neurodesarrollo y discapacidad intelectual en el 15% de los casos
Manifestaciones autistas en el 30-40% de los casos

Estudios diagnósticos

El diagnóstico es clínico

Manejo integral

Puede mejorar con rehabilitación
La cirugía no es curativa y se prefiere en casos con endotropía significativa. Lubricantes oculares
Microcirugía con el objeto de reinervar las áreas afectadas utilizando otros nervios

Diagnósticos diferenciales

MOEBIUS-like

Otras entidades con parálisis facial congénita asociadas con defectos de lengua y de extremidades

ANOMALÍA DE MORNING GLORY

DEFINICIÓN	Anomalía congénita del NO, el nombre se deriva de la semejanza con la flor llamada "gloria de la mañana" o <i>morning glory</i>
ETIOLOGÍA	La mayoría de los casos son esporádicos y unilaterales. Se ha asociado a PAX6 (#120430)
INCIDENCIA	2.6:100,000
MOTIVO DE CONSULTA	Estrabismo, leucocoria o mala visión
Manifestaciones oculares	
AV	Variable desde 20/200 hasta cuenta dedos Puede haber pérdida de la visión monocular transitoria debido a la contracción del músculo liso intraescleral dentro del NO
PPM	Estrabismo sensorial
PIO	Normal
PÁRPADOS Y ANEXOS	Normal
SEGMENTO ANTERIOR	Sin alteraciones
RETINA	Puede haber DR no regmatógeno entre la 1ª y 2ª década de la vida, generalmente confinado a la retina peripapilar o polo posterior (30%)
MÁCULA	Normal
PAPILA	Generalmente es unilateral, se presenta como una excavación cónica que incluye al NO, con un penacho de tejido glial central, fibrosis subretiniana peripapilar y vasos rectos emergentes en la periferia
Manifestaciones extraoculares	
	<p>Por lo general, no es parte de una entidad sindrómica; sin embargo, se puede asociar con fisuras craneofaciales, defectos de cierre de línea media como encefalocele basal y agenesia del cuerpo calloso</p> <p>Se asocia con el síndrome coloboma renal (#120330), con anomalías vasculares (intracraneales) como la enfermedad de moyamoya (alteraciones vasculares en SNC) y con el síndrome de PHACE (síndrome neurocutáneo con malformación de fosa posterior, hemangioma facial, alteraciones cardíacas y oculares)</p> <p>Se describe dentro de las alteraciones asociadas con aniridia (PAX6 #106210)</p>
Estudios diagnósticos	
TC O RM	Por la asociación con las malformaciones vasculares intracraneales se sugiere realizar angiografía por TC o RM
ANÁLISIS MOLECULAR	Exoma completo para identificación del gen causal
Manejo integral	
	<p>Corrección de refracción</p> <p>Seguimiento oftalmológico</p> <p>Valorar tratamiento quirúrgico en caso de DR no regmatógeno</p>

Diagnósticos diferenciales

Otras anomalías del NO, como coloboma y estafiloma

MUCOPOLISACARIDOSIS

DEFINICIÓN	Enfermedades por atesoramiento lisosómico debidas a la deficiencia de enzimas que degradan los GAG
ETIOLOGÍA	MPS tipo 1-S, Scheie, gen <i>IDUA</i> , #607016 MPS tipo 1-HS, Hurler-Scheie, gen <i>IDUA</i> , #607015 MPS tipo 1-H, Hurler, gen <i>IDUA</i> , #607014 MPS tipo II, Hunter, gen <i>IDS</i> , #309900 MPS tipo IIIA, Sanfilipo A, gen <i>SGSH</i> , #252900 MPS tipo IIIB, Sanfilipo B, gen <i>NAGLU</i> , #252920 MPS tipo IIIC, Sanfilipo C, gen <i>HGSNAT</i> , #252930 MPS tipo IIID, Sanfilipo D, gen <i>GNS</i> , #252940 MPS tipo IVA, Morquio A, gen <i>GALNS</i> , #253000 MPS tipo IVB, Morquio B, gen <i>GLB1</i> , #253010 MPS tipo VI, Marataux-Lamy, gen <i>ARSB</i> , #253200 MPS tipo VII, Sly, gen <i>GUSB</i> , #253220 MPS tipo IX, Natowicz, gen <i>HYAL1</i> , #601492
INCIDENCIA	Variable dependiendo del subtipo
MOTIVO DE CONSULTA	Opacidad corneal; glaucoma; mala AV
Manifestaciones oculares	
AV	Variable, disminuida en relación con errores refractivos. Puede haber ambliopía
PPM	Puede haber estrabismo (especialmente exotropía) Una endotropía puede ser consecuencia de hipertensión intracraneal Síndrome de Brown adquirido
PIO	Normal o elevada (o falsamente elevada). Mayor PIO a mayor opacidad corneal
PÁRPADOS Y ANEXOS	Normales
CONJUNTIVA	Normal
CÓRNEA	Apariencia de vidrio esmerilado de espesor completo y de limbo a limbo, aumento del grosor e histéresis anormal
CA	Formada
ÁNGULO IRIDOCORNEAL	Puede haber ángulo cerrado
IRIS	Se han reportado quistes iridociliares (MPS IS, VI)
CRISTALINO	Puede haber catarata, clínicamente insignificante. Se han reportado opacidades subcor-ticales (MPS IV) y periféricas (MPS III)
RETINA	Retinopatía pigmentaria progresiva: cambios del EPR, espículas óseas, vasos atenuados
MÁCULA	Se han reportado casos con membrana epirretiniana bilateral (MPS II)
PAPILA	Papiledema, atrofia, papila glaucomatosa
OTRAS	Errores refractivos: hipermetropía, astigmatismo, pseudoexoftalmos, exorbitismo

Manifestaciones extraoculares

Visceromegalias, disostosis múltiple y facies tosca, contracturas/rigidez articular, hernia umbilical/inguinal, hipoacusia neurosensorial, cardio y neumopatía variables, déficit mental, convulsiones

Estudios diagnósticos

TOPOGRAFÍA Y PAQUIMETRÍA	Aumento del grosor corneal. Medición objetiva del haz corneal con topografía
MICROSCOPIA CONFOCAL	Espacios intercelulares hiperreflécticos en todas las capas de la córnea, queratinocitos con morfología alterada (redondos y con regiones hiporreflectivas bien delimitadas), microdepósitos en queratinocitos y matriz estromal extracelular
CsVs	Confirmar la presencia de glaucoma. Difíciles de realizar y evaluar por déficit mental y/o baja visión
PVE	Valorar la función del NO si no es clínicamente valorable
ERG	Reducción de la respuesta escotópica. Eventualmente reducción de la onda B en condiciones fotópicas
UBM	Valorar características del segmento anterior: amplitud del ángulo, quistes iridociliares, entre otros
OTROS	Análisis molecular

Manejo integral

Trasplante de córnea
Lentes oftálmicos y/o fotocromáticos
Cirugía de estrabismo
Cirugía de glaucoma/hipotensores
Trasplante de células madre hematopoyéticas
Terapia de reemplazo enzimático
Terapia de reducción de sustratos

Diagnósticos diferenciales

DISTROFIA CORNEAL	Por lo general las distrofias corneales no se asocian con alteraciones sistémicas
DISTROFIA BASTÓN-CONO (RP)	Los cambios pigmentarios son semejantes a RP, tener presentes otras características oculares y sistémicas
GLAUCOMA CONGÉNITO	Hay opacidad y edema corneal, además megalocórnea y estrías de Haab, sin alteraciones sistémicas

NANOFTALMOS

DEFINICIÓN	Es un ojo pequeño sin una desorganización interna llamativa (del griego "nano", pequeño), usualmente es bilateral y simétrico. El eje axial mide de 14-20.5 mm Se considera dentro de un espectro junto con el microftalmos posterior. También se denomina microftalmos simple
ETIOLOGÍA	AR (más frecuente) y AD. Genes: <i>MFRP</i> (#609549) y <i>PRSS56</i> (#613517) con herencia AR; <i>TMEM98</i> (#615972) y <i>BEST1</i> (*607854) con herencia AD
INCIDENCIA	Alta prevalencia en Islas Faroe
MOTIVO DE CONSULTA	Mala AV cercana

Manifestaciones oculares

AV	Disminuida Hay hipermetropía axial muy alta: +8.00 a +25 D La corrección con lentes da una CV de moderada a buena: 20/40-20/80 Se puede encontrar ambliopía
PPM	Puede asociarse a nistagmo y estrabismo: endotropía no acomodativa
PIO	Puede encontrarse elevada por cierre del ángulo iridocorneal
PÁRPADOS Y ANEXOS	Puede asociarse a hendiduras palpebrales estrechas, enoftalmos, ptosis leve bilateral
CONJUNTIVA	Normal
CÓRNEA	Puede o no haber microcórnea (<11 mm)
CA	Estrecha con ángulo iridocorneal estrecho
IRIS	Convexo, lo que puede llevar a cerrar el ángulo con formación de sinequias y glaucoma de ángulo cerrado
CRISTALINO	Desproporcionadamente grande para el volumen intraocular
RETINA	Normal o depósitos amarillentos pequeños en periferia media o manifestaciones que orienten a distrofia pigmentaria retiniana. Existe riesgo elevado para efusión coroidea y DR no regmatógeno
MÁCULA	Normal o hipoplasia macular, pliegues maculares, zona avascular foveal rudimentaria, quistes foveales, EMQ o foveosquisis
PAPILA	Normal, puede presentar drusas

Manifestaciones extraoculares

	Usualmente no se asocia a hallazgos sistémicos
SÍNDROMES QUE INCLUYEN NANOFTALMOS	<p>a) Síndrome óculo-dento-digital (ver síndromes con microftalmos)</p> <p>b) Vítreo retinocoroidopatía (ADVIRC) y nanofthalmos: retinopatía pigmentaria (hiperpigmentación periférica, opacidades blancas en retina, atrofia coriorretiniana en periferia media y peripapilar, condensaciones vítreas), catarata prematura, glaucoma, nistagmo, microcórnea, estrabismo. Gen <i>BEST1/VMD2</i>. Se describen 3 fenotipos asociados: 1) Vítreo retinocoroidopatía AD (#193220) 2) Vítreo retinocoroidopatía, microcórnea, glaucoma y catarata AD (#193220); 3) Vítreo retinocoroidopatía y nanofthalmos AD</p>

- c) En amaurosis congénita de Leber hay pacientes con nanofthalmos y distrofia de retina, especialmente asociados a *CRB1*
- d) Síndrome de Tietz: hipopigmentación semejante al albinismo óculo-cutáneo e hipoacusia congénita, es AD. Gen *MITF* (#103500)
- e) Variantes alélicas del gen *MFRP* en homocigosis dan un síndrome con nanofthalmos (microftalmos posterior), RP, foveosquisis, hipoplasia foveal y drusas del NO (#611040)

Estudios diagnósticos

QUERATOMETRÍAS	Suelen estar elevadas, pero de forma regular
ECOGRAFÍA	Longitud axial de 14-20.5 mm
FAG	Defectos en ventana
OCT MACULAR	Engrosamiento difuso macular, foveosquisis, ausencia de depresión foveal, evidencia de quistes maculares
ERG	Normal a disfunción variable en respuestas fotópica y escotópica
ABORDAJE MOLECULAR	Secuenciación completa de los genes relacionados o bien, exoma completo

Manejo integral

Corrección refractiva
 Cirugía de estrabismo para permitir binocularidad y prevenir ambliopía. Iridotomías profilácticas
 Tratamiento de glaucoma de ángulo cerrado con medicamentos, cirugías convencionales, iridotomía láser, gonioplastia láser (aunque tienen pobre respuesta a tratamiento quirúrgico convencional y alto riesgo de complicaciones)
 Tratamiento de efusión uveal con descompresión de venas vorticosas, drenaje de líquido coroideo o subretiniano a cavidad vítrea o esclerectomía lamelar

Diagnósticos diferenciales

Algunos autores hacen diferenciación entre nanofthalmos y microftalmos posterior, considerando a microftalmos posterior como un ojo pequeño con segmento anterior de tamaño normal y solo reducción de segmento posterior, otros autores consideran que nanofthalmos y microftalmos posterior forman parte de un mismo espectro
 Microftalmos o microftalmos complejo es un ojo pequeño asociado con alteraciones estructurales tanto de segmento anterior como posterior (**ver capítulo**)

NEUROFIBROMASTOSIS TIPO 1

DEFINICIÓN	Variación de facomatosis caracterizada por la presencia de neurofibromas y manchas "café con leche", más otras manifestaciones, con herencia AD y expresividad variable
ETIOLOGÍA	Variantes heterocigotas en gen <i>NF1</i> (#162200). Locus: 7q11.2 Proteína: neurofibromina
INCIDENCIA	1:3,000
MOTIVO DE CONSULTA	Neurofibroma plexiforme, nódulos de Lisch, manchas "café con leche"

Manifestaciones oculares

AV	Puede haber disminución de la AV
PPM	Normal
PIO	Glaucoma (raro), en ocasiones congénito. Se relaciona con la presencia de neurofibromas
PÁRPADOS Y ANEXOS	Ptosis mecánica (neurofibroma plexiforme) 25%
CONJUNTIVA	Neurofibromas conjuntivales
CÓRNEA	Nervios corneales prominentes
CA	Normal
IRIS	Nódulos de Lisch o Sakurai-Lisch (hamartomas del iris) Ectropion úvea Heterocromía del iris
CRISTALINO	Catarata subcapsular anterior
RETINA	Normal
MÁCULA	Normal
PAPILA	Glioma del NO (15%)
OTRAS	Exoftalmos pulsátil

Manifestaciones extraoculares

	Macrocefalia, talla baja, FEO, displasia del ala mayor del esfenoides, escoliosis, manchas "café con leche", hipertensión, neurofibromas, ganglioneuromas
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	El diagnóstico se realiza con dos o más criterios: <ol style="list-style-type: none"> 1. Seis o más manchas "café con leche": de 5 mm de diámetro en prepúberes y de 15 mm de diámetro en postpúberes 2. Dos o más neurofibromas o 1 neurofibroma plexiforme 3. Pecas (lentiginos) inguinales o axilares 4. Glioma del NO 5. Dos o más nódulos de Lisch (hamartomas) 6. Lesión ósea distintiva (displasia del esfenoides o pseudoartrosis de tibia) 7. Familiar de primer grado con criterios de NF1

Estudios diagnósticos

TAC DE ÓRBITA	Glioma del NO
----------------------	---------------

TAC DE CRÁNEO	Displasia del ala mayor del esfenoides (unilateral)
ANÁLISIS MOLECULAR	Secuenciación del gen <i>NF1</i>
Manejo integral	
	<p>Valoración familiar</p> <p>Asesoramiento genético</p> <p>Manejo de las complicaciones por los neurofibromas: en los casos de neurofibromas plexiformes no quirúrgicos se ha demostrado mejoría con Selumetinib, este es un inhibidor de MEK y está aprobado por la FDA. Los neurofibromas disminuyen de tamaño y hay mejoría de la sintomatología en general</p> <p>Vigilancia de otras neoplasias asociadas (leucemia mieloide crónica 10%)</p>
Diagnósticos diferenciales	
NEUROFIBROMATOSIS TIPO 2	Es AD, (gen <i>NF2</i> #101000), se caracteriza por neuromas acústicos bilaterales que ocurren entre 2ª y 3ª década de la vida, también se presentan otras tumoraciones como neurofibromas, meningiomas, schwannomas. Hay catarata subcapsular posterior y pocas manchas "café con leche" y neurofibromas cutáneos
SÍNDROME DE PROTEUS	Asimetría de extremidades, sobrecrecimiento desproporcionado de manos o pies, o solo dedos, asociada a malformaciones vasculares o linfáticas. Es esporádico y se puede deber a mosaicismo somático. La inteligencia es normal
SÍNDROME DE McCUNE-ALBRIGHT (GEN <i>GNAS</i> #174800)	Displasia fibrosa poliostótica, pigmentación irregular de piel, precocidad sexual
NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2B (MEN2B, AD, GEN <i>RET</i> #162300)	Neuromas múltiples en lengua, labios, párpados, nervios corneales prominentes, carcinoma medular de tiroides y FEO, hábito marfanoide y alteraciones esqueléticas
NÓDULOS CONGÉNITOS (BENIGNOS) DEL IRIS	Son numerosos, regulares y simétricos. Los nódulos de Lisch aparecen entre los 3 y 5 años
NEUROFIBROMATOSIS-NOONAN (#601321)	Es una variante de <i>NF1</i> con las características del síndrome de Noonan como talla baja, cuello alado y cardiopatía. Las mutaciones ocurren en <i>NF1</i>

NEUROPATÍA ÓPTICA HEREDITARIA DE LEBER

DEFINICIÓN	Enfermedad de herencia mitocondrial con pérdida de la visión bilateral por degeneración de las células ganglionares de la retina
ETIOLOGÍA	Herencia mitocondrial. Las variantes primarias en ADN mitocondrial responsables son: m.11778G>A en gen <i>MT-ND4</i> (65%); m.14484T>C en gen <i>MT-ND6</i> (25%); y m.3460G>A en gen <i>MT-ND1</i> (10%). La penetrancia es de 50% en hombres; 90% de mujeres con la mutación NO desarrollan la enfermedad
INCIDENCIA	Prevalencia estimada 1:30,000-50, 000 en el norte de Europa. Proporción de portadores 1:350, aproximadamente
MOTIVO DE CONSULTA	Disminución aguda de la visión. Escotoma central o cecocentral en AO. El inicio es bilateral en 25-50%. Hay casos asintomáticos

Manifestaciones oculares

AV	20/200
PPM	Normal
PIO	Normal
PÁRPADOS Y ANEXOS	Normal
CONJUNTIVA, CÓRNEA, CA	Normales
PUPILA	Defecto pupilar aferente si la afectación es asimétrica
CRISTALINO	Normal
RETINA	Normal
MÁCULA	Puede haber pequeños cambios foveales o microquistes en una neuropatía de larga evolución
PAPILA	Fase presintomática: papila hiperémica, edema peripapilar, telangiectasias y aumento de la tortuosidad de arteriolas de mediano calibre Fase crónica: papila pálida (atrofia), puede ser solo temporal o generalizada
OTRAS	El inicio de la sintomatología es usualmente en varones adultos y jóvenes, entre 18 y 32 años. Puede iniciar en un solo ojo y posteriormente afectar al segundo. En ocasiones los pacientes pueden no notar la pérdida visual del primer ojo. En algunos casos puede haber una recuperación parcial a los 6 meses

Manifestaciones extraoculares

Tremor postural, neuropatía periférica, alteraciones en los movimientos, miopatía no específica, arritmias cardíacas (controversia) y asociación con enfermedad similar a esclerosis múltiple

Estudios diagnósticos

	Es un diagnóstico de descarte
CsVs	Con escotoma central o cecocentral
FAG	En fases iniciales si hay hiperemia papilar no se observa fuga del medio de contraste

PVC	Discriminación alterada en los ejes rojo-verde
PSC	Disminución en la sensibilidad al contraste
OCT DEL NO	En la fase presintomática se observa engrosamiento de las fibras ganglionares temporales
OCT MACULAR	Cambios foveales o microquistes en etapas avanzadas
ERG	Subnormal
PVE	Retraso en la respuesta y disminución de la amplitud
RMC	Normal. Puede haber lesiones en sustancia blanca
ANÁLISIS MOLECULAR	Genotipificación de variantes primarias en ADN mitocondrial o secuenciación del genoma mitocondrial

Manejo integral

Tratamiento con Idebenona, es un análogo de Coenzima Q10, (Raxone®): 900 mg/día dividido en 3 dosis
 Antioxidantes, suplementos de vitaminas B2, B3, B12, C, E y ácido fólico
 Evitar consumo de alcohol y tabaco, para evitar estrés oxidativo
 La variante m.14484T>C está asociada a mejor pronóstico
 Rehabilitación visual

Diagnósticos diferenciales

Neuritis óptica
 Atrofia óptica dominante
 Neuropatía óptica no hereditaria: medicamentos, tóxicas, deficiencia de vitaminas, entre otras

SÍNDROME DE NEVO SEBÁCEO DE JADASSOHN/SÍNDROME DE SCHIMELPENNING-FEUERSTEIN-MIMS

DEFINICIÓN	Síndrome neurocutáneo consistente en la triada de nevo sebáceo, alteraciones neurológicas como epilepsia y déficit intelectual y alteraciones oftalmológicas (30-50%)
ETIOLOGÍA	Todos los casos son esporádicos Hay mutaciones somáticas en genes <i>HRAS</i> (#163200), <i>KRAS</i> (#163200), <i>NRAS</i> (#163200)
INCIDENCIA	Menor a 1:100,000
MOTIVO DE CONSULTA	Lesión conjuntival en estudio
Manifestaciones oculares	
AV	Variable dependiendo de la presencia de dermoide o microftalmos
PPM	Ortoposición, endotropia, nistagmo
PIO	Normal
PÁRPADOS Y ANEXOS	Ptosis y/o coloboma
CONJUNTIVA	Dermoides epibulbares
CÓRNEA	Opacidades, leucomas
CA	Normal
IRIS	Coloboma
CRISTALINO	Normal
RETINA	Coloboma retinocoroideo, neovascularización
MÁCULA	Normal
COROIDES	Coristoma de coroides
PAPILA	Coloboma
Manifestaciones extraoculares	
PIEL	El nevo sebáceo puede encontrarse en piel cabelluda, causando alopecia y se puede extender a otras áreas incluyendo cara, tórax y extremidades. Se inicia en línea media, el aspecto de piel es variable dependiendo de la edad (elevación de la piel, superficie áspera, verrucoso), se asocia con manchas hiperocrómicas ("café con leche") y nevos
NEUROPSIQUIÁTRICAS	Crisis epilépticas de difícil manejo, déficit mental
MUSCULOESQUELÉTICAS	<i>Pectus excavatum</i> , anormalidades en la marcha, xifoesciosis, asimetría del cráneo, micro o macrocefalia, braquidactilia, hipoplasia de huesos nasales y de la órbita, polidactilia y sindactilia, disminución en la densidad ósea, fracturas patológicas
CARDIOVASCULARES	Cardiopatía congénita (coartación de la aorta)
GENITOURINARIAS	Criptorquidia

Estudios diagnósticos

Dependen de las alteraciones sistémicas y oftalmológicas, biopsia de piel

ANÁLISIS MOLECULAR

Búsqueda de variantes somáticas

Manejo integral

Dirigido a las alteraciones oftalmológicas y sistémicas específicas

Diagnósticos diferenciales

NEVO SEBÁCEO DE JADASSOHN

Puede ser una entidad aislada sin asociación con alteraciones sistémicas

ESPECTRO FACIO- ÓCULO-AURÍCULO- VERTEBRAL (SÍNDROME DE GOLDENHAR)

En esta entidad se observa dermoide y coloboma palpebral, asimetría facial, alteraciones auriculares, no se observa la lesión cutánea (**ver capítulo**)

SÍNDROME ÓCULO- CEREBRO-CUTÁNEO O DELLEMAN

Microftalmos con quiste, leucomas, dermoides, coloboma palpebral, apéndices preauriculares, aplasia cutis congénita, lesiones cutáneas en "sacabocado", alteraciones cerebrales y esqueléticas, los casos son esporádicos

NISTAGMO CONGÉNITO INFANTIL

DEFINICIÓN	Movimientos oculares oscilatorios involuntarios, uni- o bilaterales y conjugados que se presentan desde el nacimiento o en los primeros meses de vida
ETIOLOGÍA	<p>Nistagmo sensorial: es la variedad más frecuente, se asocia con un defecto en la vía visual aferente y se relaciona con la pérdida visual antes de los 2 años (y no después de los 6 años), por defectos estructurales del globo ocular, opacidad de medios, alteraciones en retina y del NO</p> <p>Nistagmo motor: está asociado a un defecto en la vía visual eferente, se asocia con patología en SNC</p> <p>Nistagmo idiopático infantil: está relacionado con defectos en el desarrollo o control óculo-motor. Se presenta como un defecto primario con etiología genética: XL (es la más común, gen <i>FRMD7</i>), AD (locus 6p12, 7p11 y 1t31-q32), AR (ocurre rara vez)</p> <p>Se considera como nistagmo fisiológico al optocinético, al inducido por la mirada lateral extrema y al vestibular</p>
CARACTERÍSTICAS	<p>Nistagmo sensorial: predominantemente es pendular, la severidad está en relación con el grado de pérdida visual</p> <p>Nistagmo motor: predominantemente es "en sacudida"</p> <p>Nistagmo idiopático infantil: horizontal, pendular o en sacudida, disminuye con la convergencia, desaparece en el sueño, aumenta con la fijación</p>

NISTAGMO IDIOPÁTICO INFANTIL ASOCIADO A *FRMD7*

DEFINICIÓN	Oscilación rítmica, involuntaria y bilateral de los ojos que se presenta en los primeros 3-6 meses de vida en ausencia de patología ocular o neurológica. No hay oscilopsia. Es diagnóstico de exclusión
ETIOLOGÍA	Gen <i>FRMD7</i> (#310700). Locus: Xq26.2, con herencia XL Se desconoce el mecanismo fisiopatológico por el cual la mutación del gen <i>FRMD7</i> afecta el desarrollo visual, se ha observado que participa en el desarrollo de neuritas (axones y dendritas) en la vía visual Penetrancia completa en hombres y 50% en mujeres
INCIDENCIA	2:10,000
MOTIVO DE CONSULTA	Movimiento ocular constante y falta de fijación, inicio en los primeros meses de vida
Manifestaciones oculares	
AV	Buena AV en rango de 20/40 a 20/100 que mejora con la edad
PPM	Nistagmo pendular, con frecuencia de baja a media en el plano horizontal durante los primeros meses de vida; el nistagmo cambia a tipo jerk o en sacudida con el crecimiento Presenta punto de bloqueo: es la posición en la cual se minimiza el movimiento ocular. Si no coincide con la PPM, se adoptan posturas compensadoras de la cabeza, generalmente lateral
PIO	Normal
PÁRPADOS Y ANEXOS	Normal
SEGMENTO ANTERIOR	Normal
RETINA	Normal
MÁCULA	Hipoplasia foveal leve
PAPILA	Sin alteraciones
Manifestaciones extraoculares	
	No existen características clínicas o fenotípicas extraoculares Reflejo optocinético disminuido en portadoras clínicamente sanas
Estudios diagnósticos	
DIAGNÓSTICO CLÍNICO	El diagnóstico es clínico, se deben excluir otras causas de nistagmo congénito y adquirido
OCT	Para evidenciar hipoplasia foveal, disminución de los segmentos externos de conos en la fovea y en el grosor de la capa de fibras nerviosas
ABORDAJE MOLECULAR	Análisis del gen <i>FRMD7</i> o bien, exoma completo
Manejo integral	
	Corrección de errores de refracción para lograr una mejor AV Farmacológico: gabapentina y memantina (probado solo en adultos) Cirugía: recolocación de músculos extraoculares para llevar la zona de bloqueo a la PPM y corregir la posición de la cabeza

Diagnósticos diferenciales

NISTAGMO SENSORIAL ASOCIADO A PATOLOGÍA OCULAR	Albinismo óculo-cutáneo y ocular, distrofias de retina (acromatopsia, monocromatismo de conos azules, CSNB, ACL y síndromes de Alström, de Bardet-Biedl y de Joubert), ROP, PVF, catarata congénita, aniridia, hipoplasia del NO, coloboma de NO y/o retina, entre otras
NISTAGMO ASOCIADO A PATOLOGÍA DE SNC	Leucomalacia periventricular, malformación de Arnold-Chiari, microcefalia, hidrocefalia; lesiones ocupativas como glioma y craneofaringioma, enfermedades metabólicas o mitocondriales, parálisis cerebral, ataxia espinocerebelar, entre otras
NISTAGMO ASOCIADO A SÍNDROMES	Down, Noonan, Sotos, alcohol-fetal, Cockayne
SPASMUS NUTANS	El nistagmo se acompaña de posición anómala y movimientos de la cabeza. El inicio es tardío, después del primer año. Es un movimiento pendular, de alta frecuencia y baja amplitud. Los movimientos de la cabeza suprimen el nistagmo Desaparece entre los 2 y 4 años
NISTAGMO LATENTE Y MANIFIESTO LATENTE	Estas variedades se asocian con estrabismo El nistagmo manifiesto latente es un movimiento horizontal en sacudida que se incrementa al ocluir un ojo El nistagmo latente se presenta solo con la visión monocular

SÍNDROME DE NOONAN

DEFINICIÓN	Entidad multisistémica de herencia AD y expresividad variable, con talla baja, cuello alado, cardiopatía, hipogonadismo
ETIOLOGÍA	Aproximadamente 50% se relacionan con mutaciones heterocigotas en el gen <i>PTPN11</i> (#163950), AD Otros genes con herencia AD: <i>KRAS</i> (#609942); <i>SOS1</i> (#610733); <i>RAF1</i> (#611553); <i>NRAS</i> (#613224); <i>BRAF</i> (#613706); <i>RIT1</i> (#615355); <i>SOS2</i> (#616559); <i>LZTR1</i> (#616564); <i>MRAS</i> (#618499); <i>RRAS2</i> (#618624); <i>MAPK1</i> (#619087) Genes con herencia AR: <i>LZTR1</i> (AR, #605275), <i>SPRED</i> (#619745)
INCIDENCIA	1:1,000-2,500
MOTIVO DE CONSULTA	Ptosis palpebral bilateral y hendiduras palpebrales hacia abajo
Manifestaciones oculares	
AV	Depende de asociación con defecto de refracción
PPM	Estrabismo
PIO	Normal
PÁRPADOS Y ANEXOS	Ptosis congénita (bilateral), epicanto, hendiduras palpebrales hacia abajo, hipertelorismo
CONJUNTIVA	Sin alteraciones
CÓRNEA	Leucoma corneal
IRIS, CA, CRISTALINO	Normales
RETINA	Normal
MÁCULA	Normal
PAPILA	Normal
Manifestaciones extraoculares	
	Talla baja, cuello corto, alado, estenosis valvular pulmonar en 20-50%, miocardiopatía hipertrófica Fenotipo facial: hipertelorismo, hendiduras palpebrales hacia abajo, pabellones auriculares con implantación baja Alteraciones esqueléticas: <i>pectus carinatum superior</i> , <i>pectus excavatum</i> Retraso global del neurodesarrollo, puede ser leve, déficit intelectual variable Alteraciones en la coagulación por deficiencia de factores o trombocitopenia. Déficit de factores VIII:C, XI:C, XII:C
Estudios diagnósticos	
ECO	Estenosis de válvula pulmonar y miocardiopatía
RMC	Por asociación con malformación de Chiari tipo 1
ABORDAJE MOLECULAR	Análisis de panel de genes o bien, exoma completo

Manejo integral

Seguimiento cardiológico, de crecimiento y desarrollo
 En menores de 5 años: vigilancia cardiológica anual
 De 5 años hasta la adultez: vigilancia cardiológica cada 5 años o dependiendo de las características clínicas
 Valoración prequirúrgica por riesgo de sangrado
 Para variantes patogénicas en *PTPN11* o *KRAS*: exploración física con valoración del tamaño del bazo y BH hasta los 5 años por riesgo de leucemia mielocítica juvenil
 Terapias bajo investigación: inhibidores de MEK (Trametinib), para variantes en gen *RIT1*

Diagnósticos diferenciales

SÍNDROME DE TURNER	Esta entidad sólo afecta a niñas y se requiere cariotipo para la diferenciación, el fenotipo es semejante
SÍNDROME DE COSTELLO	El fenotipo es semejante, en Costello hay sobrecrecimiento al nacimiento, papilomas alrededor de nariz y boca, retraso global del neurodesarrollo, cardiopatía
SÍNDROME DE LEOPARD	Se considera una variedad alélica del síndrome de Noonan por mutaciones en <i>PTPN11</i> , hay lentíngines múltiples, estenosis pulmonar, hipoacusia
VARIANTE DE NF1-NOONAN	Existe una variedad con variantes patogénicas en <i>NF1</i> , en estos casos se combinan características de NF1 y Noonan

ENFERMEDAD DE NORRIE

DEFINICIÓN	Desorden genético raro, caracterizado por un espectro de cambios vasculares y fibrosis neuro retinianos, usualmente con privación visual severa al nacimiento
ETIOLOGÍA	Herencia XL recesiva. Gen <i>NDP</i> (#310600), codifica para norrina
INCIDENCIA	No se conoce
MOTIVO DE CONSULTA	Muy mala AV (ceguera) desde el nacimiento, leucocoria, nistagmo, DR congénito

Manifestaciones oculares

AV	Muy mala, habitualmente de NPL por DR bilateral
PPM	Nistagmo
PIO	Al principio normal. Puede haber glaucoma secundario y estar elevada, el glaucoma es de ángulo cerrado por la presencia de sinequias anteriores y posteriores. También en determinados casos el ojo puede evolucionar a <i>ptisis bulbi</i> y la PIO estará baja
PÁRPADOS Y ANEXOS	Normales
CONJUNTIVA	Normal
CÓRNEA	Puede presentarse queratopatía en banda cuando hay un proceso de <i>ptisis bulbi</i>
ÁNGULO IRIDOCORNEAL	Normal o pueden presentarse sinequias posteriores
IRIS	Normal
CRISTALINO	Normal, pueden presentarse cataratas
RETINA	Masa retrolental vascularizada y de tejido glial, DR congénito, pliegues retinianos, retina displásica, hemorragia vítrea
MÁCULA	Los cambios de retina pueden involucrar mácula
PAPILA	No se describen alteraciones

Manifestaciones extraoculares

Las alteraciones oculares se presentan al nacimiento. En los primeros años de vida puede presentarse deterioro neurológico progresivo, incluyendo hipoacusia neurosensorial, alteraciones de la conducta, microcefalia
Se ha descrito dismorfismo facial menor
Aproximadamente el 60% de los adultos tienen vasculopatía periférica y manifiestan hipertensión arterial sistémica, pulmonar y disfunción eréctil

Estudios diagnósticos

Exploración bajo anestesia
Ultrasonido ocular
Valoración familiar y análisis molecular para identificar la mutación del gen *NDP*

Manejo integral

Rehabilitación para personas con discapacidad visual
Vigilancia audiológica, neurológica y psiquiátrica

Diagnósticos diferenciales

VREF	Neovascularización y anastomosis de vasos, masas fibrovasculares periféricas, hemorragia vítrea, rectificación de vasos, exudados, pliegues falciformes, retinosquisis, tracción vitreoretiniana, fibroplasia retrolental. Las alteraciones pueden ser unilaterales, bilaterales y asimétricas, los síntomas se pueden iniciar en la primera década de la vida. Hay heterogeneidad genética (ver capítulo)
ROP	Antecedente de prematurez con peso bajo y exposición a oxígeno
PVF AISLADA	Opacidad retrolental, membrana densa, conducto fibrovascular en forma de "y" invertida que sale del NO, mancha de Mittendorf y catarata polar posterior (ver capítulo)
ENFERMEDAD DE COATS	Vasculopatía retiniana, usualmente unilateral, idiopática y progresiva. Se caracteriza por microaneurismas, telangiectasias, exudación lipídica, con neovascularización y DR exudativo. Generalmente se presenta en varones
CATARATA CONGÉNITA Y RETINOBLASTOMA	Por la leucocoria, es indispensable descartar catarata congénita (ver capítulo) y retinoblastoma (ver capítulo)

OFTALMOPLEJÍA EXTERNA CRÓNICA PROGRESIVA

DEFINICIÓN	Limitación de los movimientos oculares con o sin ptosis palpebral
ETIOLOGÍA	Esporádica, AD, AR o mitocondrial Ocurren deleciones en ADN mitocondrial principalmente en músculo esquelético por mutaciones heterocigotas, AD en: <i>POLG</i> #157640; <i>SLC25A4</i> #609283; <i>TWNK</i> (C10Orf2) #609286; <i>POLG2</i> #610131; <i>RRM2B</i> #613077; <i>DNA2</i> #615156 Mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas, AR, en <i>POLG</i> #258450
INCIDENCIA	1.2:100,000
MOTIVO DE CONSULTA	Ptosis palpebral con inicio entre la 2ª y la 4ª década de la vida Muy raro diplopía

Manifestaciones oculares

AV	Obstrucción del eje visual por la ptosis
PPM	Más común: exotropía. Disminución progresiva de todos los movimientos oculares; el involucro de los músculos extraoculares tiende a ser simétrico, por lo que rara vez hay diplopía El inicio puede ser desde la 2ª década, en promedio se diagnostica hacia la 4ª década
PIO	Normal
PÁRPADOS Y ANEXOS	Ptosis progresiva bilateral puede ser simétrica o asimétrica Posición compensadora con levantamiento de ceja (frontal)
CONJUNTIVA	Normal
CÓRNEA	Puede haber opacidad corneal
CA	Normal
IRIS	Normal
CRISTALINO	En algunas variedades catarata
RETINA	Retinopatía pigmentaria, aspecto en "sal y pimienta"; patrón moteado del EPR, áreas con acúmulo de pigmento alternando con áreas atróficas. Los cambios pigmentarios son más prominentes en mácula, región peripapilar y ecuador
MÁCULA	Cambios pigmentarios
PAPILA	Se ha descrito atrofia óptica. Actualmente se considera que los casos descritos así pueden corresponder a mutaciones en <i>OPA1</i> en los que el diagnóstico primario es atrofia óptica

Manifestaciones extraoculares

Puede ser una patología ocular aislada; sin embargo, dependiendo del gen involucrado se describe sintomatología diversa: ataxia, hipoacusia, enfermedad tiroidea, RP y atrofia óptica, demencia, déficit mental, parkinsonismo, neuropatía

Estudios diagnósticos

ANÁLISIS DE ADN MITOCONDRIAL	El hallazgo de múltiples deleciones en ADN mitocondrial sugiere la posibilidad de mutaciones en genes nucleares
-------------------------------------	---

BIOPSIA MUSCULAR	Si la etiología es mitocondrial: "fibras rojas rasgadas" con tinción de tricrómico Patrón en "mosaico" con tinción de citocromo C oxidasa
ELECTROMIOGRAFÍA	Reclutamiento normal, amplitud baja
Manejo integral	
	Corrección de párpados con cirugía Manejo multidisciplinario por las comorbilidades asociadas Terapia física y ocupacional si se asocia con miopatía Suplementos de ácido fólico, coenzima Q10 y antioxidantes Evitar medicamentos potencialmente tóxicos para las mitocondrias como: cloranfenicol, aminoglucósidos, ácido valproico, entre otros
Diagnósticos diferenciales	
SÍNDROME DE KEARNS-SAYRE	La sintomatología es similar con inicio antes de los 20 años, además hay alteraciones en la conducción aurículo-ventricular y retinopatía pigmentaria (ver capítulo)
SÍNDROME DE MILLER-FISHER	Variante del síndrome de Guillain-Barré, caracterizada por oftalmoplejía, ataxia y arreflexia
MIASTENIA OCULAR	Hay casos de miastenia <i>gravis</i> que se limitan al involucro ocular. La ptosis tiene modificaciones durante el día. Hay pruebas específicas para el diagnóstico
FCMEO	La ptosis y la oftalmoplejía se presentan al nacimiento. Hay heterogeneidad genética (ver capítulo)
DISTROFIA MUSCULAR ÓCULO-FARÍNGEA	Se inicia con ptosis entre la 4ª y la 5ª década de la vida, es progresiva y se asocia con disfagia. Es infrecuente la presencia de oftalmoplejía. Es AD (ver capítulo)
GENES Y VARIANTES CLÍNICAS	<i>SLC25A4</i> (AD): inicio en la infancia o edad adulta, miopatía variable, miocardiopatía, encefalopatía, hipoacusia, RP, enfermedad tiroidea, demencia <i>TWINK</i> (AD): inicio en adultos, entre los 20 y 40 años. Hipoacusia, catarata, miocardiopatía, disfagia, miopatía esquelética con intolerancia al ejercicio, fatiga, debilidad muscular progresiva. Hay otros cuadros clínicos con retraso global del neurodesarrollo, parkinsonismo, ataxia, endocrinopatías <i>POLG</i> (AD, AR): fenotipo variable, miopatía generalizada, hipoacusia, neuropatía axonal, ataxia, parkinsonismo, depresión, hipogonadismo con insuficiencia ovárica o testicular prematura, catarata, depresión <i>TP</i> (MNGIE, AD): encefalomiopatía neurogastrointestinal

PERSISTENCIA DE VASCULATURA FETAL (PERSISTENCIA DE VÍTREO PRIMARIO HIPERPLÁSICO)

DEFINICIÓN	Defecto en el desarrollo ocular ocasionado por la falta de regresión del vítreo primario, lo que produce una opacidad por atrás del cristalino. Se clasifica en anterior, posterior o mixta. La variedad anterior más frecuente se caracteriza por catarata, fibroplasia retrolental, microftalmos y alteraciones del segmento anterior. La posterior se caracteriza por membrana vitreoretiniana
ETIOLOGÍA	La mayoría de los casos son esporádicos y unilaterales, pero hay patrones AD, AR y asociación con otras patologías como enfermedad de Norrie y VREF
INCIDENCIA	No se conoce
MOTIVO DE CONSULTA	Leucocoria unilateral, nistagmo, microftalmos, catarata
Manifestaciones oculares	
AV	Disminuida, puede ser NPL
PPM	Nistagmo
PIO	Puede aumentarse por defectos en segmento anterior o estar disminuida por contractura de los procesos ciliares por la contractura del tejido retrolental
PÁRPADOS Y ANEXOS	Normales
CONJUNTIVA	Normal
CÓRNEA	Opacidad corneal
CA	Sinequias anteriores periféricas, estrecha
IRIS	Adherencias iridocorneales
CRISTALINO	Catarata
RETINA	Opacidad retrolental, membrana densa, pliegues, hemorragia y DR
MÁCULA	Membranas y pliegues, anormalidades pigmentarias
PAPILA	Se describen anomalías como <i>morning glory</i>
Manifestaciones extraoculares	
	Usualmente no, pero si se encuentran debe considerarse la posibilidad de entidad sindrómica
Estudios diagnósticos	
	Exploración oftalmológica bajo anestesia en algunos casos. Ultrasonografía ocular
Manejo integral	
	Enucleación en caso de ojo ciego doloroso Cirugías para tratar glaucoma, se describe también extracción de cristalino (lensectomía o facoemulsificación) y/o vitrectomía en algunos casos

Diagnósticos diferenciales

ENFERMEDAD DE NORRIE	Muy mala AV (ceguera) desde el nacimiento, leucocoria, nistagmo. DR congénito, masa retrolental vascularizada y de tejido glial, pliegues retinianos, retina displásica, hemorragia vítrea. Es XL recesivo (ver capítulo)
RETINOBLASTOMA	Lesión homogénea blanca, en forma de cúpula, con proyección hacia el vítreo, áreas de calcificación, aumento de la vasculatura, los vasos son prominentes en las regiones circundantes al tumor, puede haber DR (ver capítulo)
VREF	Neovascularización y anastomosis de vasos, masas fibrovasculares periféricas, hemorragia vítrea, rectificación de vasos, exudados, pliegues falciformes, retinosquiasis, tracción vitreoretiniana, fibroplasia retrolental. Las alteraciones pueden ser unilaterales, bilaterales y asimétricas, los síntomas se pueden iniciar en la primera década de la vida Hay heterogeneidad genética (ver capítulo)

ANOMALÍA DE PETERS

DEFINICIÓN	Opacidad central o total de la córnea con ausencia del estroma corneal posterior y membrana de Descemet, hay adherencias iridocorneales, así como con cristalino. Es una variedad de DSA
ETIOLOGÍA	La mayoría de los casos son esporádicos. Hay heterogeneidad genética, algunos casos con herencia AD, AR o alteraciones cromosómicas. Incluso relación con teratógenos como infecciones y alcohol Genes asociados: <i>PAX6</i> (#604229), <i>PITX2</i> (*601542), <i>PITX3</i> (#107250), <i>COL4A1</i> (*120130), <i>FOXC1</i> (#601090), <i>COL6A3</i> (*120250), <i>CYP11B1</i> (#601771)
INCIDENCIA	Las opacidades corneales congénitas tienen una incidencia de 6:100,000 RNV, se incluye anomalía de Peters
MOTIVO DE CONSULTA	Leucoma, mala AV, glaucoma

Manifestaciones oculares

AV	En general mala, en el rango de baja visión
PPM	Puede haber desviación
PIO	50% elevada, se asocia con glaucoma congénito o del desarrollo
PÁRPADOS Y ANEXOS	Normales
CONJUNTIVA	Normal
CÓRNEA	Opacidad central de densidad variable
CA	Estrecha, malformación del ángulo
IRIS	Adherencias iridocorneales
CRISTALINO	Catarata, adherencias entre el cristalino y la córnea
RETINA	Sin alteraciones
MÁCULA	Sin alteraciones
PAPILA	Sin alteraciones
OTRAS	Asociación con anomalía de Axenfeld-Rieger, aniridia, microftalmos, PVF y displasia retiniana

Manifestaciones extraoculares

Síndrome de Peters-plus: talla baja, extremidades cortas, LPH, retraso global del neurodesarrollo, cardiopatía, anomalías craneofaciales y del SNC (también se conoce como síndrome de Kivlin-Krause). Gen: *B3GLCT* (#261540, AR)

Estudios diagnósticos

UBM	Identifica las adherencias iridocorneales y alteraciones del ángulo
HISTOPATOLOGÍA	Demuestra la ausencia de endotelio corneal
CARIOTIPO O MICROARREGLOS	Solicitar en caso de haber alteraciones sistémicas y retraso en el neurodesarrollo

SECUENCIACIÓN	Secuenciación masiva de genes relacionados con disgenesias del segmento anterior y/o glaucoma infantil
Manejo integral	
	Queratoplastia penetrante
Diagnósticos diferenciales	
ESCLEROCÓRNEA	La opacidad corneal es periférica, se pierde el límite entre córnea y esclera, en ciertos casos afecta a toda la córnea (ver capítulo)
DISTROFIAS CORNEALES	Algunas, como CHED, distrofia polimorfa posterior y distrofia endotelial congénita XL pueden iniciar con opacidades corneales congénitas (ver Resumen de distrofias corneales)
OTRAS DISGENESIAS DEL SEGMENTO ANTERIOR	Valorar siempre que las alteraciones presentes correspondan a lo descrito en anomalía de Peters y no a otras disgenesias del segmento anterior (ver capítulo)

PITS, FOSETAS CONGÉNITAS DEL NO

DEFINICIÓN	Anomalía congénita de la cabeza del NO que consiste en un agujero. Algunos autores consideran que forman parte del espectro de las lesiones cavitarias del NO
ETIOLOGÍA	Causa desconocida. Es raro que ocurran casos familiares. Desde el punto de vista embrionario se deben a una falla en la regresión de los pliegues peripapilares del neuroectodermo
INCIDENCIA	1:10,000 RNV, es más frecuente que sean unilaterales (85%), pero pueden ser bilaterales
MOTIVO DE CONSULTA	Son asintomáticos, a menos que se presente DR seroso macular. Estos desprendimientos son, por lo general, tardíos, hacia la 3ª o 4ª década de la vida

Manifestaciones oculares

AV	Normal. Si hay DR seroso macular puede ser hasta 20/200 o aún menor. Asimismo, pueden presentarse defectos del CV
PÁRPADOS	Normales
CONJUNTIVA, CÓRNEA, CA, IRIS, CRISTALINO	Sin alteraciones
RETINA	Puede haber DR seroso
MÁCULA	25-75% de los casos presentan maculopatía con degeneración microquística y progresión hacia DR seroso
PAPILA	Depresiones de la cabeza del NO, ovaladas o redondas, de color grisáceo (60%), blanco-amarillo (30%) o negro (10%) Suelen estar en el sector inferior y temporal, pero pueden aparecer en cualquier sector. Pueden ser únicos o múltiples, el tamaño es variable desde 1/10 a 1/2 del tamaño de la papila, localizándose en el margen o alejados de la papila

Manifestaciones extraoculares

Por lo general, se considera que no se asocia con alteraciones sistémicas. Existen reportes de casos aislados de asociación con ectopia de hipófisis y con síndrome de Cobb (entidad rara caracterizada por malformación arterio-venosa cutánea y espinal)

Estudios diagnósticos

OCT	Se puede observar el patrón quístico macular. Si hay un DR de retina, se observa un patrón de separación convexo de las capas externas de la retina. La degeneración quística se puede observar en las áreas de retina peripapilares, en la mácula o en ambas
FAG	Hipofluorescencia en fases iniciales y tinción tardía de la foseta. También se puede observar hiperfluorescencia tardía de la zona elevada de la mácula
HISTOPATOLOGÍA	Es raro que existan estudios de este tipo, se observa herniación de tejido retiniano displásico en una excavación rica en colágena que se extiende hacia el espacio subaracnoideo a través de un defecto de la lámina cribosa
CsVs	Escotoma central

Manejo integral

Si se diagnostican en etapa asintomática se sugiere valoración oftalmológica periódica con el objeto de detectar las complicaciones de manera temprana mediante OCT y CsVs
Profilaxis o tratamiento de los desprendimientos maculares

PSEUDOXANTOMA ELÁSTICO (SÍNDROME DE GRONBLAD-STRANDBERG)

DEFINICIÓN	Enfermedad hereditaria del tejido conectivo con acumulación de fibras elásticas mineralizadas y fragmentadas en piel, pared vascular y membrana de Bruch (estrías angioides)
ETIOLOGÍA	Hereditaria, herencia AR, OMIM #264800, gen <i>ABCC6</i> . Hay portadores heterocigotos de <i>ABCC6</i> con algunas manifestaciones por lo que se pueden ver dos generaciones afectadas (pseudodominancia). Se consideran a los genes <i>XYLT1</i> y <i>XYLT2</i> como modificadores de la enfermedad y relacionados con severidad
INCIDENCIA	1:100,000 (probablemente subestimado)
MOTIVO DE CONSULTA	Baja AV

Manifestaciones oculares

AV	Disminuida, el rango depende del involucro foveal
PPM	Ortoposición
PIO	Normal
PÁRPADOS	Normal
CONJUNTIVA	Normal
CÓRNEA	Transparente
CA	Amplia y formada
IRIS	Regular y reactivo
CRISTALINO	Sin afectación
RETINA	Alteración del pigmento retiniano en piel de naranja, atrofia coriorretiniana, estrías angioides (en membrana de Bruch)
MÁCULA	Neovascularización coroidea, estrías angioides; 10 a 70% de los casos se observa maculopatía en patrón
PAPILA	Drusas del NO, estrías angioides peripapilares

Manifestaciones extraoculares

DERMATOLÓGICAS	Pápulas suaves blanco-amarillentas en patrón reticular en el cuello, región axilar e inguinal. Con el tiempo, la piel puede tener un aspecto laxo y con arrugas
CARDIOLÓGICAS	El daño vascular ocasiona oclusión y por lo tanto la sintomatología se presenta como: angina de pecho, hipertensión, valvulopatías, cardiomiopatía restrictiva, falla cardíaca, así como claudicación intermitente
GASTROINTESTINALES	Hemorragia gastrointestinal en ocasiones

Estudios diagnósticos

BIOPSIA	Biopsia de piel con tinción para fibras elásticas y calcio
FAG	Las estrías angioides muestran defecto en ventana por atrofia del EPR adyacente Si hay vascularización coroidea, la fuga de fluoresceína es evidente
AF	Patrón con hipo- o hiperautofluorescencia Puntos focales de hiperautofluorescencia junto a las estrías angioides

ANÁLISIS MOLECULAR

Para establecer diagnóstico definitivo

Manejo integral

Vigilancia oftalmológica y manejo de las complicaciones como la neovascularización coroidea
Medidas generales para disminuir riesgos vasculares y cirugía en caso necesario

Diagnósticos diferenciales

Las estrías angioides se pueden presentar en otras entidades: síndrome de Ehlers-Danlos, enfermedad de Paget, anemia de células falciformes, hemocromatosis o bien son idiopáticas

PTOSIS PALPEBRAL CONGÉNITA

DEFINICIÓN	Es la caída del párpado de su posición normal; es la incapacidad para elevar el párpado superior. En la mayoría de los casos se debe al hipodesarrollo del músculo elevador, aunque hay casos ocasionados por desinserción de la aponeurosis. Puede ser unilateral o bilateral
ETIOLOGÍA	Generalmente son casos esporádicos; herencia AD, gen <i>PTOS1</i> , 1p34 (OMIM #178300); herencia XL dominante, Xq24 (OMIM #300245); y gen <i>ZFH4</i> , 8q21.1, AD (OMIM #178300) Casos familiares en APEC 16%
INCIDENCIA	1:842 RNV
MOTIVO DE CONSULTA	Caída del párpado variable
Manifestaciones oculares	
AV	Normal, disminuida si se asocia con error refractivo
PPM	Ortoposición, si se asocia con estrabismo se observará la desviación: exotropía, endotropía o desviación vertical
PIO	Normal
PÁRPADOS Y ANEXOS	La caída del párpado es variable y no se modifica con el tiempo. Puede ser leve, moderada o severa afectando el eje visual. Se observa ausencia del surco en párpado superior Hiperfunción del frontal y elevación del mentón para compensar la mirada en los casos donde se afecta eje visual. Es unilateral en el 80%
SEGMENTO ANTERIOR	Sin alteraciones
RETINA	Sin alteraciones
MÁCULA	Sin alteraciones
PAPILA	Sin alteraciones
OTRAS	Asociación con errores refractivos y estrabismo
Manifestaciones extraoculares	
	No hay. Es importante la valoración sistémica para descartar la posibilidad de síndromes asociados
Estudios diagnósticos	
	Biomicroscopía, medición de AV y en caso necesario refracción Exploración funcional del elevador, músculos extraoculares, fenómeno de Bell
Manejo integral	
	El tratamiento es quirúrgico. Importante evitar ambliopía por oclusión del eje visual
Diagnósticos diferenciales	
FCMEO	Oftalmoplejía congénita no progresiva con o sin ptosis palpebral, (ver capítulo)

SÍNDROME DE BLEFAROFIMOSIS-PTOSIS-EPICANTO INVERSO	Malformación congénita de párpados caracterizada por hendiduras palpebrales estrechas, ptosis y epicanto inverso (ver capítulo)
ANOMALÍA DE DUANE	Inervación aberrante del músculo recto lateral por la rama inferior del III par, hay endo-desviación y limitación en la abducción (ver capítulo)
PTOSIS CONGÉNITA ASOCIADA A FENÓMENO DE MARCUS-GUNN	Los movimientos mandibulares ocasionan apertura palpebral, está ocasionado por una inervación anómala del músculo elevador. No se considera de causa genética, ocurre de manera esporádica. Este fenómeno se asocia con el 5% de los casos de ptosis congénita
SÍNDROMES SISTÉMICOS CON PTOSIS	Síndrome de Noonan (ver capítulo), síndrome de Turner, síndromes con craneosinostosis (Crouzon, Apert, Saethre-Chotzen), Kabuki, Waardenburg (ver capítulo y síndromes con ptosis)

SÍNDROMES SISTÉMICOS CON PTOSIS

SÍNDROME DE TURNER

DEFINICIÓN	Trastorno cromosómico caracterizado por la monosomía parcial o total del cromosoma X
ETIOLOGÍA	Monosomía o alteración estructural del cromosoma X
INCIDENCIA	1:2,000-5,000 RNV
MOTIVO DE CONSULTA	Ptosis palpebral, talla baja, soplo cardíaco, retraso en la pubertad
MANIFESTACIONES OCULARES	Ptosis en 13%, estrabismo en 18%, catarata y nistagmo, escleras azules
MANIFESTACIONES EXTRAOCULARES	Talla baja, cuello corto, alado, implantación baja del cabello en línea posterior, nevos en cara y cuello, cubitus valgus, hipogonadismo primario, infertilidad, coartación de la aorta, válvula aórtica bicúspide, hipotiroidismo, agenesia renal, doble sistema colector
ESTUDIOS AUXILIARES	Diagnóstico con cariotipo o microarreglos Pruebas de función tiroidea, niveles de TSH/FSH, ECO, US renal, audiometría
MANEJO INTEGRAL	Asesoramiento genético, control endocrinológico, se puede incrementar talla con hormona de crecimiento

SÍNDROME DE APERT

DEFINICIÓN	Variedad de craneosinostosis con sindactilia parcial o completa de manos y pies (acrocefalosindactilia)
ETIOLOGÍA	Herencia AD, OMIM #101200 gen <i>FGFR2</i> (es alélica con el síndrome de Crouzon)
MOTIVO DE CONSULTA	Valoración de un síndrome complejo
MANIFESTACIONES OCULARES	Exorbitismo (proptosis), distopia orbitaria, hipertelorismo, ptosis, estrabismo, atrofia óptica secundaria
MANIFESTACIONES EXTRAOCULARES	Sinostosis coronal, puente nasal deprimido con nariz corta, sindactilia de manos y pies, estenosis de coanas, paladar ojival, agenesia del cuerpo calloso, ventriculomegalia, déficit mental, alteraciones cardíacas
ESTUDIOS AUXILIARES	Tomografía tridimensional de cráneo Análisis molecular para confirmación diagnóstica
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES	Otros síndromes con craneosinostosis: Crouzon, Pfeiffer, Muenke, Saethre-Chotzen

SÍNDROME DE CROUZON

DEFINICIÓN	Variedad de craneosinostosis, disostosis craneofacial
ETIOLOGÍA	Herencia AD, OMIM #123500, genes <i>FGFR2</i> (90%), <i>FGFR3</i>
MOTIVO DE CONSULTA	Exorbitismo (proptosis), estrabismo
MANIFESTACIONES OCULARES	Exorbitismo (proptosis), estrabismo divergente, queratitis o conjuntivitis por exposición, atrofia óptica secundaria

MANIFESTACIONES EXTRAOCULARES	Turribraquicefalia, hipertelorismo, hipoplasia medio facial, nariz en "pico de loro", pseudoprognatismo, paladar ojival Rara vez déficit intelectual. Las mutaciones asociadas al gen <i>FGFR3</i> , OMIM #612247, se caracterizan por la presencia de <i>acantosis nigricans</i>
ESTUDIOS AUXILIARES	Tomografía de cráneo y análisis molecular para confirmación diagnóstica
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES	Otros síndromes con craneosinostosis: Apert, Pfeiffer, Saethre-Chotzen

SÍNDROME DE SAETHRE-CHOTZEN

DEFINICIÓN	Variedad de craneosinostosis, acrocefalosindactilia tipo 3
ETIOLOGÍA	Herencia AD, OMIM #101400, gen <i>TWIST</i>
MOTIVO DE CONSULTA	Ptosis y blefarofimosis
MANIFESTACIONES OCULARES	Ptosis, estenosis del conducto lagrimal, irregularidad del contorno palpebral, blefarofimosis, epicanto inverso
MANIFESTACIONES EXTRAOCULARES	Turri-braquicefalia, plagiocefalia, asimetría facial, cruz prominente de pabellones auriculares, sindactilia cutánea proximal, pliegue palmar cutáneo único, malformación de vertebras, atresia anal, déficit mental más frecuente con la microdelección del gen <i>TWIST</i>
ESTUDIOS AUXILIARES	TAC de cráneo, Rx de columna, análisis molecular para confirmación diagnóstica
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES	Otros síndromes con craneosinostosis: Crouzon, Pfeiffer, Muenke, Apert

SÍNDROME DE KABUKI

DEFINICIÓN	Entidad con alteraciones faciales y sistémicas, la facies recuerda a los actores del teatro Kabuki (japonés)
ETIOLOGÍA	Herencia AD, OMIM #147920 gen <i>KMT2D (MLL2)</i> y XLD, OMIM #300867 gen <i>KDM6A</i>
MOTIVO DE CONSULTA	Ptosis y euriblefaron
MANIFESTACIONES OCULARES	Ptosis, euriblefaron (hendiduras palpebrales alargadas y con eversión del extremo lateral del párpado inferior), cejas arqueadas y dispersas, en ocasiones defecto colobomatoso
MANIFESTACIONES EXTRAOCULARES	Retraso en el crecimiento postnatal, talla baja, déficit intelectual, facies peculiar con punta nasal ancha y pabellones auriculares prominentes, cardiopatía congénita, hiperlaxitud articular, persistencia de cojinetes dactilares (<i>pads</i>), otitis recurrente, alteraciones esqueléticas, desarrollo mamario prepuberal
ESTUDIOS AUXILIARES	Radiografías: columna vertebral, cadera, manos y análisis molecular para confirmación diagnóstica
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES	Síndromes de Noonan, Turner y CHARGE

QUERATOCONO

DEFINICIÓN	Es una variedad de ectasia corneal caracterizada por adelgazamiento del estroma corneal evolucionando hacia una distorsión de la córnea de forma cónica. Puede ser unilateral o bilateral, asimétrico, progresivo
ETIOLOGÍA	Multifactorial Antecedentes familiares: la historia familiar es positiva para la enfermedad en un rango entre 5 y 23% Factores externos predisponentes: uso de lentes de contacto, frotarse los ojos de manera constante, atopias y queratoconjuntivitis primaveral, luz ultravioleta Hay casos familiares con herencia AD con penetrancia incompleta Los genes identificados son: <i>VSX1</i> , OMIM #148300 y <i>TUBA3D</i> #617928 Genes relacionados con predisposición genética: <i>VSX1</i> , <i>SOD1</i> , <i>ZNF469</i> , <i>TGF8</i> , <i>TGF1</i> , micro-ARN (miR-184), ADN mitocondrial
INCIDENCIA	Variable dependiendo de la población estudiada, en Estados Unidos es 1:2,000
MOTIVO DE CONSULTA	Mala AV, distorsión visual, polipopia (múltiples imágenes). Inicio en la adolescencia, entre la 2ª y 3ª décadas de la vida
Manifestaciones oculares	
AV	Disminuida de manera variable y en relación con la evolución de la enfermedad
PPM	Ortoposición
PIO	Normal
PÁRPADOS Y ANEXOS	Signo de Munson: protrusión del párpado inferior con la mirada hacia abajo
CONJUNTIVA	Sin alteraciones
CÓRNEA	Adelgazamiento corneal: es máximo en la zona apical Anillo de Fleischer: depósito de hierro en la base del cono Estrías de Vogt: líneas verticales por compresión de la membrana de Descemet Signo de Rizzuti: reflejo cónico en la córnea nasal al iluminar con una lámpara el lado temporal
CA	Normal
IRIS	Sin alteraciones
CRISTALINO	Sin alteraciones
RETINA	Sin alteraciones
MÁCULA	Sin alteraciones
PAPILA	Sin alteraciones
OTRAS	Los cambios en la córnea inducen miopía y astigmatismo irregular. En algunos casos se presenta como complicación <i>hidrops</i> corneal: es secundario a ruptura de la membrana de Descemet permitiendo la entrada de humor acuoso a la córnea, hay edema del estroma, mayor pérdida visual y dolor Otras complicaciones: opacidad corneal Catarata y glaucoma por el uso de esteroides en los casos asociados a queratoconjuntivitis primaveral Puede estar asociado a otras enfermedades oculares como: ACL, particularmente en los pacientes con mutaciones en los genes <i>AIPL1</i> , <i>CRB1</i> y <i>CEP290</i> , además con distrofia corneal Avellino y de Fuchs

Manifestaciones extraoculares

	El queratocono se manifiesta por lo general como una patología aislada sin asociación con alteraciones sistémicas
	Las alteraciones sistémicas se observan en los casos asociados a otras patologías como:
SÍNDROME DE DOWN	La prevalencia de queratocono es de 0.5-15%, es 10 a 300 veces más frecuente que en la población general
OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA	Grupo de enfermedades caracterizadas por escleras azules, alteraciones dentales, fracturas patológicas
SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS	Grupo de enfermedades caracterizadas por hiperlaxitud ligamentaria, piel hiperextensible, cicatrices anormales, alteraciones esqueléticas, hernias, cardiopatía

Manejo integral

ABORDAJE OFTALMOLÓGICO	Biomicroscopía, refracción, topografía y paquimetría corneal
ABORDAJE GENÉTICO	Análisis familiar y valoración sistémica con el objetivo de descartar alteraciones sistémicas asociadas
TRATAMIENTO	En un inicio con lentes de contacto, eventualmente puede requerirse tratamiento quirúrgico: QPP

Diagnósticos diferenciales

QUERATOGLOBO	Adelgazamiento corneal generalizado, es bilateral y está presente desde el nacimiento, no es progresivo, puede haber ruptura corneal espontánea
DEGENERACIÓN MARGINAL PELÚCIDA	Es una ectasia corneal del adulto, hay adelgazamiento inferior y periférico, no se observan los signos de queratocono
SÍNDROME DE CórNEA FRÁGIL	Hay hipermovilidad articular, hipoacusia, adelgazamiento corneal extremo, escleras azules, queratocono o queratoglobo, miopía alta, predisposición a rupturas corneales recurrentes Es AR: tipo 1 gen <i>ZNF469</i> , OMIM #229260; tipo 2 gen <i>PRMD5</i> , OMIM #614170
SÍNDROME EDICT	Distrofia endotelial, hipoplasia del iris, catarata, adelgazamiento del estroma corneal, queratocono. Es AD, gen <i>MIR184</i> , OMIM #614303

RETINOBLASTOMA

DEFINICIÓN	Neoplasia maligna primaria intraocular más frecuente en la infancia. Se origina de células indiferenciadas del neuroectodermo provenientes de la retina sensorial
ETIOLOGÍA	Hay casos esporádicos (60%) y hereditarios con patrón AD (30-40%). En todos los casos hay una primera mutación (somática o germinal) en el gen <i>RB1</i> (OMIM #180200) y se requiere de la pérdida o inactivación de ambos alelos del gen <i>RB1</i> para inducir la formación tumoral (revisar teoría de Knudson). En los casos esporádicos, la pérdida o inactivación de ambos alelos se presenta a nivel somático (retina). En los casos hereditarios la primera mutación de <i>RB1</i> ocurre a nivel germinal Se han identificado casos unilaterales con mutación en el oncogen <i>MYCN</i> (1.4%)
INCIDENCIA	1:16,000-18,000 RNV
MOTIVO DE CONSULTA	Leucocoria (60%), estrabismo (20%)
Manifestaciones oculares	
PPM	Endotropia o exotropia
PÁRPADOS	Proptosis en caso de invasión orbitaria; inflamación orbitaria (casos de diagnóstico tardío)
CONJUNTIVA	Inyección ciliar en caso de uveítis anterior
CÓRNEA	Buftalmos en caso de glaucoma secundario
CA	Hipema (sangre en CA) y células secundarias a inflamación por invasión del segmento anterior
IRIS	Nódulos en caso de uveítis anterior asociado o no a <i>pseudohipopion</i>
CRISTALINO	Transparente
VÍTREO, RETINA	Hemorragia vítrea. Lesión homogénea blanca, en forma de cúpula, con proyección hacia el vítreo, áreas de calcificación, aumento de la vasculatura, los vasos son prominentes en las regiones circundantes al tumor. Con el crecimiento del tumor se induce DR (patrón exofítico). Existe la posibilidad de crecimiento con siembra de células hacia el vítreo o bien hacia los espacios subretinianos (patrón endofítico) También hay casos en los que no hay una masa circunscrita y el crecimiento tumoral es infiltrativo y difuso, en estos casos puede quedar enmascarado como una uveítis, hipema y glaucoma secundario
MÁCULA	Puede estar involucrada en el DR
PAPILA	Excavada en caso de glaucoma secundario
Manifestaciones extraoculares	
	Existen casos de retinoblastoma asociados con delección 13q14 (OMIM #613884), los pacientes presentan dismorfias y retraso global del neurodesarrollo, se recomienda cariotipo de alta resolución, microarreglos y FISH Se denomina retinoblastoma trilateral a la presencia de una tercera neoplasia intracra-neal de línea media, lo más común es un pineoblastoma, idéntico desde el punto de vista histológico a retinoblastoma, esto ocurre en un 3% de los casos En los casos hereditarios existe mayor riesgo de desarrollar una segunda neoplasia como: osteosarcoma, melanoma, fibrosarcoma, condrosarcoma, rabdomiosarcoma, cáncer renal, de vejiga, pulmón y páncreas, entre otros

Estudios diagnósticos

El diagnóstico es clínico, habitualmente los padres notan el aspecto diferente del ojo afectado. La oftalmoscopia indirecta bajo dilatación permite el diagnóstico
La ecografía es el estudio de elección: se detecta una masa única o múltiple, heterogénea, con presencia de calcio en el 85-90% de los casos
TAC, ayuda a delimitar la extensión tumoral y presencia de calcificaciones, sin embargo, es recomendable evitar el estudio por la exposición a radiación
RMC se utiliza para valorar extensión
Histopatología muestra las clásicas rosetas de Flexner-Wintersteiner, Homer-Wright y floretas. Hay necrosis celular

Abordaje genético

En todos los casos realizar análisis molecular de *RB1*, que confirma o descarta la presencia de mutación germinal en *RB1*
En un análisis preliminar la historia familiar permite establecer si se trata de un caso esporádico o familiar. También es importante saber si es unilateral o bilateral
Los casos familiares van a seguir un patrón de herencia AD, sin embargo, por la falta de penetrancia (asumiendo el 90%), el riesgo de desarrollar retinoblastoma se considera de 45%
De los casos esporádicos, sin antecedentes familiares, es importante el dato de unilateralidad o bilateralidad
Los casos bilaterales se consideran en su totalidad hereditarios (100%)
15% de los casos unilaterales podrán ser hereditarios
Se describen formas frustras o "retinomas": lesiones cicatrízales en retina compatibles con un retinoblastoma abortivo, este dato se debe buscar tanto en los casos esporádicos como familiares
También se deben considerar dentro de los antecedentes familiares otras neoplasias, como: osteosarcoma, melanoma, fibrosarcoma, condrosarcoma, rhabdomioma, cáncer renal, de vejiga, páncreas y pulmón, entre otros
En los casos esporádicos unilaterales se considera un riesgo empírico para los padres menor a 1% (por la posibilidad de mosaicismo no detectado), para la descendencia de los pacientes es de 5%
En los casos demostrados con mutación en *RB1* existe la posibilidad de diagnóstico prenatal en líquido amniótico, así como diagnóstico preimplantación

Abordaje integral

Depende del tamaño y extensión del tumor. Se ofrece enucleación, crioterapia, radioterapia, quimioterapia o una combinación de estos
Si se demuestra mutación en *RB1* es importante el seguimiento y vigilancia de los pacientes a largo plazo por la posibilidad de una segunda tumoración
Existen modelos experimentales en ratones con opciones de tratamiento

Diagnósticos diferenciales

PVF, enfermedad de Coats, ROP, toxocariasis, DR congénito (Norrie), VREF, displasia vitreoretiniana

RETINOSQUISIS JUVENIL LIGADA AL CROMOSOMA X

DEFINICIÓN	Degeneración vitreoretiniana caracterizada por la formación de quistes intrarretinianos
ETIOLOGÍA	Herencia recesiva XL, gen <i>RS1</i> (OMIM #312700). Mutaciones en exones 4 y 6 son comunes
INCIDENCIA	1:5,000-25,000 varones
MOTIVO DE CONSULTA	Mala AV en la primera década de la vida
Manifestaciones oculares	
AV	Rango de 20/60 a los 20 años que disminuye a 20/200 a los 60
PPM	Estrabismo, en ocasiones nistagmo
PÁRPADOS Y SEGMENTO ANTERIOR	Normales
VÍTREO, RETINA	Hemorragias vítreas o intrarretinianas (33%) DR (5-22%) Formación de quistes en retina periférica, es común en cuadrante ínfero temporal Velos vítreos y opacidades sobre la zona de retinosquisis
MÁCULA	Maculopatía estelar, o en forma de rueda, con apariencia quística y esquisis foveal. Puede ser la única anomalía, se inicia en la niñez En algunos casos la formación quística es temprana y desaparece Hay casos descritos con sintomatología tardía, por lo que el diagnóstico puede ser más complejo En ocasiones los cambios semejan la imagen de "bronce martillado" de enfermedad de Stargardt La enfermedad suele ser estable sin mayor progresión por años. Se puede observar atrofia macular tardía con mayor pérdida de la capacidad visual Habitualmente en las portadoras no hay datos clínicos, pueden encontrarse cambios mínimos del ERG
PAPILA	Normal
OTRAS	Rara vez nictalopía o pérdida del CV
Manifestaciones extraoculares	
	No se conocen manifestaciones a nivel sistémico
Estudios diagnósticos	
OCT MACULAR	Permite evidenciar espacios quísticos en las capas internas de la retina
FAG	No muestra fuga de colorante o verdadero EMQ, se observan defectos en ventana
ERG	Muestra disminución selectiva de la amplitud de la onda "a", más inversión de la onda "b", se conoce como ERG negativo
PRUEBAS DE VISIÓN AL COLOR	Normales, se pueden detectar defectos del eje tritán asociados a patología parafoveal
CsVs	Muestran escotomas absolutos en las áreas de esquisis periférica
ANÁLISIS MOLECULAR	Para establecer diagnóstico definitivo

Manejo integral

Ayudas ópticas, manejo de estrabismo y DR
Evitar deportes de contacto y traumas craneales
Tratamiento con dorzolamida, se reporta mejoría visual y atenuación de quistes

Diagnósticos diferenciales

EMQ	Asociado a otras distrofias de retina, como RP
ENFERMEDAD DE STARGARDT	Distrofia macular juvenil, se observa granularidad fina en epitelio pigmentario central, con aspecto de bronce "martillado" (ver capítulo)
ENFERMEDAD DE GOLDMANN-FAVRE O SÍNDROME ENHANCED S-CONE	Hay nictalopía, cambios pigmentarios, catarata progresiva y retinosquiasis central y periférica, es AR, por lo tanto, afecta ambos sexos, gen <i>NR2E3</i> , OMIM #268100
CNE	Nictalopia, fondo de ojo normal o fondo albipunctatus, ERG negativo (ver capítulo)
SÍNDROME DE WAGNER	Vitreorretinopatía relacionada con mutaciones en <i>VCAN</i> OMIM #143200, hay miopía de leve a moderada, condensaciones vítreas, degeneración reticular, atrofia coriorretiniana, pérdida del EPR, nictalopía y pérdida del CV, no hay riesgo elevado de DR. El ERG muestra reducción en la respuesta de conos y bastones. No se asocia con alteraciones sistémicas, es AD
RETINOSQUISIS SENIL	Tomar en cuenta este diagnóstico en los casos de inicio tardío

RETINOSIS PIGMENTARIA (DISTROFIA BASTÓN-CONO)

DEFINICIÓN	Grupo de enfermedades hereditarias caracterizadas por degeneración progresiva de los fotorreceptores y del EPR. Es la forma más común de ceguera hereditaria, 20-30% de los pacientes presentan alteraciones sistémicas, considerándose como RP sindrómica
ETIOLOGÍA	<p>Heterogeneidad genética con >200 genes identificados. Se reconocen diferentes patrones de herencia: AD, AR, XL, mitocondrial, herencia digénica. La frecuencia del involucro de los genes varía entre las poblaciones</p> <p>Los siguientes son los más frecuentes, entre paréntesis se indica el tipo de herencia: <i>USH2A</i>, OMIM #613809 (AR); <i>RPGR</i>, OMIM #300029 (XL); <i>EYS</i>, OMIM #602772 (AR); <i>RHO</i>, OMIM #613731 (AD, AR); <i>RP1</i>, OMIM #180100 (AD, AR); <i>PDE6B</i>, OMIM #613801 (AR); <i>PRPF31</i>, OMIM #600138 (AD); <i>RP2</i>, OMIM #312600 (XL); <i>SNRNP200</i>, OMIM #610359 (AD); <i>CNGB1</i>, OMIM #613767 (AR); <i>CRB1</i>, OMIM #600105 (AR); <i>IMPDH1</i>, OMIM #180105 (AD); <i>PDE6A</i>, OMIM #613810 (AR); <i>PROM1</i>, OMIM #612095 (AR); <i>PRPF8</i>, OMIM #600059 (AD); <i>RBP3</i>, OMIM #615233 (AR); <i>RDH12</i>, OMIM #612712 (AD, AR); <i>RPE65</i>, OMIM #613794 (AR); <i>TOPORS</i>, OMIM #609923 (AD)</p> <p>Los siguientes genes están involucrados en <1%, con herencia AR: <i>ABCA4</i>, OMIM #601718; <i>ARHGEF18</i>, OMIM #617433; <i>ARL2BP</i>, OMIM #615434; <i>BBS2</i>, OMIM #616562; <i>C2orf71</i>, OMIM #613428; <i>CDHR1</i>, OMIM #613660; <i>CERKL</i>, OMIM #608380; <i>CLRN1</i>, OMIM #614180; <i>CNGA1</i>, OMIM #613756; <i>CWC27</i>, OMIM #250410; <i>FAM161A</i>, OMIM #606068; <i>HGSNAT</i>, OMIM #616544; <i>IDH3A</i>, OMIM #619007; <i>IDH3B</i>, OMIM #612572; <i>IFT140</i>, OMIM #617781; <i>IFT172</i>, OMIM #616394; <i>IMPG2</i>, OMIM #613581; <i>KIZ</i>, OMIM #615780; <i>LRAT</i>, OMIM #613341; <i>MAK</i>, OMIM #614181; <i>MERTK</i>, OMIM #613862; <i>NEK2</i>, OMIM #615565; <i>PDE6G</i>, OMIM #613582; <i>POMGNT1</i>, OMIM #617123; <i>PRCD</i>, OMIM #610599; <i>REEP6</i>, OMIM #617304; <i>RP1L1</i>, OMIM #618826; <i>RPGRIP1</i>, OMIM #608194; <i>SAG</i>, OMIM #613758; <i>SLC7A14</i>, OMIM #615725; <i>SPATA7</i>, OMIM #604232; <i>TTC8</i>, OMIM #613464; <i>TULP1</i>, OMIM #600132; <i>ZNF408</i>, OMIM #616469; <i>ZNF513</i>, OMIM #613617</p> <p>Los siguientes genes están involucrados en <1%, con herencia AD: <i>BEST1</i>, OMIM #613194, <i>CA4</i>, OMIM #600852; <i>FSCN2</i>, OMIM #607921; <i>GUCA1B</i>, OMIM #613827; <i>HK1</i>, OMIM #617460, <i>KLHL7</i>, OMIM #612943; <i>NRL</i>, OMIM #613750; <i>PRPF3</i>, OMIM #601414; <i>PRPF4</i>, OMIM #605922; <i>PRPF6</i>, OMIM #613983; <i>RGR</i>, OMIM #613769; <i>RP9</i>, OMIM #180104</p> <p>Los siguientes genes están involucrados en <1% con herencia AD, AR y digénica: <i>PRPH2</i> y <i>ROM1</i>, OMIM #608133</p> <p>El gen <i>OFD1</i> OMIM #300424 está involucrado en <1%, herencia XL</p> <p>En el 30% de los casos no se identifica el gen involucrado</p> <p>Algunos de estos genes pueden causar otros fenotipos oculares (heterogeneidad alélica)</p>
INCIDENCIA	1:3,500-4,000
MOTIVO DE CONSULTA	Nictalopía, disminución de AV y pérdida del CV El inicio y la progresión son muy variables, hay formas infantiles rápidamente progresivas. En la mayoría de los casos el primer síntoma puede ser nictalopía desde la niñez o en la adolescencia
Manifestaciones oculares	
AV	Disminuida. Rango desde 20/20 hasta la ceguera
PPM	Estrabismo, nistagmo en casos de inicio temprano
PIO	Normal
PÁRPADOS Y ANEXOS	Sin alteraciones
CONJUNTIVA	Sin alteraciones

CÓRNEA	Sin alteraciones
CA	Sin alteraciones
IRIS	Sin alteraciones
CRISTALINO	Catarata subcapsular posterior 45%
RETINA	Al inicio cambios del EPR, en la progresión dispersión de pigmento en periferia y en forma de espículas óseas, adelgazamiento de vasos retinianos
MÁCULA	Inicialmente cambios en el reflejo foveal, en la progresión cambios pigmentarios. Otros: EMQ (50%), agujero macular, membrana epirretiniana (36%)
PAPILA	Pálida, drusas
OTRAS	Fotopsias, errores refractivos, miopía alta usualmente en los casos con herencia XL, pigmento en vítreo
Manifestaciones extraoculares	
	Si hay datos sistémicos considerar la posibilidad de síndromes asociados, las manifestaciones sistémicas pueden ser tempranas o tardías
Estudios diagnósticos	
ERG	Inicialmente hay respuesta subnormal de bastones, con la progresión la respuesta disminuye en las demás fases y finalmente está abolida en estadios avanzados en todas las fases
EOG	Índice Arden disminuido, no se considera un estudio necesario
CsVs	Disminución del CV periférico de manera gradual hasta llegar a una visión tubular
OCT	Pérdida progresiva de las capas externas de la retina, inicialmente sólo muestra desorganización, con el tiempo se va adelgazando por la atrofia de los fotorreceptores. Los segmentos internos se conservan
AF	Marca la disrupción del EPR de manera inicial; anillo foveal hiperautofluorescente, marca la zona de transición entre retina normal y anormal
ANÁLISIS MOLECULAR	Estudio molecular para determinación del gen causal
Manejo integral	
	<p>Refracción, ayudas ópticas y herramientas digitales para pacientes con baja visión; rehabilitación con entrenamiento en orientación y movilidad. Evitar exposición solar, usar lentes con filtro solar UV</p> <p>No se ha demostrado mejoría con tratamientos alternos: vitaminas A y E, suplementos alimenticios con omega, ozonoterapia, entre otros</p> <p>Manejo de complicaciones oculares: catarata y EMQ</p> <p>Visión artificial con implantes retinianos o corticales (algunos están fuera del mercado como Argus II)</p> <p>Los implantes son costosos y ofrecen una visión rudimentaria por lo que se debe escoger con cuidado a los candidatos y no ofrecer falsas expectativas</p> <p>El análisis familiar debe ser cuidadoso, tratando de identificar otros familiares afectados. Este puede requerir de una revisión oftalmológica de los posibles afectados</p> <p>Análisis molecular utilizando paneles de genes, en ocasiones se requiere de análisis del exoma o genoma completos (WES y WGS)</p>

Diagnósticos diferenciales

DISTROFIA CONO-BASTÓN	Los cambios iniciales se deben a involucro de conos con pérdida de visión central y fotofobia; sin embargo, los bastones también se involucran de manera tardía, por lo que es difícil diferenciarlos y los cuadros con frecuencia se solapan (ver capítulo)
OTRAS DISTROFIAS DE RETINA	Como coroideremia y atrofia girata: la sintomatología puede ser semejante con disminución de AV progresiva, nictalopía y pérdida del CV. Las características de retina ayudan a distinguir las diferentes distrofias aunque hay muchos casos en los que el diagnóstico definitivo se establece con el análisis molecular
RETINOPATÍA PIGMENTARIA POR CLOROQUINA O HIDROXICLOROQUINA	Los pacientes que han recibido cloroquina o hidroxiclороquina por un periodo largo (7 años) pueden presentar maculopatía y espículas óseas en la retina periférica. El predictor más importante de toxicidad es la dosis acumulada. La dosis acumulativa de 1 kg se alcanza a los 7 años, cuando se toma la dosis comúnmente recetada de 400 mg de hidroxiclороquina al día. La prueba de adaptometría a la oscuridad suele ser normal, a diferencia de lo que ocurre en RP
SÍNDROMES CON RP	Síndrome de Usher, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de Alström , entre otros

VARIANTES DE RETINOSIS PIGMENTARIA

INICIO TARDÍO

CARACTERÍSTICAS

Inicio 50 años
Hay genes que pueden darnos estos cuadros de inicio tardío; sin embargo, siempre es importante descartar que no sea una pseudoretinitis ocasionada por diversos factores, como:
Medicamentos: cloroquina, hidroxiclороquina
Infecciosos: sífilis, enfermedad de Lyme, rubéola, citomegalovirus
Inflamatorios: sarcoidosis, LES
Otros: deficiencia de vitamina A, síndrome paraneoplásico, trauma, DR antiguo, atrofia retinocoroidea pigmentaria paravenosa

PERICENTRAL

CARACTERÍSTICAS

Las alteraciones pigmentarias y la atrofia retiniana presentan una distribución anular, respetando el área central macular y la periferia, extendiéndose hacia la región temporal de la papila. Puede ser una enfermedad lentamente progresiva o estacionaria. En los CsVs hay un escotoma anular y el ERG muestra una reducción en la respuesta de los bastones
En los casos familiares otros individuos afectados pueden exhibir un cuadro típico de RP

SECTORIAL

CARACTERÍSTICAS

Se caracteriza por alteraciones pigmentarias en áreas simétricas, usualmente son los cuadrantes inferiores
La progresión es lenta, pero puede evolucionar a afectar toda la retina
El defecto en el CV corresponde con el sector retiniano dañado (escotoma en los cuadrantes supero-temporales)
El ERG muestra reducción en la amplitud
Hay casos familiares con mutaciones en *RHO*. Algunos de los afectados pueden mostrar un cuadro típico de RP

UNILATERAL

CARACTERÍSTICAS

Esta variante es controvertida. Las características son las observadas en la RP típica en forma unilateral; sin embargo, podría tratarse de cambios pigmentarios secundarios a otros procesos y no RP
El ERG muestra respuesta alterada solamente en el ojo afectado
Se debe esperar por lo menos 5 años para descartar la posibilidad de RP asimétrica
Hay casos reportados con variantes en *RP1*, *RPGR* y *ABGL5*

PUNCTATA ALBESCENS

CARACTERÍSTICAS

Se observan lesiones punteadas blancas distribuidas en toda la retina, estas lesiones pueden disminuir a medida que se presenta la atrofia retiniana. Se ha descrito con mutaciones en ciertos genes: *LRAT*, *PRPH2*, *RHO* y *RLBP1*
También se ha descrito en otras variantes de distrofias retinianas: CNE con fondo *albi-punctatus*

COATS-like

CARACTERÍSTICAS

Se ha descrito retinopatía exudativa con telangiectasias, depósitos lípidos y DR en conjunto con los cambios de RP. Los cambios son bilaterales, a diferencia de la enfermedad de Coats. Se relaciona con mutaciones en *CRB1* (7-15% de los casos), se presume que puede haber factores externos o modificadores

SÍNDROMES ASOCIADOS A DISTROFIAS HEREDITARIAS DE RETINA, INCLUYENDO RETINOSIS PIGMENTARIA, DISTROFIA CONO-BASTÓN, MACULOPATÍAS (PARA LOS SÍNDROMES DE BARDET-BIEDL, USHER Y ALSTRÖM VER CAPÍTULOS)

ABETALIPOPROTEINEMIA (SÍNDROME DE BASSEN-KORNZWEIG)

ETIOLOGÍA	Herencia AR, gen <i>MTTP</i> , OMIM #200100
MANIFESTACIONES OCULARES	Cambios pigmentarios en retina, semejantes a RP, en algunos casos RP <i>albescens</i> , puede afectarse o no la mácula. Hay nictalopía y respuesta alterada del ERG para conos y bastones Otras características: estrías angioides, oftalmoplejía, ptosis, estrabismo y nistagmo
MANIFESTACIONES EXTRAOCULARES	Hay malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles, ocasionando enfermedad celiaca, esteatorrea, neuropatía progresiva, ataxia, acantosis de eritrocitos, esteatosis hepática
ESTUDIOS AUXILIARES	Se encuentran niveles de colesterol muy bajos y ausencia de beta lipoproteínas Niveles séricos bajos de vitaminas A y E Análisis molecular para confirmación diagnóstica
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES	Hipobetalipoproteinemia familiar Otras entidades con RP y ataxia como síndrome de Joubert
MANEJO	Suplementos orales diarios de vitamina E: 2,400-12,000 UI/día; vitamina A: 100-400 U/kg/día; vitamina D: 1,000 mg/día; vitamina K 5 mg/día

ADRENOLEUCODISTROFIA NEONATAL

ETIOLOGÍA	Herencia AR, gen <i>PEX</i> , OMIM #202370. Es un trastorno de la biogénesis de los peroxisomas. Forma parte del espectro del síndrome cerebro-hepato-renal o de Zellweger
MANIFESTACIONES OCULARES	Endotropía, catarata (45%), retinopatía pigmentaria (82%), con manchas en media periferia conocidas como de "leopardo", atrofia óptica
MANIFESTACIONES EXTRAOCULARES	Hipotonía severa, retraso y deterioro progresivo del neurodesarrollo, convulsiones, desmielinización cerebral, polimicrogiria y atrofia adrenal
ESTUDIOS AUXILIARES	ERG: no hay respuesta RMC: desmielinización Análisis molecular para confirmación diagnóstica
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES	Otras enfermedades lisosomales con leucodistrofia como el grupo de las gangliosidosis (Tay-Sachs), entre otras

SÍNDROME DE ALSTRÖM (VER CAPÍTULO)

ETIOLOGÍA	Herencia AR, <i>ALMS1</i> , OMIM #203800
MANIFESTACIONES OCULARES	Nistagmo y baja visión en los primeros años. Los datos clínicos de retina corresponden más a una distrofia cono-bastón, con involucro macular y pocos cambios pigmentarios
MANIFESTACIONES EXTRAOCULARES	Hipoacusia neurosensorial, obesidad, acantosis nigricans, DM, hipertrigliceridemia, cardiomiopatía, nefropatía, hipogonadismo
ESTUDIOS AUXILIARES	Exámenes de laboratorio, audiometría, ECO, análisis molecular para confirmación diagnóstica
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES	Síndrome de Bardet-Biedl

SÍNDROMES DE ARTS Y CHARCOT-MARIE-TOOTH (CMTX5)

ETIOLOGÍA	Los síndromes de Arts y Charcot-Marie-Tooth se consideran condiciones alélicas XL por variantes patogénicas en el gen <i>PRPS1</i> . Arts, OMIM #301835 (Xq22); Charcot-Marie-Tooth OMIM #311070
MANIFESTACIONES OCULARES	Síndrome de Arts: atrofia óptica Síndrome de Charcot-Marie-Tooth: atrofia óptica, RP, atrofia macular
MANIFESTACIONES EXTRAOCULARES	Síndrome de Arts: déficit mental, hipotonía temprana, ataxia, retraso motriz, hipoacusia Síndrome de Charcot-Marie-Tooth: polineuropatía con disminución de la fuerza y atrofia de miembros inferiores, reflejos osteotendinosos disminuidos, ataxia, pie cavo, hipoacusia neurosensorial
ESTUDIOS AUXILIARES	Audiometría, RM, análisis molecular para confirmación diagnóstica
OTROS ASPECTOS GENÉTICOS	Otra variante alélica es una hipoacusia XL (DFNX1); se considera que las 3 entidades forman parte de un espectro fenotípico y hay superposición de los síntomas Existe gran variabilidad en las manifestaciones, incluso intrafamiliar Los varones tienen sintomatología más severa, las mujeres pueden estar afectadas

ATAXIA ESPINOCEREBELOSA TIPO 7, SCA7

ETIOLOGÍA	AD, gen <i>ATXN7</i> , OMIM #164500
MANIFESTACIONES OCULARES	Distrofia cono-bastón, cambios maculares tempranos, oftalmoplejía
MANIFESTACIONES EXTRAOCULARES	Ataxia, temblor, atrofia olivopontocerebelosa
ESTUDIOS AUXILIARES	RMC, análisis molecular para confirmación diagnóstica
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES	Síndromes de NARP, Arts, Joubert

ENFERMEDAD DE BATTEN (CEROIDOLIPOFUSCINOSIS NEURONAL)

ETIOLOGÍA	Es una variedad de desorden neurodegenerativo de inicio en la niñez. Es una enfermedad de depósito lisosomal. El patrón hereditario es AR Hay variedades: infantil, infantil tardía, juvenil y del adulto. Genes <i>PPT1 (CLN1)</i> , OMIM #256730; <i>TPP1 (CLN2)</i> , OMIM #204500; <i>CLN3</i> , OMIM #204200 (85% deleción exón 7 y 8); <i>CLN5</i> , OMIM # 256731; <i>CLN6</i> , OMIM #601780
MANIFESTACIONES OCULARES	En el 80%, el dato inicial es el deterioro visual. Hay nistagmo. La retina puede tener un aspecto normal o bien datos de RP severa; hay cambios maculares con aspecto de "tiro al blanco" y dispersión de pigmento macular, atenuación vascular y atrofia del NO. Los pacientes tienen una posición de la mirada distraída
MANIFESTACIONES EXTRAOCULARES	Retraso global del neurodesarrollo, alteraciones de la conducta, déficit mental, síntomas psicóticos, alteraciones del sueño, hipotonía, ataxia, convulsiones El deterioro neurológico y visual son progresivos evolucionando a ceguera y fallecimiento temprano
ESTUDIOS AUXILIARES	RMC, análisis molecular para confirmación diagnóstica

OTROS ASPECTOS GENÉTICOS	<p>Hay mutaciones en <i>CLN3</i> relacionadas con una distrofia de retina aislada, pueden iniciar de manera temprana en la primera década de la vida o tardía, como RP. En las de inicio temprano la pérdida visual no es tan severa como en Batten. También se ha observado que estas distrofias aisladas tienen mayor involucro macular, a diferencia de un cuadro típico de RP, a pesar del daño, se observa la preservación de conos en el ERG multifocal y OCT</p> <p>Además del cuadro típico de Batten y las distrofias aisladas, otras mutaciones en <i>CLN3</i> se relacionan con un cuadro tardío de JNCL, las manifestaciones neurológicas son de inicio tardío</p>
SÍNDROME DE COCKAYNE	
ETIOLOGÍA	Herencia AR, <i>ERCC8</i> , OMIM #216400 (tipo A); y <i>ERCC6</i> , OMIM #133540 (tipo B, 80%)
MANIFESTACIONES OCULARES	Catarata congénita, atrofia óptica
MANIFESTACIONES EXTRAOCULARES	Retraso importante en el crecimiento y desarrollo, caquexia, retraso global del neurodesarrollo, fotosensibilidad de la piel, demencia prematura, hipoacusia, fallecimiento temprano
ESTUDIOS AUXILIARES	Cariotipo o microarreglos, RMC, tamiz metabólico ampliado
SÍNDROME DE COHEN	
ETIOLOGÍA	Herencia AR, <i>VPS13B</i> , OMIM #216550
MANIFESTACIONES OCULARES	Estrabismo, miopía alta, maculopatía, atrofia óptica
MANIFESTACIONES EXTRAOCULARES	Peso bajo al nacer, hipotonía, déficit intelectual variable, personalidad sociable, microcefalia, obesidad, dedos largos, angostos, incisivos prominentes, neutropenia intermitente
ESTUDIOS AUXILIARES	BH, ERG, análisis molecular para confirmación diagnóstica
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES	Síndrome de Bardet-Biedl
SÍNDROME DE HALLERVORDEN-SPATZ	
ETIOLOGÍA	Neurodegeneración por deficiencia de pantotenasa-kinasa 2 Herencia AR, <i>PANK2</i> , OMIM #234200
MANIFESTACIONES OCULARES	RP
MANIFESTACIONES EXTRAOCULARES	<p>La deficiencia enzimática ocasiona acumulación de hierro cerebral en ganglios basales y otras regiones</p> <p>Se manifiesta con movimientos extrapiramidales como parkinsonismo y distonía</p> <p>Se reconocen 3 variedades:</p> <p>Clásica: inicio primera década de la vida, progresión rápida, pérdida de deambulaci3n 15 años después</p> <p>Atípica: inicio 2ª década de la vida, progresión lenta, mantienen deambulaci3n 15 años después</p> <p>Intermedia: puede ser inicio temprano y progresión lenta (se asocia con RP) o inicio tardío y rápida progresión, se asocia con problemas de lenguaje y psiquiátricos</p>
ESTUDIOS AUXILIARES	En la imagen de RMC se observa el signo del "ojo de tigre" muy característico Análisis molecular para confirmaci3n diagn3stica

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES	Síndrome de Arts, ataxia espinocerebelosa tipo 7, enfermedad de Batten, síndrome de Joubert
-----------------------------------	---

SÍNDROME DE HARP

ETIOLOGÍA	Variedad alélica del síndrome de Hallervorden-Spatz, menos severa. Herencia AR, <i>PANK2</i> , OMIM #607236
------------------	---

MANIFESTACIONES OCULARES	RP
---------------------------------	----

MANIFESTACIONES EXTRAOCULARES	HARP es un acrónimo que indica: hipobetalipoproteinemia, acantosis de eritrocitos, RP, degeneración núcleo pálido
--------------------------------------	---

ESTUDIOS AUXILIARES	RMC, BH, perfil de lípidos, análisis molecular para confirmación diagnóstica
----------------------------	--

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES	Síndrome de Arts, ataxia espinocerebelosa tipo 7, enfermedad de Batten, síndrome de Joubert
-----------------------------------	---

SÍNDROME DE HEIMLER

ETIOLOGÍA	Trastorno de la biogénesis de los peroxisomas. La variedad grave es el síndrome de Zellweger. Herencia AR, <i>PEX6</i> , OMIM #234580
------------------	---

MANIFESTACIONES OCULARES	Quistes en mácula y pigmentación retiniana con aspecto "huellas de oso" (<i>bear-tracks</i>), distrofia bastón-cono
---------------------------------	---

MANIFESTACIONES EXTRAOCULARES	Amelogénesis imperfecta Hipoacusia
--------------------------------------	---------------------------------------

ESTUDIOS AUXILIARES	ERG, OCT, audiometría, análisis molecular para confirmación diagnóstica
----------------------------	---

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES	Síndromes de Usher y Jalili
-----------------------------------	-----------------------------

SÍNDROME DE JALILI

ETIOLOGÍA	Herencia AR, <i>CNNM4</i> , OMIM #217080
------------------	--

MANIFESTACIONES OCULARES	Inicio temprano con nistagmo, fotofobia, pérdida de visión central, discromatopsia, palidez del NO, vasos atenuados, mácula atrófica, dispersión de pigmento, distrofia cono-bastón
---------------------------------	---

MANIFESTACIONES EXTRAOCULARES	Amelogénesis imperfecta
--------------------------------------	-------------------------

ESTUDIOS AUXILIARES	ERG, OCT, análisis molecular para confirmación diagnóstica
----------------------------	--

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES	Síndromes de Heimler y Usher
-----------------------------------	------------------------------

SÍNDROME DE JOUBERT

ETIOLOGÍA	Herencia AR y una variedad XL. Hay heterogeneidad genética, identificándose 28 genes relacionados. Los genes con involucro ocular son: <i>AH1</i> , OMIM #608629; <i>INPP5E</i> , OMIM #213300; <i>ARL13B</i> , OMIM #612291; <i>CC2D2A</i> , OMIM #612285; <i>CEP290</i> , OMIM #610188; <i>KIAA0586</i> , OMIM #616490; <i>MKS1</i> , OMIM #617121; <i>CPLANE1</i> , OMIM #614615
------------------	---

MANIFESTACIONES OCULARES	Distrofia de retina de inicio temprano semejante a ACL o bien a RP, hay alteraciones de la movilidad ocular (apraxia óculo-motora 80%), coloboma retino corioideo (30%), estafiloma macular, nistagmo (72%) y estrabismo (74%)
MANIFESTACIONES EXTRAOCULARES	Alteraciones en la regulación del ritmo respiratorio con episodios de taquipnea, retraso global del neurodesarrollo y nefronoptosis Hay variantes con dismorfias y alteraciones esqueléticas, no en todas hay distrofia de retina Se considera una variedad de ciliopatía
ESTUDIOS AUXILIARES	RMC: hipoplasia del vermis cerebelar, fosa interpeduncular profunda y elongación de los pedúnculos cerebelosos superiores (signo del diente molar) Análisis molecular para confirmación diagnóstica
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES	Síndrome de Senior-Loken El síndrome COACH se considera un subtipo del síndrome de Joubert, es un acrónimo caracterizado por hipoplasia cerebelar, déficit mental (oligofrenia), ataxia, coloboma retinocorioideo y fibrosis hepática. Hay mutaciones en <i>TMEM67</i> , OMIM #216360, <i>CC2D2A</i> , OMIM #619111 y <i>RPGRIP1L</i> OMIM #619113

SÍNDROME DE KEARNS-SAYRE (VER CAPÍTULO)

ETIOLOGÍA	Herencia mitocondrial, OMIM #530000. En la mayoría de los casos ocurren deleciones únicas de ADN mitocondrial de <i>novu</i> , también se describen duplicaciones
MANIFESTACIONES OCULARES	Ptoxis palpebral progresiva y OECP, RP, atrofia óptica
MANIFESTACIONES EXTRAOCULARES	Bloqueo cardíaco, cardiomiopatía, intolerancia al ejercicio, debilidad de los músculos del tronco, extremidades y cara, hipoacusia, baja estatura, alto nivel de proteínas en el LCE
ESTUDIOS AUXILIARES	ERG: respuesta escotópica y fotópica disminuidas; Holter de 24 horas: valoración de bloqueo auriculoventricular y arritmias, análisis del genoma mitocondrial (comúnmente deleciones)
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES	OECP, síndrome de NARP

SÍNDROME DE KJELLIN

ETIOLOGÍA	Herencia AR, <i>ZFYVE26</i> (espasticina) OMIM #270700
MANIFESTACIONES OCULARES	Retina: múltiples <i>flecks</i> del EPR en polo posterior, maculopatía semejante a la enfermedad de Stargardt, sin afectar de manera importante la visión
MANIFESTACIONES EXTRAOCULARES	Paraplejia espástica hereditaria (HSP) con amiotrofia, dificultad para caminar progresiva hacia la 3ª década de la vida, rigidez de piernas, hiperreflexia. Se asocia con disartria, déficit intelectual, demencia progresiva
ESTUDIOS AUXILIARES	RMC: atrofia cerebral y fronto-temporal y análisis molecular para confirmación diagnóstica
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES	Enfermedad de Stargardt

SÍNDROME DE MICROCEFALIA Y CORIORRETINOPATÍA

ETIOLOGÍA	Herencia AD, <i>KIF11</i> (kinesina) OMIM #152950
------------------	---

MANIFESTACIONES OCULARES	La alteración más común es la coriorretinopatía Otros: microftalmos, miopía alta y astigmatismo hipermetrópico Retina: cambios de distrofia; atrofia coriorretiniana por fuera de las arcadas, VREF-like con pliegues retinianos
MANIFESTACIONES EXTRAOCULARES	Microcefalia, linfedema congénito, déficit intelectual
ESTUDIOS AUXILIARES	TAC de cráneo o RMC y análisis molecular para confirmación diagnóstica
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES	Embriopatía por toxoplasmosis o citomegalovirus

SÍNDROME DE NARP

ETIOLOGÍA	Herencia mitocondrial, <i>MTATP6</i> , OMIM #551500 NARP es un acrónimo: Neuropatía, Ataxia, RP
MANIFESTACIONES OCULARES	Nistagmo, RP, atrofia óptica
MANIFESTACIONES EXTRAOCULARES	Retraso global del neurodesarrollo, ataxia, debilidad muscular proximal: neuropatía periférica, crisis epilépticas, demencia, hipoacusia
ESTUDIOS AUXILIARES	RMC Análisis molecular para confirmación diagnóstica
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES	Síndrome de Kearns-Sayre, ataxia espinocerebelosa

SÍNDROME DE PHARC

ETIOLOGÍA	Polineuropatía con hipoacusia, ataxia, retinitis pigmentosa y catarata. Herencia AR, <i>ABHD12</i> OMIM #612674
MANIFESTACIONES OCULARES	RP, catarata subcapsular posterior en adultos jóvenes
MANIFESTACIONES EXTRAOCULARES	Polineuropatía, hipoacusia, ataxia. El cuadro es semejante a la enfermedad de Refsum sin las alteraciones metabólicas
ESTUDIOS AUXILIARES	Audiometría, RMC, análisis molecular para confirmación diagnóstica
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES	Enfermedad de Refsum

ENFERMEDAD DE REFSUM (VARIEDAD INFANTIL)

ETIOLOGÍA	Trastorno de los peroxisomas, los cuales son deficientes y sus funciones están alteradas. Forma parte del espectro del síndrome de Zellweger. Herencia AR, gen <i>PEX1</i> ; OMIM #601539
MANIFESTACIONES OCULARES	Las alteraciones visuales pueden ser severas desde la infancia, semejantes a ACL, hay nistagmo, estrabismo y degeneración retiniana con maculopatía temprana. Se observa un moteado en media periferia de retina: manchas de "leopardo" (también se observan en adrenoleucodistrofia) que desaparecen con el tiempo dejando áreas de atrofia del EPR En etapas tardías puede haber acúmulo de pigmento en mácula y periferia, así como atrofia óptica

MANIFESTACIONES EXTRAOCULARES	Alteraciones faciales: epicanto, implantación baja de pabellones auriculares, pliegue palmar transversal Hipotonía severa, retraso global del neurodesarrollo severo, disfunción hepática con hepatomegalia, anosmia, hipoacusia neurosensorial progresiva, severa. Fallecimiento hacia la 2ª o 3ª década de la vida
ESTUDIOS AUXILIARES	ERG alterado, puede mostrar un patrón negativo y análisis molecular para confirmación diagnóstica
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES	ACL, síndrome de Usher (<i>ver capítulo</i>)

ENFERMEDAD DE REFSUM (TIPO ADULTO)

ETIOLOGÍA	Trastorno de los peroxisomas. Herencia AR, alteración metabólica por deficiencia de la enzima pitalol CoA hidroxilasa, genes <i>PHYH</i> (90%), OMIM #266500 y <i>PEX7</i> , OMIM #614879
MANIFESTACIONES OCULARES	Miosis (pobre respuesta pupilar), catarata, maculopatía, atrofia óptica, RP
MANIFESTACIONES EXTRAOCULARES	Neuropatía periférica con dolores, parestesias y debilidad en las extremidades inferiores, anosmia, hipoacusia neurosensorial, ataxia, alteraciones de la conducción cardíaca, debilidad facial, disfagia, ictiosis, alteraciones esqueléticas, sindactilia, pulgar ancho, acortamiento de 4to metatarsiano y dedo grueso en "martillo"
ESTUDIOS AUXILIARES	Hay elevación de proteínas en LCE, determinación de nivel sérico de ácido fitánico >200 µ mol/l y análisis molecular para confirmación diagnóstica
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES	Síndromes de PHARC y Sjögren-Larsson

SÍNDROME DE SENIOR-LOKEN

ETIOLOGÍA	Herencia AR: <i>NPHP1</i> , OMIM #609583; <i>NPHP4</i> , OMIM #606996; <i>CEP290</i> , OMIM #610189; <i>SDCCAG8</i> , OMIM #613615; <i>IQCB1</i> , OMIM #609254; <i>WDR19</i> , OMIM #616307; <i>TRAF3IP1</i> , OMIM #616629
MANIFESTACIONES OCULARES	Manifestaciones semejantes a ACL o bien con RP
MANIFESTACIONES EXTRAOCULARES	Nefronoptosis: pobre diferenciación cortico medular, quistes, atrofia renal, IRC, poliuria, polidipsia, retraso del crecimiento, anemia, hipoacusia, fibrosis hepática y obesidad, alteraciones esqueléticas: polidactilia
ESTUDIOS AUXILIARES	Exámenes de laboratorio, ultrasonido renal y análisis molecular para confirmación diagnóstica
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES	Síndromes de Joubert y Bardet-Biedl

SÍNDROME DE SJÖGREN-LARSSON

ETIOLOGÍA	Alteración metabólica por deficiencia de la enzima aldehído deshidrogenasa de ácidos grasos (FALDH). Herencia AR, gen <i>ALDH3A2</i> , OMIM #270200
MANIFESTACIONES OCULARES	Maculopatía con inclusiones cristalinas perifoveales, tienen el aspecto de puntos blancos brillantes. También se observa degeneración quística. Adelgazamiento de retina con cambios pigmentarios, disminución de AV y fotofobia. Miopía y astigmatismo

MANIFESTACIONES EXTRAOCULARES	Ictiosis congénita, al nacimiento piel seca y eritematosa. Después del periodo neonatal hay placas hiperqueratóticas en pliegues de flexión, cuello, tórax y piernas. Retraso global del neurodesarrollo; paraparesia espástica, incapacidad para caminar; déficit mental; retraso en el lenguaje, disartria, convulsiones
ESTUDIOS AUXILIARES	RMC: alteraciones en la mielinización; lesiones marcadas en T2 en áreas periventriculares desde lóbulo frontal al occipital OCT: las inclusiones maculares se observan como puntos hiperreflécticos intrarretinianos AF: hiper- e hipofluorescencia FAF: hiper- e hipoautofluorescencia PVE alterados Análisis molecular para confirmación diagnóstica
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES	Distrofia cristalina de Bietti, cistinosis, hiperoxaluria hiperornitinemia. En estas entidades se observan cristales en retina, pero no las características sistémicas

ENFERMEDAD DE STARGARDT

DEFINICIÓN	Distrofia macular juvenil. La enfermedad de Stargardt y el "fondo <i>flavimaculatus</i> " constituyen la misma entidad
ETIOLOGÍA	AR, gen <i>ABCA4</i> (OMIM #248200). Otros fenotipos oculares relacionados con mutaciones en <i>ABCA4</i> y que inicialmente se pueden catalogar como maculopatía son: distrofia co-no-bastón (OMIM #604116) y RP (OMIM #601718) En OMIM se encuentra una variante catalogada como <i>STGD3</i> , AD, está relacionada con <i>ELOVL4</i> (OMIM #600110). Actualmente se ha descartado que sea una variante dominante de la enfermedad de Stargardt Así mismo, <i>STGD4</i> se encuentra relacionada con <i>PROM1</i> (OMIM #603786), que es una maculopatía incluida en los diagnósticos diferenciales de la enfermedad de Stargardt
INCIDENCIA	1: 8,000-10,000
MOTIVO DE CONSULTA	Disminución de AV bilateral, pérdida central, progresiva, fotofobia. Algunos casos refieren dificultad para adaptarse a la oscuridad y distinguir los colores. El inicio es variable, usualmente entre los 6 y 20 años. Aunque la definición implica que la enfermedad es usualmente de inicio en las primeras décadas de la vida, es importante considerar que existen casos de inicio tardío con sintomatología más leve y que pueden confundirse con una degeneración macular relacionada con la edad

Manifestaciones oculares

AV	20/20 (pueden tener discromatopsia); 20/200-20/400 (con escotoma central)
PPM	Fijación extrafoveal
PIO	Normal
PÁRPADOS Y ANEXOS	Sin alteraciones
CONJUNTIVA, CÓRNEA	Sin alteraciones
CA, IRIS, CRISTALINO	Sin alteraciones
MÁCULA	La tríada clásica en el diagnóstico es: 1) Maculopatía 2) <i>Flecks</i> 3) Respeto del área peripapilar Los cambios iniciales pueden ser muy sutiles Ampliación del reflejo foveal o granularidad fina en epitelio pigmentario central (bronce "martillado"). Aproximadamente 20% de los casos inician con maculopatía en "tiro al blanco" antes de la tríada por lo que el diagnóstico se puede confundir con otras maculopatías; así mismo, otros casos se manifiestan con atrofia del EPR geográfica En la progresión de la maculopatía se observa: atrofia de fovea y moteado amarillento (depósitos de lipofuscina) alrededor de la mácula y/o centrales y en áreas cerca de la periferia de retina
RETINA	Los <i>flecks</i> o moteado subretiniano son de color blanco-amarillo, pueden estar rodeando a la fovea o dispersos en el área macular, fuera de las arcadas, o en el área nasal al disco. El aspecto puede variar: pisciforme, redondo, estelar o polimórfico. El moteado puede aparecer-desaparecer dejando atrofia del EPR. Si se presentan a nivel de periferia media a temprana edad pueden indicar pobre pronóstico visual En estadios avanzados puede encontrarse atrofia de la coriocalpilar. Además, cambios pigmentarios centrales o periféricos, algunos en patrón de espículas óseas, atenuación vascular, palidez del NO, semejante a RP

PAPILA	El área peripapilar se mantiene sin cambios. Este dato clínico no es exclusivo de Stargardt, puede presentarse en la distrofia en patrón relacionada con <i>PRPH2</i> y <i>ROM1</i> . También en ACL relacionada con <i>RDH12</i>
Manifestaciones extraoculares	
	No se han descrito
Estudios diagnósticos	
PVC	Defectos leves en la visión al color rojo-verde
PERIMETRÍA DE GOLDMANN	Escotoma central en pacientes con AV menor a 20/40
ERG	Respuesta variable desde normal; subnormal la respuesta de conos y <i>flicker</i> o disminución de forma severa en caso de distrofia cono-bastón
EOG	Puede ser anormal (3:4), es sensible, no específico
FAG	"Silencio coroideo" (62%); defectos en ventana perifoveal. El moteado puede ser hipo- o hiperfluorescente y hay un patrón en parches irregular
OCT	Disminución del grosor foveal (atrofia), pérdida de la zona elipsoide por atrofia del EPR y fotorreceptores
ABORDAJE FAMILIAR	En todos los casos, es importante tomar en cuenta antecedentes familiares de degeneración macular relacionada con la edad, ya que los síntomas se superponen y se pueden confundir las entidades. En comunidades endogámicas o consanguíneas se puede observar un patrón de "pseudodominancia"
ABORDAJE MOLECULAR	Análisis utilizando paneles de genes relacionados con distrofias de retina, el estudio de <i>ABCA4</i> debe incluir regiones intrónicas. En algunos casos se puede requerir análisis del exoma o genoma completo (WES y WGS)
Manejo integral	
	Existen varios ensayos clínicos terapéuticos, las estrategias consisten en: 1) Reemplazo celular (células madre embrionarias) 2) Administración de compuestos, por ejemplo, antioxidantes 3) Terapia génica utilizando adenovirus asociados, nanopartículas y oligonucleótidos antisentido Evitar vitamina A debido a la acumulación acelerada de lipofuscina. Evitar tabaquismo
Diagnósticos diferenciales	
DISTROFIAS MACULARES	En principio, deben tomarse en cuenta como diagnósticos diferenciales otras distrofias maculares, incluyendo a las distrofias cono-bastón Existen más de 38 genes causales de distrofias maculares, entre ellos los que pueden tener manifestaciones semejantes a la maculopatía relacionada con <i>ABCA4</i> están: <i>PRPH2</i> , <i>PROM1</i> , <i>CRX</i> , <i>MT-TL1</i> , <i>RDH12</i> y <i>RPGR</i>
DISTROFIAS CONO-BASTÓN	Usualmente no hay moteados pisciformes, pueden iniciar con nistagmo, hay fotofobia y alteraciones importantes en la visión al color y del ERG. No hay silencio coroideo
ATROFIA COROIDEA AREOLAR CENTRAL	Es de inicio tardío, el moteado en retina y el silencio coroideo no están presentes
FONDO ALBIPUNCTATUS	Variante de CNE, hay un puntilleo subretiniano blanco, del mismo tamaño y forma, hay nictalopía, es estacionario
FACTORES EXTERNOS	Maculopatía por hidroxycloroquina y exposición al sol

SÍNDROME DE STICKLER

DEFINICIÓN	Vitreoretinopatía hereditaria, artro-oftalmopatía. Es la forma más común de DR no traumático en niños y familiar
ETIOLOGÍA	Se reconocen por lo menos 10 variedades. Frecuentemente la herencia es AD Tipo 1: <i>COL2A1</i> , AD, OMIM #108300; existe una variedad AD solo ocular, OMIM #609508 Tipo 2: <i>COL11A1</i> , AD, OMIM #604841 (es alélica con la descripción del síndrome de Marshall OMIM #154780); también hay una variedad AR Tipo 3: <i>COL11A2</i> , AD, OMIM #184840, sin alteraciones oculares (OSMEDA) Tipo 4: <i>COL9A1</i> , AR, OMIM #614134 Tipo 5: <i>COL9A2</i> , AR, OMIM #614284 Tipo 6: <i>COL9A3</i> , AR, OMIM #620022 Tipo 7: <i>BMP4</i> Tipo 8: <i>LOXL3</i> , AR, OMIM #619781 Kniest: <i>COL2A1</i> , AD, OMIM #156550 Displasia espondiloepifisaria congénita: <i>COL2A1</i> , AD, OMIM #183900 Displasia Czech: <i>COL2A1</i> , AD, OMIM #609162
INCIDENCIA	1:10,000
MOTIVO DE CONSULTA	DR bilateral en edad temprana, miopía alta
Manifestaciones oculares	
AV	Disminuida en relación con miopía alta, se describe como congénita y no progresiva, entre -8 y -18 dioptrías Astigmatismo Ceguera por DR
PPM	Estrabismo
PIO	Normal, elevada si se presenta glaucoma secundario por complicaciones
PÁRPADOS Y ANEXOS	Sin alteraciones
CONJUNTIVA	Sin alteraciones
CÓRNEA	Sin alteraciones
CA	Sin alteraciones
IRIS	Sin alteraciones
CRISTALINO	Catarata congénita o juvenil, usualmente de inicio tardío, en cuña o cortical Subluxación del cristalino (rara vez), en algunos casos puede ser congénita y bilateral
VÍTREO	El vítreo es anormal de aspecto membranoso si el gen relacionado es <i>COL2A1</i> y de aspecto de "cuentas" si el gen es <i>COL11A1</i> . La alteración es congénita
RETINA	Cambios en relación con miopía: fondo coroideo, degeneración reticular; se observan desgarros y son más frecuentes en los cuadrantes superotemporales, pueden ser múltiples; el DR es frecuente; en la mitad de los pacientes se presenta en la 2ª década de la vida, es bilateral en el 50% de los casos
MÁCULA	No se describen alteraciones específicas
PAPILA	Estafiloma

OTRAS	Megalofthalmos congénito, principalmente en los tipos 1 y 2 y en las displasias esqueléticas relacionadas con <i>COL2A1</i> Glaucoma 2° o congénito (rara vez)
Manifestaciones extraoculares	
CRANEOFACIALES	Hipoplasia medio-facial, puente nasal ancho, <i>filtrum</i> largo. Las alteraciones faciales pueden ser sutiles y subjetivas, con la edad son menos aparentes Microretrognatia (asociada o no a anomalía de Pierre-Robin), PH (puede ser úvula bífida o PH submucoso)
OSTEOARTICULARES	Artropatía degenerativa precoz, hábito marfanoide, <i>pectus carinatum</i> , hipermovilidad articular (en la niñez), aracnodactilia
AUDITIVAS	Hipoacusia neurosensorial y conductiva en relación con la alteración del paladar. La hipoacusia puede hacerse más evidente con la edad; en el tipo 2 AR es severa y congénita
DISPLASIA DE KNIEST	Hay artropatía severa, talla baja y displasia de falanges
DISPLASIA ESPONDILOEPIFISARIA CONGÉNITA	Talla baja severa, acortamiento rizomélico y tórax en "tonel"
TIPOS 4, 5 Y 6	Displasia espondiloepifisaria
TIPO 7 (<i>BMP4</i>)	Displasia renal
Estudios diagnósticos	
	Audiometría, Rx de articulaciones afectadas y análisis molecular para confirmación diagnóstica
Manejo integral	
	Tratamiento de los defectos del paladar, corrección de los errores de refracción y profilaxis del DR
Diagnósticos diferenciales	
SÍNDROME DE WAGNER (OMIM #143200)	Vitreorretinopatía relacionada con mutaciones en <i>VCAN</i> , hay miopía de leve a moderada, condensaciones vítreas, degeneración reticular, atrofia coriorretiniana, pérdida del EPR, nictalopía y pérdida del CV, no hay riesgo elevado de DR El ERG muestra reducción en la respuesta de conos y bastones. No se asocia con alteraciones sistémicas, es AD
SÍNDROME DE KNOBLOCH	Vitreorretinopatía con miopía alta, catarata, subluxación del cristalino, DR y encefalocele occipital, es AR. Algunos autores consideran que es una variedad del síndrome de Stickler, con mutaciones en <i>COL18A1</i>
MIOPÍA ALTA AISLADA	Error refractivo mayor o igual a 6D, no se asocian alteraciones sistémicas

SÍNDROME DE STURGE-WEBER (ANGIOMATOSIS ENCEFALOTRIGEMINAL)

DEFINICIÓN	Trastorno neurocutáneo caracterizado por malformación capilar facial en "mancha vino de oporto" asociado a angiomas coroidea y leptomenígea ipsilateral
ETIOLOGÍA	Esporádica, mosaico por variantes patogénicas somáticas activadoras en gen <i>GNAQ</i> (OMIM #185300) El gen <i>GNAQ</i> codifica para la subunidad alfa-q de la proteína G, activadora de la fosfolipasa C, proteína que interviene en proliferación celular e inhibición de la apoptosis
INCIDENCIA	1:20,000-50,000 RNV
MOTIVO DE CONSULTA	Glaucoma, mancha en vino de oporto

Manifestaciones oculares

AV	70% AV normal, disminución de AV secundaria a complicaciones
PPM	Estrabismo, nistagmo
PIO	30-70% glaucoma (60% inicio temprano, 40% inicio tardío)
PÁRPADOS Y ANEXOS	Mancha en vino de oporto
ESCLERA	Marcas nevoides, grandes vasos anómalos, hemangiomas, dilatación y tortuosidad de vasos episclerales
CONJUNTIVA	Telangiectasias, hemangiomas, venas conjuntivales dilatadas y tortuosas, vasos alargados y anómalos en conjuntiva
CÓRNEA	Incremento del diámetro corneal si se asocia con glaucoma congénito
CA	No se describen alteraciones específicas
ÁNGULO IRIDOCORNEAL	Malformación del ángulo asociada con el aumento de vascularidad del iris; oclusión del ángulo con sinequias anteriores; también se puede encontrar un ángulo abierto
IRIS	Decoloración del iris, telangiectasias con heterocromía, dilatación y tortuosidad de los vasos del iris; anisocoria
CRISTALINO	<i>Ectopia lentis</i>
RETINA	Dilatación y tortuosidad de vasos retinianos, aneurisma arteriovenoso, glioma, DR, oclusión vena central
MÁCULA	Edema cistoide
COROIDES	Hemangioma coroideo (20-70%) en "salsa de tomate", estrías angioides
PAPILA	Angioma arteriovenoso del NO, papiledema, atrofia óptica, drusas
OTRAS	Anisometropía, crecimiento ocular, buftalmos

Manifestaciones extraoculares

TEJIDOS BLANDOS	Hipertrofia de tejidos blandos (60%), hipertrofia ósea (13%) y nódulos proliferativos o de ectasia progresiva (43%)
NEUROLÓGICAS Y NEUROCOGNITIVAS	Crisis epilépticas atónicas, tónicas o mioclónicas (90%), típicamente focales y de difícil control, espasmos infantiles (90%), hemiparesia (25-60%), hemiplejía transitoria, déficit visual cortical, retraso del neurodesarrollo (50-60%), discapacidad intelectual, déficit de atención, migraña (30-45%)

ENDOCRINOLÓGICAS	Deficiencia de hormona del crecimiento, hipotiroidismo central
Estudios diagnósticos	
USG OCULAR	Valoración de hemangioma de coroides
RM CEREBRAL CONTRASTADA	Valorar malformación vascular leptomenígea, drenaje venoso, reducción volumen cerebral
TAC CEREBRAL O RX CRÁNEO	Evaluación de calcificaciones corticales giriformes en "vías de tren" Urgencia en caso de hemiparesia o crisis epilépticas
PET-FDG	Metabolismo cortical
ANGIOGRAFÍA	En caso de sospecha de oclusiones venosas o lesiones trombóticas
EEG	Tamizaje para valorar involucro cerebral, prevención y manejo oportuno de crisis epilépticas
Manejo integral	
	Exploración oftalmológica cada 3 meses durante el primer año, posteriormente anual para la prevención de glaucoma Seguimiento por Neurología y Neuropsiquiatría
Diagnósticos diferenciales	
SÍNDROME KLIPPEL-TRÉNAUNAY-WEBER (OMIM #149000)	Causado por variantes patogénicas somáticas en <i>PIK3CA</i> , este síndrome consiste en malformaciones capilares-venosas-linfáticas, caracterizadas por grandes hemangiomas cutáneos, capilares y cavernosos, fístula arteriovenosa, linfedema, linfangiomas, hipertrofia asimétrica de extremidades, macrodactilia, sindactilia, polidactilia, oligodactilia, nevus hiperpigmentados, discapacidad intelectual, crisis epilépticas y glaucoma
ASOCIACIÓN PHACES (OMIM #606519)	Acrónimo: malformación cerebral de la fosa P osterior, H emangiomas faciales grandes, A nomalías arteriales, anomalías C ardiacas y coartación aórtica, anomalías oculares (E ye) y anomalías del e S ternón (P HACES). Las alteraciones de la fosa posterior más comunes son malformación de Dandy-Walker y en segundo lugar hipoplasia o displasia unilateral o bilateral del cerebelo. Las alteraciones oculares pueden ser microftalmos o criptoftalmos, esclerocórnea, catarata y defecto colobomatoso, anomalías vasculares de retina incluyendo hemangioma coroideo, anomalías del NO incluyendo <i>morning glory</i> , hipoplasia, coloboma y estafiloma
SÍNDROME WYBURN-MASON	Facomatosis congénita no hereditaria, caracterizada por malformaciones arteriovenosas múltiples-grandes y afectan predominantemente el cerebro, ojos y las estructuras faciales

SÍNDROME DE USHER

DEFINICIÓN	Es la forma más común de la combinación de ceguera-hipoacusia hereditaria. Así mismo es la variedad más común de los síndromes asociados con RP, constituyendo el 18% de los casos
ETIOLOGÍA	<p>Hay 3 variedades, todas con herencia autosómica recesiva y heterogeneidad genética USH1: <i>MYO7A</i>, OMIM #276900; <i>USH1C</i>, OMIM #276904; <i>CDH23</i>, OMIM #601067; <i>PCDH15</i>, OMIM #602083; <i>USH1G</i> (SANS), OMIM #606943 USH2: <i>USH2A</i>, OMIM #276901; <i>ADGRV1</i>, OMIM #605472; <i>WHRN</i>, OMIM #611383 USH3: <i>CLRN1</i>, OMIM #276902</p> <p>Es importante mencionar que otras mutaciones en estos genes pueden causar formas aisladas de hipoacusia hereditaria, así como formas aisladas de RP: <i>USH2A</i> y <i>CLRN1</i> También se reportan casos con herencia digénica, por ejemplo: <i>ADGRV1</i> y <i>PDZD7</i>; <i>CDH23</i> y <i>PCDH15</i></p> <p>La variedad más común es USH2 y constituye 50% de los casos, el gen causal es <i>USH2A</i> en el 90%, en tanto que <i>USH1</i> constituye 25-44% y USH3 2-4%. La prevalencia es mayor en Finlandia y en la población de judíos Ashkenazy</p>
PREVALENCIA	3.5-4.5:100,000
MOTIVO DE CONSULTA	Nictalopia y pérdida del CV, hipoacusia
Manifestaciones oculares	
AV	Disminuida, variable desde 20/20 a ceguera
PPM	Sin alteraciones
PIO	Normal
PÁRPADOS Y ANEXOS	Sin alteraciones
CONJUNTIVA, CÓRNEA, IRIS	Sin alteraciones
CRISTALINO	Catarata subcapsular posterior
RETINA	Dispersión de pigmento en periferia en forma de espículas óseas, adelgazamiento de vasos retinianos, atrofia del EPR
MÁCULA	Cambios pigmentarios
PAPILA	Pálida
OTRAS	<p>El inicio de la sintomatología ocular es variable dependiendo del tipo: USH1: el inicio es en la primera década de la vida, puede progresar a ceguera legal más tempranamente USH2: el inicio de la sintomatología es postpuberal USH3: el inicio es variable, desde la primera década de la vida hasta edad adulta</p>
Manifestaciones extraoculares	
	<p>USH1: hipoacusia neurosensorial bilateral congénita y profunda, alteración vestibular La alteración vestibular favorece retraso en el desarrollo motriz. Los pacientes no desarrollan lenguaje</p> <p>USH2: hipoacusia neurosensorial congénita de leve a moderada para las frecuencias bajas y de severa a profunda para las frecuencias altas. No hay alteración vestibular Hay desarrollo de lenguaje y mejoría de la audición con auxiliares auditivos</p>

	<p>USH3: pérdida auditiva progresiva no congénita, alteración vestibular variable</p> <p>Se han descrito trastornos de la conducta asociados incluyendo autismo, esquizofrenia y déficit de aprendizaje. La causa puede ser multifactorial dada la deprivación sensorial, el estrés, la dificultad diagnóstica, entre otros</p>
Estudios diagnósticos	
ERG	Respuesta abolida en todas las fases
CsVs	Pérdida de visión periférica, evolución hacia visión tubular
OCT	Identifica complicaciones como: EMQ, agujero macular y membrana epiretiniana
POTENCIALES AUDITIVOS	Ayudan a detectar de manera temprana la alteración auditiva
AUDIOMETRÍA	Se demuestra el grado de hipoacusia y la variedad neurosensorial
ABORDAJE GENÉTICO	<p>Análisis familiar</p> <p>Análisis molecular mediante paneles de genes. En algunos casos análisis del exoma o genoma completos (WES, WGS)</p>
Manejo integral	
	<p>Implante coclear para los pacientes con USH1 antes de los 2 años</p> <p>Auxiliares auditivos para USH2 y USH3, en determinados casos pueden ser beneficiados con implante coclear</p> <p>Rehabilitación visual y auditiva. Esto es un reto para los pacientes y familiares dada la doble discapacidad, por ejemplo, en USH2 se inicia con la rehabilitación auditiva como primer dato identificado y cuando se ha logrado esta rehabilitación se nota la sintomatología visual</p> <p>Existen ensayos clínicos terapéuticos usando diferentes estrategias, como: reemplazo génico en USH1 con <i>MYO7A</i>; en USH2 cápsulas subretinianas con células aportando factores neurotróficos ciliares (CNTF) para prolongar la vida de los fotorreceptores; también en USH2 inyecciones intravítreas con oligonucleótidos antisentido para evitar el efecto de la mutación frecuente de <i>USH2A</i> con delección del exón 13</p>
Diagnósticos diferenciales	
SÍNDROME DE ALPORT	Catarata, hipoacusia, nefropatía, maculopatía, hay heterogeneidad genética formas XL, AD y AR (ver capítulo de síndromes con catarata)
SÍNDROME DE ALSTRÖM	RP, hipoacusia, DM, alteraciones metabólicas y cardiomiopatía. Es AR (ver capítulo)
SÍNDROME DE KEARNS-SAYRE	OECP, RP, talla baja, bloqueo atrio-ventricular, DM, ataxia, inicio antes de 20 años. Herencia mitocondrial (ver capítulo)
SÍNDROME DE HEIMLER	RP, hipoacusia, amelogénesis imperfecta y displasia ungueal. Es un trastorno de los peroxisomas, AR (ver capítulo síndromes con RP)
CASOS ATÍPICOS Y OTROS GENES	<p>Existen casos atípicos de síndrome de Usher, por ejemplo: variantes en <i>MYO7A</i> y <i>CDH23</i> pueden causar USH2; variantes en <i>USH2A</i> se han relacionado con USH1 y USH3</p> <p>Hay otros genes relacionados con la asociación de ceguera-hipoacusia, estos por el momento no se consideran como genes causales de Usher, son: <i>HARS</i>, <i>ABHD12</i>, <i>CIB2</i>, <i>CEP250</i>, <i>CEP78</i>, <i>ESPN</i> y <i>ARSG</i></p> <p><i>PDZD7</i> se considera como gen modificador</p>

VITREORRETINOPATÍA EXUDATIVA FAMILIAR. SÍNDROME DE CRISWICK-SCHEPENS

DEFINICIÓN	Enfermedad hereditaria caracterizada por vascularización incompleta de la retina periférica, hay complicaciones como: neoformación de vasos que ocasionan tracción vitreo-retiniana, desprendimientos de retina y eventualmente pérdida de la visión y ceguera
ETIOLOGÍA	Heterogeneidad genética con variedades: AD, AR y XL. La más común es AD EVR1, <i>FZD4</i> , AD, OMIM #133780 EVR2, <i>NDP</i> , XL dominante y recesiva, OMIM #305390 EVR4, <i>LRP5</i> , AD y AR, OMIM #601813 EVR5, <i>TSPAN12</i> , AD, OMIM #613310 EVR6, <i>ZNF408</i> , AD, OMIM #616468 EVR7, <i>CTNNB1</i> , AD, OMIM #617572 Otros: <i>KIF11</i> , <i>JAG1</i> Los genes más frecuentemente involucrados son <i>LRP5</i> y <i>FZD4</i>
PREVALENCIA	Se describe como un desorden muy raro; sin embargo, con estudios moleculares se ha demostrado que 90% de los afectados son asintomáticos, por lo cual se cree que la prevalencia está subestimada
MOTIVO DE CONSULTA	Disminución de AV, nistagmo, estrabismo, leucocoria
Manifestaciones oculares	
AV	20/20 en asintomáticos hasta NPL a edades tempranas
PPM	Normal o desviaciones por déficit sensorial
PIO	Normal
PÁRPADOS Y ANEXOS	Sin alteraciones
CONJUNTIVA	Sin alteraciones
CÓRNEA	No se describen alteraciones específicas
CA	No se describen alteraciones específicas
IRIS	No se describen alteraciones específicas
CRISTALINO	No se describen alteraciones específicas
RETINA	Falta de vascularización e isquemia periférica La isquemia favorece: neovascularización y anastomosis en el borde, masas fibrovasculares periféricas, hemorragia vítrea, rectificación de vasos, exudados, pliegues falciformes, retinosquiasis, tracción vitreo-retiniana, fibroplasia retrolental Las alteraciones previas predisponen a: agujeros, desgarros y desprendimientos de retina (DR) Las alteraciones pueden ser unilaterales, bilaterales y asimétricas Los síntomas se pueden iniciar en la primera década de la vida Se considera que los casos relacionados con <i>NDP</i> y <i>FZD4</i> son los más graves El DR es el síntoma más frecuente en los casos relacionados con <i>LRP5</i> y <i>NDP</i> Los casos relacionados con <i>TSPAN12</i> son los más leves y el síntoma principal son los pliegues de retina
MÁCULA	Ectopia macular
PAPILA	Vasos horizontalizados y emergencia de los vasos en ángulos cerrados

Manifestaciones extraoculares

Existe la variedad denominada pseudoglioma-osteoporosis, que se asocia con disminución de la densidad ósea y predisposición a fracturas, además de las características oculares de VREF. La mutación es en el gen *LRP5*, es AR, OMIM #259770
Los pacientes con VREF y mutación en *LRP5* en estado heterocigoto pueden tener disminución de la mineralización ósea, osteoporosis prematura

Estudios diagnósticos

EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA

Examen completo con dilatación y FAG

VALORACIÓN FAMILIAR

Se recomienda exploración oftalmológica completa con dilatación y FAG en familiares en primer grado por la posibilidad de detectar portadores asintomáticos. Existe expresividad variable intrafamiliar

ANÁLISIS MOLECULAR

Análisis con secuenciación masiva en paralelo usando paneles de genes. Con este análisis se puede detectar el gen causal hasta en 70% de los casos

Manejo integral

La crioterapia o fotocoagulación profiláctica induce la regresión de nuevos vasos causados por la isquemia de la retina avascular
Láser en caso de lesiones predisponentes
Tratamientos convencionales en caso de desprendimientos de retina por tracción
Inhibidores de VEGF

Diagnósticos diferenciales

ROP

Como los datos de VREF y ROP son muy parecidos, es importante consignar en la historia clínica si hay antecedente de prematuridad

ENFERMEDAD DE COATS

Trastorno vascular retiniano idiopático, se caracteriza por telangiectasias y exudados intra- y subretinianos. Afecta varones, es unilateral y no se asocia con alteraciones sistémicas

PVF

Defecto en el desarrollo ocular ocasionado por la falta de regresión del vítreo primario, se caracteriza por catarata, fibroplasia retrolental, microftalmos y membrana vitreoretiniana ([ver capítulo](#))

ENFERMEDAD DE NORRIE

Las manifestaciones son tempranas, hay fibroplasia retrolental, pliegues de retina, DR congénito. Desde el nacimiento puede haber NPL. El tamaño del globo ocular puede ser normal o bien hay una tendencia a desarrollar *ptisis bulbi*. Se asocia con déficit mental, alteraciones de la conducta, deterioro auditivo. Es una variedad alélica por mutaciones en *NDP* y herencia XL, OMIM #310600 ([ver capítulo](#))

INCONTINENTIA PIGMENTI O SÍNDROME DE BLOCH-SULZBERGER

Inicia con alteraciones dérmicas en 3 fases: vesicular, verrucosa y de hiperpigmentación; se asocian alteraciones dentales y neurológicas como retraso psicomotor, crisis epilépticas y microcefalia. Las características oculares son parecidas a VREF con zonas avasculares en retina, neovascularización secundaria, cambios pigmentarios y PVF. Es dominante XL, gen *IKBKG*, OMIM #308300

VITREORRETINOPATÍA INFLAMATORIA NEOVASCULAR AD

Hay inflamación importante tanto en segmento anterior como posterior, cierre vascular con neovascularización, hemorragia vítrea, DR traccional, EMQ, degeneración pigmentaria de retina y glaucoma neovascular. En ERG inicialmente se ve disminución de la onda "b", en fases avanzadas está extinguido. Esta entidad se debe diferenciar a su vez con RP, uveítis y retinopatía diabética proliferativa. Se debe a variantes heterocigotas en *CAPN5*, OMIM #193235

ENFERMEDAD DE VON HIPPEL LINDAU

DEFINICIÓN	Síndrome de cáncer hereditario caracterizado por la predisposición a desarrollar neoplasias benignas y malignas. Los órganos afectados son retina, cerebelo, médula espinal, riñones, hígado, glándulas suprarrenales y páncreas. Las lesiones en retina son benignas
ETIOLOGÍA	AD; 80% son casos familiares; 20% son mutaciones de <i>novo</i> El gen es <i>VHL</i> (tumor supresor) OMIM #193300
INCIDENCIA	1:30,000-40,000. La penetrancia es alta, de 90% a los 65 años
MOTIVO DE CONSULTA	Disminución o pérdida de AV, valoración oftalmológica por sospecha diagnóstica de <i>VHL</i> del paciente o de algún familiar en primer grado

Manifestaciones oculares

AV	En general es buena, 20/20. Dependiendo de las complicaciones pueden llegar a NPL por DR traccional o exudativo
PPM	Ortoposición
PIO	Normal
PÁRPADOS Y ANEXOS	Sin alteraciones
SEGMENTO ANTERIOR	Sin alteraciones
RETINA	Hemangioma retiniano (HR) periférico o en papila. En periferia es más frecuente en región temporal, pueden ser únicos, múltiples o bilaterales. Es una lesión bien definida, redonda, de color naranja a rojizo, con vasos nutricios y de drenaje. Puede ser una lesión estable y asintomática, o bien progresiva formando exudados y edema en la misma región o distante, con DR y hemorragia vítrea Los HR son la manifestación más temprana de la enfermedad (entre la 2ª y 3ª década de la vida) y la segunda en frecuencia después de los hemangioblastomas cerebrales
MÁCULA	Edema macular
PAPILA	Hemangioblastoma de papila, si son pequeños son lesiones difíciles de identificar. Se puede observar un engrosamiento de aspecto rosado en el borde. Papiledema en los casos de hidrocefalia secundaria a hemangioblastomas infratentoriales
OTRAS	Los desprendimientos de retina secundarios pueden ocasionar pérdida visual; en raras ocasiones se presenta neovascularización del iris y glaucoma neovascular que puede evolucionar hacia <i>ptisis bulbi</i>

Manifestaciones extraoculares

Hemangioblastomas cerebrales (principalmente infratentoriales en hemisferios cerebelosos), aunque son lesiones benignas constituyen la principal causa de morbilidad, se presentan en 56% de los casos

Hemangioblastoma en médula espinal, principalmente en región cervical y torácica (14% de los casos)

Carcinoma renal de células claras (25%)

Fecromocitoma (FEO) (17%)

Otros: quistes renales múltiples, quistes simples de páncreas, tumores neuroendocrinos de páncreas, tumores del saco endolinfático, cistadenomas del epidídimo o del ligamento ancho

Se ha descrito poliglobulia como una alteración paraneoplásica, así mismo se ha reportado policitemia en pacientes con cáncer renal y FEO

Criterios clínicos diagnósticos y clasificación

CRITERIOS CLÍNICOS DIAGNÓSTICOS

1. Caso simple (individuo sin historia conocida de VHL) que presenta dos o más lesiones características:
 - a. Dos o más HR, médula espinal o cerebro o un solo hemangioblastoma asociado con una manifestación visceral (múltiples quistes de riñón o páncreas)
 - b. Carcinoma de células renales
 - c. FEO adrenal o extra adrenal
 - d. Tumores del saco endolinfático, cistadenomas papilares del epidídimo o ligamento ancho, o tumores neuroendocrinos de páncreas
2. Individuo con historia familiar positiva de VHL en quien se encuentra presente una o más de las siguientes manifestaciones de la enfermedad:
 - a. HR
 - b. Hemangioblastoma cerebelar o de médula espinal
 - c. FEO adrenal o extra adrenal
 - d. Carcinoma de células renales
 - e. Múltiples quistes renales y pancreáticos

CLASIFICACIÓN

VHL tipo 1: No hay FEO
 VHL tipo 2: Hay FEO
 Tipo 2A: bajo riesgo para carcinoma de células renales
 Tipo 2B: alto riesgo de carcinoma de células renales
 Tipo 2C: sólo hay riesgo de desarrollar FEO, sin otras características de VHL

Manejo integral

La sospecha clínica para el diagnóstico se basa en los criterios anteriores. El diagnóstico definitivo es mediante análisis molecular del gen *VHL*

El estudio y seguimiento del HR se realiza mediante fotografía de campo amplio, FAG, OCT y ultrasonido

El manejo de los HR incluye diversos métodos, entre otros: fotocoagulación con láser, crioterapia, placa de radioterapia, terapia fotodinámica, anti angiogénicos, cirugía vitreo-retiniana en caso de DR

Los lineamientos para el seguimiento de pacientes con VHL y familiares con riesgo de desarrollar esta enfermedad son los siguientes:

- Valoración oftalmológica anual iniciando al año de edad
- RM cerebral y espinal, se inicia a los 12 años, se repite anual o bianualmente
- RM de abdomen iniciando a los 12 años, se repite anualmente
- Monitoreo de la presión arterial, medición de metabolitos de catecolaminas en orina de 24 hrs, medición sérica de metanefrinas, inicio a los 4 años
- Audiograma, inicio a los 16 años, se repite bianualmente

Diagnósticos diferenciales

HR AISLADOS

Los HR pueden presentarse de manera aislada, no siempre están asociados a VHL, en caso de lesiones aisladas se deben diferenciar de: malformación congénita arterio-venosa, tumor proliferativo vascular retiniano, microaneurismas de retina, enfermedad de Coats

NF1 Y ESCLEROSIS TUBEROSA

Aunque las manifestaciones clínicas de NF1 y esclerosis tuberosa son diferentes a VHL, deben considerarse estos diagnósticos en ciertos casos de VHL en los que no se manifiesta una lesión angiomatosa, sino hamartomas vasculares y velos gliales vascularizados

OTROS

Otros diagnósticos diferenciales dadas las manifestaciones extraoculares:
Enfermedad poliquística renal
Síndrome FEO-paraganglioma hereditario
Neoplasia endocrina múltiple
Síndrome de Birt-Hogg-Dubé: enfermedad rara, AD, caracterizada por quistes pulmonares, neumotórax recurrente, carcinoma renal y fibrofoliculomas cutáneos

SÍNDROME DE WAARDENBURG

DEFINICIÓN	Grupo de padecimientos genéticamente determinados, caracterizados por alteraciones pigmentarias e hipoacusia. Constituye aproximadamente el 3% de los niños con hipoacusia prelingual
ETIOLOGÍA	Se distinguen 4 variedades con subtipos, algunas con heterogeneidad genética: WS1, OMIM #193500, gen <i>PAX3</i> , AD WS2A, OMIM #193510, gen <i>MITF</i> , AD (20% de los casos) WS2D, OMIM #608890, gen <i>SNA12</i> , AR WS2E, OMIM #611584, gen <i>SOX10</i> , AD WS2F, OMIM #619947, gen <i>KITLG</i> , AR WS3, OMIM #148820, gen <i>PAX3</i> , AD y AR WS4A, OMIM #277580, gen <i>EDNRB</i> , AD y AR WS4B, OMIM #613265, gen <i>EDN3</i> , AD y AR WS4C, OMIM #613266, gen <i>SOX10</i> , AD
INCIDENCIA	1:40,000
MOTIVO DE CONSULTA	Heterocromía de iris e hipoacusia
Manifestaciones oculares	
AV	Normal
PPM	Ortoposición
PIO	Normal
PÁRPADOS Y ANEXOS	Telecanto (desplazamiento del canto interno hacia afuera, <i>distopia cantorum</i>), sinofris, ptosis (raras veces)
CONJUNTIVA	Sin alteraciones
CÓRNEA	Sin alteraciones
CA	Sin alteraciones
IRIS	Heterocromía del iris: se observa iris de color azul brillante de forma unilateral o bilateral, segmentaria o total; hay hipoplasia estromal del iris; puede haber transiluminación
CRISTALINO	Sin alteraciones
RETINA	Hipopigmentación de retina
MÁCULA	Sin alteraciones
PAPILA	Sin alteraciones
Manifestaciones extraoculares	
	En todas las variedades se observan las alteraciones pigmentarias oculares ya descritas, además de alteraciones pigmentarias de piel y cabello, incluyendo: piobaldismo, canicie prematura, manchas acrómicas o hipopigmentación de piel con presentación muy variable entre cada subtipo Tipo 1: las características faciales son distintivas con <i>distopia cantorum</i> (da la impresión de hipertelorismo), sinofris, puente nasal ancho, piobaldismo (mechón blanco de cabello en zona frontal), canicie precoz, hipoacusia neurosensorial (25%) Tipo 2: las características faciales son menos evidentes, no es tan frecuente la <i>distopia cantorum</i> , hay máculas acrómicas, hipoacusia neurosensorial (50%)

	<p>Tipo 3 (síndrome de Klein-Waardenburg): anomalías de reducción de miembros, contracturas en flexión digitales, alteraciones pigmentarias, hipoacusia</p> <p>Tipo 4 (síndrome de Shah-Waardenburg): enfermedad de Hirschsprung, alteraciones pigmentarias, hipoacusia</p>
Estudios diagnósticos	
	El diagnóstico es clínico
AUDIOMETRÍA	Para definir el grado y tipo de hipoacusia
ANÁLISIS MOLECULAR	El diagnóstico definitivo se establece mediante análisis molecular de los genes involucrados. En el tipo 2, 20% de los casos son ocasionados por <i>MITF</i> y en 70% no se identifica la causa genética
Manejo integral	
	<p>Implante coclear o auxiliar auditivo</p> <p>Rehabilitación auditiva</p>
Diagnósticos diferenciales	
SÍNDROME DE USHER	Hipoacusia y RP (ver capítulo)
SÍNDROME DE TIETZ	Hipopigmentación generalizada, hipoacusia congénita, lentígenes, se considera como variedad alélica del tipo 2 y es causada por el gen <i>MITF</i>

SÍNDROME DE WEILL-MARCHESANI

DEFINICIÓN	Enfermedad del tejido conectivo caracterizada por microesferofaquia, <i>ectopia lentis</i> , talla baja, braquidactilia y rigidez articular. Se considera como una variante de la displasia acromélica
ETIOLOGÍA	Hay variantes AR y AD WMS1: <i>ADAMTS10</i> , OMIM #277600, AR WMS2: <i>FBN1</i> , OMIM #608328, AD WMS3: <i>LTBP2</i> , OMIM #614819, AR WMS4: <i>ADAMTS17</i> , OMIM #613195, AR
INCIDENCIA	1:100,000. Herencia AD: 45%, AR 39%, casos esporádicos 15%
MOTIVO DE CONSULTA	Mala AV, miopía alta, glaucoma agudo
Manifestaciones oculares	
AV	Disminuida en relación con miopía alta
PPM	Ortoposición
PIO	Elevada si hay glaucoma secundario
PÁRPADOS Y ANEXOS	Sin alteraciones
CONJUNTIVA	Sin alteraciones
CÓRNEA	Aumento en grosor promedio $630 \mu\text{m} \pm 30$. Puede haber disfunción del endotelio corneal secundario a las complicaciones
CA	Estrecha
ÁNGULO IRIDOCORNEAL	Cerrado
IRIS	Iridodonesis
CRISTALINO	Microesferofaquia 84% (cristalino pequeño y esférico); <i>ectopia lentis</i> 73%; facodonesis; opacidad. Luxación completa a CA
RETINA	No se observan cambios relacionados con la miopía
MÁCULA	Sin alteraciones
PAPILA	Excavada si hay glaucoma
OTRAS	Miopía alta. No hay elongación del eje AP del ojo. Alta incidencia de glaucoma de ángulo cerrado (80%), también puede ser secundario a luxación del cristalino a CA y bloqueo pupilar
Manifestaciones extraoculares	
	Talla baja, braquidactilia, rigidez de articulaciones, piel gruesa, cardiopatía

Manejo integral

El diagnóstico se sospecha por la clínica
 El diagnóstico definitivo se establece mediante el análisis molecular de los genes relacionados con EL
 Ecografía ocular y OCT de segmento anterior
 ECO
 Tratamiento del glaucoma y otras complicaciones

Diagnósticos diferenciales

PATOLOGÍAS CON SUBLUXACIÓN DE CRISTALINO

Como SM ([ver capítulo](#)) y homocistinuria ([ver capítulo](#)): en estas entidades los pacientes son longilíneos y con extremidades largas
 Subluxación de cristalino aislada AD y AR

DISPLASIA GELEOFÍSICA

Talla baja, braquidactilia, alteraciones cardiacas, no hay alteraciones oculares, OMIM #614185, AD, *FBN1*

DISPLASIA ACROMÍCRICA

Talla baja y braquidactilia, no hay características oculares, OMIM #102370, AD, *FBN1*

ABREVIATURAS

ACL	amaurosis congénita de Leber
AD	autosómico(a) dominante
AF	autofluorescencia
AO	ambos ojos, también atrofia óptica
AP	anteroposterior
APEC	Asociación para Evitar la Ceguera
AR	autosómico(a) recesivo(a), también artritis reumatoide
ATTR	amiloidosis hereditaria por transtirretina, también gen <i>ATTR</i>
AV	agudeza visual
BH	biometría hemática
CA	cámara anterior
CBS	cistationina β -sintasa
CHED	distrofia endotelial congénita hereditaria
CI	coeficiente intelectual
CIA	comunicación interauricular
CIV	comunicación interventricular
CNE	ceguera nocturna estacionaria
CPK	creatina fosfoquinasa
CSNB	ceguera nocturna estacionaria congénita
CsVs	campos visuales
CV	campo visual
DM	diabetes mellitus
DR	desprendimiento de retina
DSA	disgenesia del segmento anterior
DSO	displasia septo óptica
ECG	electrocardiograma
ECO	ecocardiograma
EEG	electroencefalograma
EFAV	espectro facio-aurículo-vertebral
EFOAV	espectro facio-óculo-aurículo-vertebral
EGO	examen general de orina
EMQ	edema macular quístico
EOG	electrooculograma
EPR	epitelio pigmentario de retina
ERG	electrorretinograma
ERGE	enfermedad de reflujo gastroesofágico
EVC	enfermedad vascular cerebral
FAG	angiografía con fluoresceína
FCMEO	fibrosis congénita de músculos extraoculares
FEO	feocromocitoma
FISH	técnica de análisis citogenético, significa: <i>fluorescence in situ hybridization</i>
GAG	glucosaminoglucanos
GPAA	glaucoma primario de ángulo abierto
HR	hemangioblastoma retiniano
IRC	insuficiencia renal crónica
LCE	líquido cerebro espinal
LES	lupus eritematoso sistémico

LHON	neuropatía óptica hereditaria de Leber
LIO	lente intraocular
LPH	labio y paladar hendidos
MAC	espectro microftalmos-anoftalmos-coloboma
MLPA	técnica de análisis molecular, significa: <i>multiple ligation probe amplification</i>
MM	movimiento de manos
NF1	neurofibromatosis 1, también gen <i>NF1</i>
NO	nervio óptico
NPL	no percepción de luz
OCT	tomografía de coherencia óptica
OECP	oftalmoplejía externa crónica progresiva
OMIM	catálogo de enfermedades con herencia mendeliana, significa: <i>online mendelian inheritance in man</i>
PCR	reacción en cadena de la polimerasa
PH	paladar hendido
PIO	presión intraocular
PL	percepción de luz
PPM	posición primaria de la mirada
PSC	pruebas de sensibilidad al contraste
PVC	pruebas de visión al color
PVE	potenciales visuales evocados
PVF	persistencia de vasculatura fetal
PVM	prolapso de válvula mitral
PVPH	persistencia de vítreo primario hiperplásico
QPP	queratoplastia penetrante
QS	química sanguínea
RM	resonancia magnética
RMC	resonancia magnética cerebral
RNV	recién nacidos vivos
ROP	retinopatía del prematuro
RP	retinosis pigmentaria, distrofia bastón-cono
RPM	retraso en el desarrollo psicomotor
SDP	síndrome de dispersión pigmentaria
SM	síndrome de Marfan
SNC	sistema nervioso central
TAC	tomografía axial computarizada
TDAH	trastorno de déficit de atención e hiperactividad
UBM	ultrabiomicroscopía
VHL	enfermedad de von Hippel Lindau, también gen <i>VHL</i>
VREF	vitreooretinopatía exudativa familiar
WES	secuenciación del exoma completo
WGS	secuenciación del genoma completo
XL	ligado(a) al cromosoma X

FUENTES CONSULTADAS

Acromatopsia

- El Moussawi Z, Boueiri M, Al-Haddad C. Gene therapy in color vision deficiency: a review. *Int Ophthalmol*. 2021;41(5):1917-1927. Doi: 10.1007/s10792-021-01717-0
- Hirji N, Aboshiha J, Georgiou M et al. Achromatopsia: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. *Ophthalmic Genet*. 2018;39(2):149-157. Doi: 10.1080/13816810.2017.1418389
- Iarossi G, Coppè AM, Passarelli C et al. Blue cone monochromatism with foveal hypoplasia caused by the concomitant effect of variants in *OPN1LW*/*OPN1MW* and *GPR143* genes. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8617. Doi: 10.3390/ijms22168617
- Jinda W, Tuekprakhon A, Thongnoppakhun W et al. Molecular and clinical characterization of Thai patients with achromatopsia: identification of three novel disease-associated variants in the *CNGA3* and *CNGB3* genes. *Int Ophthalmol*. 2021;41(1):121-134. Doi: 10.1007/s10792-020-01559-2
- Michalakakis S, Gerhardt M, Rudolph G et al. Achromatopsia: genetics and gene therapy. *Mol Diagn Ther*. 2022;26(1):51-59. Doi: 10.1007/s40291-021-00565-z
- Pascual-Camps I, Barranco-Gonzalez H, Aviñó-Martínez J et al. Diagnosis and treatment options for achromatopsia: a review of the literature. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2018;55(2):85-92. Doi: 10.3928/01913913-20171117-01
- Remmer MH, Rastogi N, Ranka MP, Ceisler EJ. Achromatopsia: a review. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26(5):333-340. Doi: 10.1097/ICU.0000000000000189
- Zobor D, Zobor G, Kohl S. Achromatopsia: on the doorstep of a possible therapy. *Ophthalmic Res*. 2015;54(2):103-108. Doi: 10.1159/000435957

Albinismo óculo-cutáneo y ocular

- Chan HW, Schiff ER, Taylor VK et al. Prospective study of the phenotypic and mutational spectrum of ocular albinism and oculocutaneous albinism. *Genes (Basel)*. 2021;12(4):508. Doi: 10.3390/genes12040508
- Gargiulo A, Testa F, Rossi S et al. Molecular and clinical characterization of albinism in a large cohort of Italian patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(3):1281-1289. Doi: 10.1167/iovs.10-6091
- Grønskov K, Dooley CM, Østergaard E et al. Mutations in *c10orf11*, a melanocyte-differentiation gene, cause autosomal-recessive albinism. *Am J Hum Genet*. 2013;92(3):415-421. Doi: 10.1016/j.ajhg.2013.01.006
- Grønskov K, Ek J, Brøndum-Nielsen K. Oculocutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:43. Doi: 10.1186/1750-1172-2-43
- Mauri L, Barone L, Al Oum M et al. *SLC45A2* mutation frequency in oculocutaneous albinism Italian patients doesn't differ from other European studies. *Gene*. 2014;533(1):398-402. Doi: 10.1016/j.gene.2013.09.053
- Montoliu L, Grønskov K, Wei AH et al. Increasing the complexity: new genes and new types of albinism. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014;27(1):11-18. Doi: 10.1111/pcmr.12167
- Okamura K, Suzuki T. Current landscape of oculocutaneous albinism in Japan. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2021;34(2):190-203. Doi: 10.1111/pcmr.12927.
- Preising MN, Forster H, Gonser M, Lorenz B. Screening of *TYR*, *OCA2*, *GPR143*, and *MC1R* in patients with congenital nystagmus, macular hypoplasia, and fundus hypopigmentation indicating albinism. *Mol Vis*. 2011;17:939-948.
- Reato Marçon C, Maia M. Albinism: epidemiology, genetics, cutaneous characterization, psychosocial factors. *An Bras Dermatol*. 2019;94(5):503-520. Doi: 10.1016/j.abd.2019.09.023
- Shahzad M, Yousaf S, Waryah YM et al. Molecular outcomes, clinical consequences, and genetic diagnosis of oculocutaneous albinism in Pakistani population. *Sci Rep*. 2017;7:44185. Doi: 10.1038/srep44185
- Ullah, MI. Clinical and mutation spectrum of autosomal recessive non-syndromic oculocutaneous albinism (nsOCA) in Pakistan: a review. *Genes*. 2022;13(6):1072. Doi: 10.3390/genes13061072
- Volk AE, Hedergott A, Preising M et al. Biallelic mutations in L-dopachrome tautomerase (*DCT*) cause infantile nystagmus and oculocutaneous albinism. *Hum Genet*. 2021;140(8):1157-1168. Doi: 10.1007/s00439-021-02285-0

Alfa-manosidosis

- Adam J, Malone R, Lloyd S et al. Disease progression of alpha-mannosidosis and impact on patients and carers - A UK natural history survey. *Mol Genet Metab Rep*. 2019;20:100480. Doi: 10.1016/j.ymgmr.2019.100480
- Ceccarini MR, Codini M, Conte C et al. Alpha-mannosidosis: therapeutic strategies. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1500. Doi: 10.3390/ijms19051500
- Guffon N, Tyłki-Szymanska A, Borgwardt L et al. Recognition of alpha-mannosidosis in paediatric and adult patients: Presentation of a diagnostic algorithm from an international working group. *Mol Genet Metab*. 2019;126(4):470-474. Doi: 10.1016/j.ymgme.2019.01.024
- Hennermann JB, Raebel EM, Donà F et al. Mortality in patients with alpha-mannosidosis: a review of patients' data and the literature. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):287. Doi: 10.1186/s13023-022-02422-6
- Matlach J, Zindel T, Amraoui Y et al. Retinal and optic nerve degeneration in α -mannosidosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):88. Doi: 10.1186/s13023-018-0829-z

Síndrome de Alström

- Álvarez-Satta M, Castro-Sánchez S, Valverde D. Alström syndrome: current perspectives. *Appl Clin Genet*. 2015;8:171-179. Doi: 10.2147/TACG.S56612

- Astuti D, Sabir A, Fulton P et al. Monogenic diabetes syndromes: Locus-specific databases for Alström, Wolfram, and Thiamine-responsive megaloblastic anemia. *Hum Mutat.* 2017;38(7):764-777. Doi: 10.1002/humu.23233
- Choudhury AR, Munonye I, Sanu KP et al. A review of Alström syndrome: a rare monogenic ciliopathy. *Intractable Rare Dis Res.* 2021;10(4):257-262. Doi: 10.5582/irdr.2021.01113
- Dassie F, Favaretto F, Bettini S et al. Alström syndrome: an ultra-rare monogenic disorder as a model for insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and obesity. *Endocrine.* 2021;71(3):618-625. Doi: 10.1007/s12020-021-02643-y
- Marshall JD, Maffei P, Beck S et al. Clinical utility gene card for: Alström Syndrome - update 2013. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(11). Doi: 10.1038/ejhg.2013.61
- Marshall JD, Muller J, Collin GB et al. Alström syndrome: mutation spectrum of *ALMS1*. *Hum Mutat.* 2015;36(7):660-668. Doi: 10.1002/humu.22796

Amaurosis congénita de Leber y distrofias de retina de inicio temprano

- Chacon-Camacho OF, Zenteno JC. Review and update on the molecular basis of Leber congenital amaurosis. *World J Clin Cases.* 2015;3(2):112-124. Doi: 10.12998/wjcc.v3.i2.112
- Xu Y, Xiao X, Li S et al. Molecular genetics of Leber congenital amaurosis in Chinese: new data from 66 probands and mutation overview of 159 probands. *Exp Eye Res.* 2016;149:93-99. Doi: 10.1016/j.exer.2016.06.019
- Huang H, Wang Y, Chen H et al. Targeted next generation sequencing identified novel mutations in *RPGRIP1* associated with both retinitis pigmentosa and Leber's congenital amaurosis in unrelated Chinese patients. *Oncotarget.* 2017;8(21):35176-35183. Doi: 10.18632/oncotarget.17052
- Khan AO, Abu-Safieh L, Eisenberger T et al. The *RPGRIP1*-related retinal phenotype in children. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(6):760-764. Doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-303050
- Peluso I, Conte I, Testa F et al. The *ADAMTS18* gene is responsible for autosomal recessive early onset severe retinal dystrophy. *Orphaned J Rare Dis.* 2013;8:16. Doi: 10.1186/1750-1172-8-16
- Skorczyk-Werner A, Niedziela Z, Stopa M, Krawczyński MR. Novel gene variants in Polish patients with Leber congenital amaurosis (LCA). *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):345. Doi: 10.1186/s13023-020-01634-y
- Jacobson SG, Cideciyan AV, Roman AJ et al. Improvement and decline in vision with gene therapy in childhood blindness. *N Engl J Med.* 2015;372(20):1920-1926. Doi: 10.1056/NEJMoa1412965
- Utz VM, Coussa RG, Antaki F, Traboulsi EI. Gene therapy for *RPE65*-related retinal disease. *Ophthalmic Genet.* 2018;39(6):671-677. Doi: 10.1080/13816810.2018.1533027
- Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L et al. A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nat Methods.* 2010;7(4):248-249. Doi: 10.1038/nmeth0410-248
- Huang CH, Yang CM, Yang CH et al. Leber's congenital amaurosis: current concepts of genotype-phenotype correlations. *Genes (Basel).* 2021;12(8):1261. Doi: 10.3390/genes12081261
- Kondkar AA, Abu-Amero KK. Leber congenital amaurosis: current genetic basis, scope for genetic testing and personalized medicine. *Exp Eye Res.* 2019;189:107834. Doi: 10.1016/j.exer.2019.107834
- Thompson JA, De Roach JN, McLaren TL, Lamey TM. A mini-review: Leber congenital amaurosis: identification of disease-causing variants and personalised therapies. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1074:265-271. Doi: 10.1007/978-3-319-75402-4_32
- Tsang SH, Sharma T. Leber congenital amaurosis. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1085:131-137. Doi: 10.1007/978-3-319-95046-4_26
- Daich Varela M, Cabral de Guimaraes TA, Georgiou M, Michaelides M. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: current management and clinical trials. *Br J Ophthalmol.* 2022;106(4):445-451. Doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-318483

Amiloidosis

- González-Duarte A, Cárdenas-Soto K, Bañuelos CE et al. Amyloidosis due to *TTR* mutations in Mexico with 4 distinct genotypes in the index cases. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):107. Doi: 10.1186/s13023-018-0801-y
- Sekijima Y. Hereditary transthyretin amyloidosis. En Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM et al (eds.). *GeneReviews®*. University of Seattle, WA, 2021. Tomado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK1194/>
- Treviño-Herrera AB, Bustamante-Vargas AP, Lisker-Cervants A et al. Vitreous involvement as initial presentation of hereditary transthyretin amyloidosis related to the rare *TTR Ile107Met* (p.Ile127Met) pathogenic variant. *Ophthalmic Genet.* 2022;43(3):413-419. Doi: 10.1080/13816810.2022.2025606
- Venkatesh P, Selvan H, Singh SB et al. Vitreous amyloidosis: ocular, systemic, and genetic insights. *Ophthalmology.* 2017;124(7):1014-1022. Doi: 10.1016/j.ophtha.2017.03.011

Aniridia

- Wawrocka A, Krawczynski MR. The genetics of aniridia – simple things become complicated. *J Appl Genet.* 2018;59(2):151-159. Doi: 10.1007/s13353-017-0426-1
- Lim HT, Kim DH, Kim H. *PAX6* aniridia syndrome: clinics, genetics, and therapeutics. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017;28(5):436-447. Doi: 10.1097/ICU.000000000000405
- Lima Cunha D, Arno G, Corton M, Moosajee M. The spectrum of *PAX6* mutations and genotype-phenotype correlations in the eye. *Genes (Basel).* 2019;10(12):1050. Doi: 10.3390/genes10121050
- Kit V, Lima Cunha D, Hagag AM, Moosajee M. Longitudinal genotype-phenotype analysis in 86 patients with *PAX6*-related aniridia. *JCI Insight.* 2021;6(14):e148406. Doi: 10.1172/jci.insight.148406
- Landsend ECS, Lagali N, Utheim TP. Congenital aniridia – A comprehensive review of clinical features and therapeutic approaches. *Surv Ophthalmol.* 2021;66(6):1031-1050. Doi: 10.1016/j.survophthal.2021.02.011

Atrofia girata

- Balfort BM, Buijs MJN, Ten Asbroek ALMA et al. A review of treatment modalities in gyrate atrophy of the choroid and retina (GACR). *Mol Genet Metab.* 2021;134(1-2):96-116. Doi: 10.1016/j.ymgme.2021.07.010
- Montioli R, Bellezza I, Desbats MA et al. Deficit of human ornithine aminotransferase in gyrate atrophy: molecular, cellular, and clinical aspects. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom.* 2021;1869(1):140555. Doi: 10.1016/j.bbapap.2020.140555

Sen S, Kannan SK, Shanmugam U et al. Variable phenotypes of gyrate atrophy in siblings with a nonsense mutation in *OAT* gene. *Ophthalmic Genet.* 2021;42(3):300-303. Doi: 10.1080/13816810.2020.1870149

Atrofias coriorretinianas

Tsang SH, Sharma T. Chapter 21. North Carolina Macular Dystrophy. En Tsang SH, Sharma T (eds.). *Atlas of inherited retinal diseases*. Nueva York: Springer, 2018:109-110. Doi: 10.1007/978-3-319-95046-4

Green DJ, Lnassi E, Manning CS et al. North Carolina macular dystrophy: phenotypic variability and computational analysis of disease-associated noncoding variants. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021;62(7):16. Doi: 10.1167/iovs.62.7.16

Atrofia óptica

Alavi MV, Fuhrmann N. Dominant optic atrophy, *OPA1*, and mitochondrial quality control: understanding mitochondrial network dynamics. *Mol Neurodegener.* 2013;8:32. Doi: 10.1186/1750-1326-8-32

Chun BY, Rizzo 3rd JF. Dominant optic atrophy and Leber's hereditary optic neuropathy: update on clinical features and current therapeutic approaches. *Semin Pediatr Neurol.* 2017;24(2):129-134. Doi: 10.1016/j.spen.2017.06.001

Del Dotto V, Fogazza M, Lenars G et al. *OPA1*: how much do we know to approach therapy? *Pharmacol Res.* 2018;131:199-210. Doi: 10.1016/j.phrs.2018.02.018

Lenaers G, Hamel C, Delettre C et al. Dominant optic atrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:46. Doi: 10.1186/1750-1172-7-46

Pilz Y, Bass SJ, Sherman J. A review of mitochondrial optic neuropathies: from inherited to acquired forms. *J Optom.* 2017;10(4):205-214. Doi: 10.1016/j.optom.2016.09.003

Urano F. Wolfram syndrome: diagnosis, management, and treatment. *Curr Diab Rep.* 2016;1(6):6. Doi: 10.1007/s11892-015-0702-6

Síndrome de Axenfeld-Rieger

Cheong SS, Hentschel L, Davidson AE et al. Mutations in *CPAMD8* cause a unique form of autosomal-recessive anterior segment dysgenesis. *Am J Hum Genet.* 2016;99(6):1338-1352. Doi: 10.1016/j.ajhg.2016.09.022

De Vos IJHM, Stegmann APA, Webers CAB, Stumpel CTRM. The 6p25 deletion syndrome: an update on a rare neurocristopathy. *Ophthalmic Genet.* 2017;38(2):101-107. Doi: 10.3109/13816810.2016.1164191

Ganesh A, Tam Mai D, Levin AV. Pediatric glaucoma terminology. *Am J Med Genet A.* 2013;161A(12):3205-3215. Doi: 10.1002/ajmg.a.35205

Hernández-Martínez N, González-Del Ángel A, Alcántara-ortigoza MA et al. Molecular characterization of Axenfeld-Rieger spectrum and other anterior segment dysgeneses in a sample of Mexican patients. *Ophthalmic Genet.* 2018;39(6):728-734. Doi: 10.1080/13816810.2018.1547911

Idrees F, Vaideanu D, Fraser SG et al. A review of anterior segment dysgeneses. *Surv Ophthalmol.* 2006;51(3):213-231. Doi: 10.1016/j.survophthal.2006.02.006

Seifi M, Walter MA. Axenfeld-Rieger syndrome. *Clin Genet.* 2018;93(6):1123-1130. Doi: 10.1111/cge.13148

Souzeau E, Siggs OM, Pasutto F et al. Gene-specific facial dysmorphism in Axenfeld-Rieger syndrome caused by *FOXC1* and *PITX2* variants. *Am J Med Genet A.* 2021;185(2):434-439. Doi: 10.1002/ajmg.a.61982

Sowden JC. Molecular and developmental mechanisms of anterior segment dysgenesis. *Eye (Lond).* 2007;21(10):1310-1318. Doi: 10.1038/sj.eye.6702852

Tümer Z, Bach-Holm D. Axenfeld-Rieger syndrome and spectrum of *PITX2* and *FOXC1* mutations. *Eur J Hum Genet.* 2009;17(12):1527-1539. Doi: 10.1038/ejhg.2009.93

Síndrome de Bardet-Biedl

Florea L, Caba L, Gorduza EV. Bardet-Biedl syndrome-multiple kaleidoscope images: insight into mechanisms of genotype-phenotype correlations. *Genes (Basel).* 2021;12(9):1353. Doi: 10.3390/genes12091353

Forsythe E, Kenny J, Bacchelli C, Beales PL. Managing Bardet-Biedl syndrome-now and in the future. *Front Pediatr.* 2018;6:23. Doi: 10.3389/fped.2018.00023

Gupta N, D'Acerno M, Zona E et al. Bardet-Biedl syndrome: The pleiotropic role of the chaperonin-like *BBS6*, 10, and 12 proteins. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2022;190(1):9-19. Doi: 10.1002/ajmg.c.31970

Markham A. Setmelanotide: first approval. *Drugs.* 2021;81(3):397-403. Doi: 10.1007/s40265-021-01470-9

Rahit KMTH, Tarailo-Graovac M. Genetic modifiers and rare mendelian disease. *Genes (Basel).* 2020;11(3):239. Doi: 10.3390/genes11030239

Enfermedad de Best

Casalino G, Khan KN, Armengol M et al. Autosomal recessive bestrophinopathy: clinical features, natural history, and genetic findings in preparation for clinical trials. *Ophthalmology.* 2021;128(5):706-718. Doi: 10.1016/j.ophtha.2020.10.006

Johnson AA, Guzewicz KE, Lee CJ et al. Bestrophin 1 and retinal disease. *Prog Retin Eye Res.* 2017;58:45-69. Doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.01.006

Khojasteh H, Azarmina M, Ebrahimiadib N et al. Autosomal recessive bestrophinopathy: clinical and genetic characteristics of twenty-four cases. *J Ophthalmol.* 2021;2021:6674290. Doi: 10.1155/2021/6674290

Reddy MA, Francis PJ, Berry V et al. A clinical and molecular genetic study of a rare dominantly inherited syndrome (MRCS) comprising of microcornea, rod-cone dystrophy, cataract, and posterior staphyloma. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(2):197-202. Doi: 10.1136/bjo.87.2.197

Singh Grewal S, Smith JJ, Carr AJF. Bestrophinopathies: perspectives on clinical disease, Bestrophin-1 function and developing therapies. *Ther Adv Ophthalmol.* 2021;13: 2515841421997191. Doi: 10.1177/2515841421997191

Wittström E, Ekvall S, Schatz P et al. Morphological and functional changes in multifocal vitelliform retinopathy and biallelic mutations in *BEST1*. *Ophthalmic Genet.* 2011; 32(2):83-96. Doi: 10.3109/13816810.2010.535890

Síndrome de Blefarofimosis, ptosis y epicanto inverso

Alkairy S, Saeed H, Saeed S. Blepharophimosis, ptosis, and epicanthus inversus syndrome: a simple remedy for challenging cases. *Cureus.* 2022;14(7):e27432. Doi: 10.7759/cureus.27432

Chacón-Camacho OF, Salgado-Medina A, Alcaraz-Lares N et al. Clinical characterization and identification of five novel *FOXL2* pathogenic variants in a cohort of 12 Mexican subjects with the syndrome of blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus. *Gene.* 2019;706:62-68. Doi: 10.1016/j.gene.2019.04.073

Méjécace C, Nigam C, Moosajee M, Bladen JC. The Genetic and Clinical Features of *FOXL2*-Related Blepharophimosis, Ptosis and Epicanthus Inversus Syndrome. *Genes (Basel)*. 2021;12(3):364. Doi: 10.3390/genes12030364

Catarata congénita, síndromes con catarata congénita

- Berry V, Ionides A, Pontikos N et al. The genetic landscape of crystallins in congenital cataract. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):333. Doi: 10.1186/s13023-020-01613-3
- Bökenkamp A, Ludwig M. The oculocerebrorenal syndrome of Lowe: an update. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(12):2201-2212. Doi: 10.1007/s00467-016-3343-3
- Chiesa R, Sallase M. Review: protein misfolding diseases- the rare case of Marinesco-Sjögren syndrome. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2020;46(4):323-343. Doi: 10.1111/nan.12588
- Chyu KY, Dimayuga PC, Shah PK. Vaccine against arterosclerosis: an update. *Ther Adv Vaccines*. 2017;5(2):39-47. Doi: 10.1177/2051013617693753
- Cofre F, Delpiano L, Labrazña Y et al. [TORCH syndrome: Rational approach of pre and post-natal diagnosis and treatment. Recommendations of the Advisory Committee on Neonatal Infections Sociedad Chilena de Infectología, 2016]. *Rev Chilena Infectol*. 2016;33(2):191-216. Doi: 10.4067/S0716-10182016000200010
- Conteras-Capetillo SN, Valadéz-González N, Manrique-Saide P et al. Birth defects associated with congenital Zika virus infection in Mexico. *Clin Pediatr (Phila)*. 2018;57(8):927-936. Doi: 10.1177/0009922817738341
- Demirbas D, Coelho AI, Rubio-Gozalbo ME, Berry GT. Hereditary galactosemia. *Metabolism*. 2018;83:188-196. Doi: 10.1016/j.metabol.2018.01.025
- Gjørup H, Haubek D, Jacobsen P, Ostergaard JR. Nance-Horan syndrome-The oral perspective on a rare disease. *AM J Med Genet A*. 2017;173(1):88-98. Doi: 10.1002/ajmg.a.37963
- Hon KL, Leung KKY, Leung AKC et al. Congenital infections in Hong Kong: beyond TORCH. *Hong Kong Med J*. 2020; 26(4):318-322. Doi: 10.12809/hkmj208398
- Kashan CE. Alport syndrome: achieving early diagnosis and treatment. *Am J Kidney Dis*. 2021;77(2):272-279. Doi: 10.1053/j.ajkd.2020.03.026
- Kaushik A, Verma S, Kumar P. Congenital rubella syndrome: A brief review of public health perspectives. *Indian J Public Health*. 2018;62(1):52-54. Doi: 10.4103/ijph.IJPH_275_16
- Khokhar SK, Pillay G, Dhull C et al. Pediatric cataract. *Indian J Ophthalmol*. 2017;65(12):1340-1349. Doi: 10.4103/ijo.IJO_1023_17
- Li J, Chen X, Yan Y, Yao K. Molecular genetics of congenital cataracts. *Exp Eye Res*. 2020;191:107872. Doi: 10.1016/j.exer.2019.107872
- Ma AS, Grigg JR, Ho G et al. Sporadic and familial congenital cataracts: mutational spectrum and new diagnoses using next-generation sequencing. *Hum Mutat*. 2016;37(4):371-384. Doi: 10.1002/humu.22948
- Messina-Baas O, Cuevas-Covarrubias SA. Inherited congenital cataract: a guide to suspect the genetic etiology in the cataract genesis. *Mol Syndromol*. 2017;8(2):58-78. Doi: 10.1159/000455752
- Miesfeld JB, Brown NL. Chapter ten. Eye organogenesis: a hierarchical view of ocular development. En Tepass U (ed.). *Current topics in development biology*. 1a ed., vol. 132. Elsevier, 2019. Doi: 10.1016/bs.ctdb.2018.12.008
- Neu N, Duchon J, Zhachariah P. TORCH infections. *Clin Perinatol*. 2015;42(1):77-103. Doi: 10.1016/j.clp.2014.11.001
- Reis LM, Semina EV. Genetic landscape of isolated pediatric cataracts: extreme heterogeneity and variable inheritance patterns within genes. *Hum Genet*. 2019;138(8-9):847-863. Doi: 10.1007/s00439-018-1932-x
- Schmidt J, Wollnik B. Hallermann-Streiff syndrome: a missing molecular link for a highly recognizable syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2018;178(4):398-406. Doi: 10.1002/ajmg.c.31668
- Shiels A, Hejtmančík JF. Mutations and mechanisms in congenital and age-related cataracts. *Exp Eye Res*. 2017;156:95-102. Doi: 10.1016/j.exer.2016.06.011

Ceguera nocturna estacionaria congénita

- Dai Y, Sun T. Oguchi's disease: two cases and literature review. *J Int Med Res*. 2021;49(5): 3000605211019921. Doi: 10.1177/03000605211019921
- Kim AH, Liu PK, Chang YH et al. Congenital stationary night blindness: clinical and genetic features. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):14965. Doi: 10.3390/ijms232314965
- Koenekoop RK. Revisiting congenital stationary night blindness in the molecular era. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(4):398-399. Doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.0193
- Zeit C, Robson AG, Audo I. Congenital stationary night blindness: an analysis and update of genotype-phenotype correlations and pathogenic mechanisms. *Prog Retin Eye Res*. 2015;45:58-110. Doi: 10.1016/j.preteyeres.2014.09.001

Cistinosis

- Biswas S, Gaviria M, Malheiro L et al. Latest clinical approaches in the ocular management of cystinosis: a review of current practice and opinion from the Ophthalmology Cystinosis Forum. *Ophthalmol. Ther*. 2018;7(2):307-322. Doi: 10.1007/s40123-018-0146-6.
- Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA et al. Cystinosis: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11:47. Doi: 10.1186/s13023-016-0426-y
- Flockerzi E, Daas L, Schlötzer-Schrehard U et al. Ocular changes in nephropathic cystinosis: the course of the gold-dust. *Int Ophthalmol*. 2019;39(6):1413-1418. Doi: 10.1007/s10792-018-0954-7
- Sousa-Neves F, Ribeiro AC, Saraiva E et al. Ocular manifestations of intermediate cystinosis: To treat or not to treat? *Eur J Ophthalmol*. 2020;30(6):NP7-NP10. Doi: 10.1177/1120672119848899

Coloboma de iris y retinocoroideo

- Bankhead EJ, Colasanto MP, Dyorich KM et al. Multiple requirements of the local dermal hypoplasia gene porcupine during ocular morphogenesis. *Am J Pathol*. 2015;185(1):197-213. Doi: 10.1016/j.ajpath.2014.09.002
- Gaspar NS, Rocha G, Grangeia A, Soares HC. Cat-eye syndrome: a report of two cases and literature review. *Cureus*. 2022;14(6):e26316. Doi: 10.7759/cureus.26316
- Reis LM, Maheshwari M, Capasso J et al. Axenfeld-Rieger syndrome: more than meets the eye. *J Med Genet*. 2023;60(4):368-379. Doi: 10.1136/jmg-2022-108646
- Slavotinek A. Genetics of anophthalmia and microphthalmia. Part 2. Syndromes associated with anophthalmia-microphthalmia. *Hum Genet*. 2019;138(8-9):831-846. Doi: 10.1007/s00439-018-1949-1

Coloboma palpebral

- Bouaoud J, Olivetto M, Testelin S et al. Fraser syndrome: review of the literature illustrated by a historical adult case. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2020;49(10):1245-1253. Doi: 10.1016/j.ijom.2020.01.007
- Marszałek-Kruk BA, Wójcicki P, Dowgierd K, Śmigiel R. Treacher Collins syndrome: genetics, clinical features, and management. *Genes (Basel).* 2021;12(9):1392. Doi: 10.3390/genes12091392
- Okumura T, Furuichi K, Higashide T et al. Association of *PAX2* and other gene mutations with the clinical manifestations of renal coloboma syndrome. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142843. Doi: 10.1371/journal.pone.0142843
- Parsa CF, Silva ED, Sundin OH et al. Redefining papillorenal syndrome: an underdiagnosed cause of ocular and renal morbidity. *Ophthalmology.* 2001;108(4):738-749. Doi: 10.1016/s0161-6420(00)00661-8
- Schimmenti LA. Renal coloboma syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(12):1207-1212. Doi: 10.1038/ejhg.2011.102
- Tingaud-Sequeira A, Trimouille A, Sagardoy T et al. Oculo-auriculo-vertebral spectrum: new genes and literature review on a complex disease. *J Med Genet.* 2022;59(5):417-127. Doi: 10.1136/jmedgenet-2021-108219
- Yamamura Y, Furuichi K, Murakawa Y et al. Identification of candidate *PAX2*-regulated genes implicated in human kidney development. *Sci Rep.* 2021; 11(1):9123. Doi: 10.1038/s41598-021-88743-1

Córnea plana

- Khan AO. Sclerocornea and cornea plana are distinct entities. *Surv Ophthalmol.* 2007;52(3):325. Doi: 10.1016/j.survophthal.2007.02.001
- Pellegata NS, Dieguez-Lucena JL, Joensuu T et al. Mutations in *KERA*, encoding keratocan, cause cornea plana. *Nat Genet.* 2000;25(1):91-95. Doi: 10.1038/75664
- Jaja Z, Lezrek O, Laghmari M, Daoudi R. [Cornea plana: case report and review of the literature]. *J Fr Ophthalmol.* 2017;40(2):e45-e47. Doi: 10.1016/j.jfo.2015.10.015

Coroïderemia

- Cehajic Kapetanovic J, Barnard AR, MacLaren RE. Molecular therapies for choroideremia. *Genes (Basel).* 2019;10(10):738. Doi: 10.3390/genes10100738
- Coussa RG, Kim J, Traboulsi EI. Choroideremia: effect of age on visual acuity in patients and female carriers. *Ophthalmic Genet.* 2012;33(2):66-73. Doi: 10.3109/13816810.2011.623261
- Coussa RG, Traboulsi EI. Choroideremia: A review of general findings and pathogenesis. *Ophthalmic Genet.* 2012;33(2):57-65. Doi: 10.3109/13816810.2011.620056
- Dimopoulos IS, Radziwon A, St Laurent CD, MacDonald IM. Choroideremia. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017;28(5):410-415. Doi: 10.1097/ICU.0000000000000392
- Guo H, Li J, Gao F et al. Whole-exome sequencing reveals a novel *CHM* gene mutation in a family with choroideremia initially diagnosed as retinitis pigmentosa. *BMC Ophthalmol* 2015;15(1):1-7. Doi:10.1186/s12886-015-0081-4
- MacDonald IM, Hume S, Zhai Y, Xu M. Choroideremia. En Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM et al. (eds.). *GeneReviews*®. Seattle, University of Washington, Seattle, 1993-2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1337/>
- Xue K, Oldani M, Jolly JK et al. Correlation of optical coherence tomography and autofluorescence in the outer retina and choroid of patients with choroideremia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(8):3674-3684. Doi: 10.1167/iovs.15-18364
- Zinkernagel MS, MacLaren RE. Recent advances and future prospects in choroideremia. *Clinical Ophthalmol* 2015;9:2195-2200. Doi: 10.2147/OPHTH.S65732

Discromatopsia

- Marechal M, Delbarre M, Berguiga M et al. [Hereditary color vision deficiency: physiology, classification, diagnosis, and application to aeronautics]. *J Fr Ophthalmol.* 2019;42(2):177-188. Doi:10.1016/j.jfo.2018.05.018

Disgenesias del segmento anterior

- Idrees F, Vaideanu D, Fraser SG et al. A review of anterior segment dysgeneses. *Surv Ophthalmol.* 2006;51(3):213-231. Doi: 10.1016/j.survophthal.2006.02.006
- Sowden JC. Molecular and developmental mechanisms of anterior segment dysgenesis. *Eye.* 2007;21:1310-1318. Doi: 10.1038/sj.eye.6702852
- Tumer Z, Bach-Holm D. Axenfeld-Rieger syndrome and spectrum of *PITX2* and *FOXC1* mutations. *Eur J Hum Genet.* 2009;17:1529-1539. Doi: 10.1038/ejhg.2009.93
- Ganesh A, Mai DT, Levin AV. Pediatric glaucoma terminology. *Am J Med Genet.* 2013;161A(12):3205-3215. Doi: 10.1002/ajmg.a.35205

Distrofias cono-bastón

- Bedoni N, Haer-Wigman L, Vaclavik V et al. Mutations in the polyglutamylase gene *TTL5*, expressed in photoreceptor cells and spermatozoa, are associated with cone-rod degeneration and reduced male fertility. *Hum Mol Genet.* 2016;25(20):4546-4555. Doi: 10.1093/hmg/ddw282
- Birtel J, Eisenberger T, Gliem M et al. Clinical and genetic characteristics of 251 consecutive patients with macular and cone/cone-rod dystrophy. *Sci Rep.* 2018;8(1):4824. Doi: 10.1038/s41598-018-22096-0
- Boulanger-Scemama E, El Shamieh S, Démontant V et al. Next-generation sequencing applied to a large French cone and cone-rod dystrophy cohort: mutation spectrum and new genotype-phenotype correlation. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:85. Doi: 10.1186/s13023-015-0300-3
- Dias MF, Joo K, Kemp JA et al. Molecular genetics, and emerging therapies for retinitis pigmentosa: basic research and clinical perspectives. *Prog Retin Eye Res.* 2018;63:107-131. Doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.10.004
- Gill JS, Georgiou M, Kalitzeos A et al. Progressive cone, and cone-rod dystrophies: clinical features, molecular genetics, and prospects for therapy. *Br J Ophthalmol.* 2019;103(5):711-720. Doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-313278
- Jespersgaard C, Brunbjerg Hey A, Ilginis T et al. A missense mutation in *RAB28* in a family with cone-rod dystrophy and postaxial polydactyly prevents localization of *RAB28* to the primary cilium. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(2):29. Doi: 10.1167/iovs.61.2.29
- Riveiro-Álvarez R, Xie YA, López-Martínez MA et al. New mutations in the *RAB28* gene in 2 Spanish families with cone-rod dystrophy. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(2):133-139. Doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.4266

Verbakel SK, van Huet RAC, Boon CJF et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res.* 2018;66:157-186. Doi: 10.1016/j.preteyeres.2018.03.005

Distrofias corneales

Aldave AJ, Han J, Frausto RF. Genetics of the corneal endothelial dystrophies: an evidence-based review. *Clin Genet.* 2013;84(2):109-119. Doi: 10.1111/cge.12191

Courtney DG, Atkinson SD, Moore JE et al. Development of allele-specific gene-silencing siRNAs for *TGFBI* Arg124Cys in lattice corneal dystrophy type I. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(2):977-985. Doi: 10.1167/iops.13-13279

Lisch W, Weiss JS. Clinical and genetic update of corneal dystrophies. *Exp Eye Res.* 2019;186:107715. Doi: 10.1016/j.exer.2019.107715

Moshirfar M, Bennett P, Ronquillo Y. *Corneal dystrophy*. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 8, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557865/>

Oliver VF, Vincent AL. The genetics and pathophysiology of *IC3D* category 1 corneal dystrophies: a review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2016;5(4):272-281. Doi: 10.1097/APO.0000000000000205

Singh S, Das S, Kannabiran C et al. Macular corneal dystrophy: an updated review. *Curr Eye Res.* 2021;46(6):765-770. Doi: 10.1080/02713683.2020.1849727

Soh YQ, Kocaba V, Weiss JS et al. Corneal dystrophies. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):46. Doi: 10.1038/s41572-020-0178-9

Weiss JS, Møller HU, Aldave AJ et al. *IC3D* classification of corneal dystrophies-edition 2. *Cornea.* 2015;34(2):117-159. Doi: 10.1097/ICO.0000000000000307

Zhang J, Wu D, Li Y et al. A comprehensive evaluation of 181 reported *CHST6* variants in patients with macular corneal dystrophy. *Aging (Albany NY).* 2019;11(3):1019-1029. Doi: 10.18632/aging.101807

Distrofia muscular óculo-faríngea

Barbezier N, Chartier A, Bidet Y et al. Antiprion drugs 6-aminophenanthridine and guanabenz reduce *PABPN1* toxicity and aggregation in oculopharyngeal muscular dystrophy. *EMBO Mol Med.* 2011;3(1):35-49. Doi: 10.1002/emmm.201000109

Raz Y, Raz V. Oculopharyngeal muscular dystrophy as a paradigm for muscle aging. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:317. Doi: 10.3389/fnagi.2014.00317

Roth F, Dhiab J, Boulinguez A et al. Assessment of *PABPN1* nuclear inclusions on a large cohort of patients and in a human xenograft model of oculopharyngeal muscular dystrophy. *Acta Neuropathol.* 2022;144(6):1157-1170. Doi: 10.1007/s00401-022-02503-7

Trollet C, Boulinguez A, Roth F et al. Oculopharyngeal muscular dystrophy. En: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM et al. (eds.). *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; March 8, 2001. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1126/>

Yamashita S. Recent progress in oculopharyngeal muscular dystrophy. *J Clin Med.* 2021;10(7):1375. Doi: 10.3390/jcm10071375

Dispersión pigmentaria, síndrome de

Scuderi G, Contestabile MT, Scuderi L et al. Pigment dispersion syndrome and pigmentary glaucoma: a review and update. *Int Ophthalmol.* 2019;39(7):1651-1662. Doi: 10.1007/s10792-018-0938-7

Distrofia macular en patrón

Hanif AM, Yan J, Jain N. Pattern dystrophy: an imprecise diagnosis in the age of precision medicine. *Int Ophthalmol Clin.* 2019;59(1):173-194. Doi: 10.1097/IIO.0000000000000262

Ahmed H, Sierpina DI, Khazaeni L. *Retinal pattern dystrophy*. En StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35881734/>

Duane, síndrome o anomalía de

Barry BJ, Whitman MC, Hunter DG, Engle EC. Duane syndrome. En: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM et al. (eds.). *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; May 25, 2007. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1190/>

Kekunnaya R, Negalur M. Duane retraction syndrome: causes, effects, and management strategies. *Clin Ophthalmol.* 2017;11:1917-1930. Doi: 10.2147/OPHTH.S127481

Park JG, Tischfield MA, Nugent AA et al. Loss of *MAFB* function in humans and mice causes Duane syndrome, aberrant extraocular muscle innervation, and inner-ear defects. *Am J Hum Genet.* 2016;98:1220-1227. Doi: 10.1016/j.ajhg.2016.03.023

Síndrome de Ehlers-Danlos

Asanad S, Bayomi M, Brown D et al. Ehlers-Danlos syndromes and their manifestations in the visual system. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:996458. Doi: 10.3389/fmed.2022.996458

Malfait F, Castori M, Francomano CA et al. The Ehlers-Danlos syndromes. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):64. Doi:10.1038/s41572-020-0194-9

Malfait F, Francomano C, Byers P et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175(1):8-26. Doi: 10.1002/ajmg.c.31552

Endotropía y exotropía congénita

Sharma P, Gaur N, Phuljhele S, Saxena R. What's new for us in strabismus? *Indian J Ophthalmol.* 2017;65(3):184-190. Doi: 10.4103/ijo.IJO_867_16

Ye XC, Pegado V, Patel MS, Wasserman WW. Strabismus genetics across a spectrum of eye misalignment disorders. *Clin Genet.* 2014;86(2):103-111. Doi: 10.1111/cge.12367

Esclerocórnea

Fecarotta CM, Huang WW. Pediatric genetic disease of the cornea. *J Pediatr Genet.* 2014 Dec;3(4):195-207. Doi:10.3233/PGE-14102

Mataftsi A, Islam L, Kelberman D et al. Chromosome abnormalities and the genetics of congenital corneal opacification. *Mol Vis.* 2011;17:1624-40.

Plaisancié J, Ragge NK, Dollfus H et al. *FOXE3* mutations: genotype-phenotype correlations. *Clin Genet.* 2018;93(4):837-845. Doi:10.1111/cge.13177

Quiroz-Casian N, Chacon-Camacho OF, Barragan-Arevalo T et al. Sclerocornea-microphthalmia-aphakia complex: description of two additional cases associated with novel *FOXE3* mutations and review of the literature. *Cornea.* 2018;37(9):1178-1181. Doi: 10.1097/ICO.0000000000001655

Enfermedad de Fabry

Chan B, Adam DN. A review of Fabry disease. *Skin Therapy Lett.* 2018;23(2):4-6.

Facio-óculo-aurículo-vertebral, espectro (FAV)

Barisic I, Odak L, Loane M et al. Prevalence, prenatal diagnosis, and clinical features of oculo-auriculo-vertebral spectrum: a registry-based study in Europe. *Eur J Hum Genet.* 2014;22(8):1026-33. Doi: 10.1038/ejhg.2013.287

Beleza-Meireles A, Clayton-Smith J, Saraiva JM, Tassabehji M. Oculo-auriculo-vertebral spectrum: a review of the literature and genetic update. *J Med Genet.* 2014;51:635-645. Doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102476

Singhal D, Tripathy K. *Oculo Auriculo Vertebral Spectrum*. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 21, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576398/>

Fibrosis congénita de músculos extraoculares

Price JM, Boparai RS, Wasserman BN. Congenital fibrosis of the extraocular muscles: review of recent literature. *Curr Opin Ophthalmol.* 2019;30(5):314-318. Doi: 10.1097/ICU.0000000000000592

Vivian AJ. Congenital fibrosis of the extra-ocular muscles (CFEOM) and the cranial dysinnervation disorders. *Eye (Lond).* 2020;34(2):251-255. Doi: 10.1038/s41433-019-0700-z

Whitman MC, Jurgens JA, Hunter DG, Engle EC. Congenital fibrosis of the extraocular muscles overview. En: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM et al. (eds.), *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1348/>

Síndrome de Fraser

Bouaoud J, Olivetto M, Testelin S et al. Fraser syndrome: review of the literature illustrated by a historical adult case. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2020;49(10):1245-1253. Doi: 10.1016/j.ijom.2020.01.007

Kalpna Kumari MK, Kamath S, Mysorekar VV, Nandini G. Fraser syndrome. *Indian J Pathol Microbiol.* 2008;51(2):228-229. Doi: 10.4103/0377-4929.41664

Gangliosidosis GM2

Cachon-Gonzalez MB, Zaccariotto E, Cox TM. Genetics and Therapies for GM2 Gangliosidosis. *Curr Gene Ther.* 2018;18(2):68-89. Doi: 10.2174/1566523218666180404162622

Maegawa G. GM2 gangliosidosis: the prototype of lysosomal storage disorders. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54(2):104-105. Doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.04163.x

Patterson MC. Gangliosidoses. *Handb Clin Neurol.* 2013;113:1707-1708. Doi: 10.1016/B978-0-444-59565-2.00039-3

Glaucoma congénito primario y glaucoma infantil

Abdolrahimzadeh S, Fameli V, Mallo R et al. Rare diseases leading to childhood glaucoma: epidemiology, pathogenicity, and management. *BioMed Res Int.* 2015;2015:781294. Doi: 10.1155/2015/781294

Alsaif HS, Khan AO, Patel N et al. Congenital glaucoma and *CYP1B1*: an old story revisited. *Hum Genet.* 2019;138(8-9):1043-1049. Doi: 10.1007/s00439-018-1878-z

Ichhpujani P, Singh RB. Pediatric genetic diseases causing glaucoma. *J Pediatr Genet.* 2014;3(4):209-218. Doi: 10.3233/PGE-14103

Lewis CJ, Hedburg-Buenz A, DeLuca AP et al. Primary congenital glaucoma and developmental glaucomas. *Hum Mol Genet.* 2017;26(R1):R28-R36. Doi: 10.1093/hmg/ddx205

Reis LM, Tyler RC, Weh E et al. Analysis of *CYP1B1* in pediatric and adult glaucoma and other ocular phenotype. *Mol Vision.* 2016;22:1229-1238.

Souma T, Thompson SW, Thomson BR et al. Angiopoietin receptor *TEK* mutations underlie primary congenital glaucoma with variable expressivity. *J Clin Invest* 2016;126(7):2575-2587. Doi: 10.1172/JCI85830

Wang R, Wiggs JL. Common and rare genetic risk factors for glaucoma. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4(12):a017244. Doi: 10.1101/cshperspect.a017244

Wiggs JL. Glaucoma genes and mechanisms. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015;134:315-342. Doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.04.008

Zenteno JC, Hernández-Merino E, Mejía-López H et al. Contribution of *CYP1B1* mutations and founder effect to primary congenital glaucoma in Mexico. *J Glaucoma.* 2008;17:189-192. Doi: 10.1097/IJG.0b013e31815678c3

Hipoplasia del nervio óptico

Reis, L. M., Seese, S., Maheshwari, M., Basel, D., Weik, L., McCarrier, J., University Of Washington Center For Mendelian Genomics, & Semina, E. V. (2022). Novel Genetic Diagnoses in Septo-Optic Dysplasia. *Genes*, 13(7), 1165. <https://doi.org/10.3390/genes13071165>

Homocistinuria clásica

Ioschpe Gus P, Carvalho Donis K, Marinho D et al. Ocular manifestations in classic homocystinuria. *Ophthalmic Genet.* 2021;42(1),71-74. Doi: 10.1080/13816810.2020.1821384

Skovby F, Gaustadnes M, Mudd SH. A revisit to the natural history of homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2010; 99(1):1-3. Doi: 10.1016/j.ymgme.2009.09.009

Síndrome de Kearns Sayre

Birtel J, von Landenberg C, Gliem M et al. Mitochondrial retinopathy. *Ophthalmol Retina.* 2022;6(1):65-79. Doi: 10.1016/j.oret.2021.02.017

De Las Rivas Ramírez N, Mañas Uxó C, Alba Linero C. Ocular involvement in Kearns-Sayre syndrome. *J Fr Ophthalmol.* 2021;44(10):1633-1635. Doi: 10.1016/j.jfo.2021.03.014

Oh JK, Lima de Carvalho jr JR, Nuzbrok Y et al. Retinal manifestations of mitochondrial oxidative phosphorylation disorders. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(12):12. Doi: 10.1167/iovs.61.12.12

Síndrome de Marfan y ectopia lentis

Bindu PS, Nagappa M, Bharath RD et al. Isolated sulfite oxidase deficiency. En Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM et al. (eds.). *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK453433/>

- Chandra A, Arno G, Williamson K et al. Expansion of ocular phenotypic features associated with mutations in *ADAMTS18*. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(8):996-1001. Doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.940
- Chandra A, Patel D, Aragon-Martin JA et al. The revised Ghent nosology; reclassifying isolated *ectopia lentis*. *Clin Genet*. 2015;87(3):284-287. Doi: 10.1111/cge.12358
- Faivre L, Dollfus H, Lyonnet S et al. Clinical homogeneity and genetic heterogeneity in Weill-Marchesani syndrome. *Am J Med Genet*. 2003;123A:204-207. Doi: 10.1002/ajmg.a.20289
- Jones G, Johnson K, Eason J et al. Traboulsi syndrome caused by mutations in *ASPH*: an autosomal recessive disorder with overlapping features of Marfan syndrome. *Eur J Med Genet*. 2022;65(10):104572. Doi: 10.1016/j.ejmg.2022.104572
- Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47:476-485. Doi: 10.1136/jmg.2009.072785
- Morales J, Al-Sharif L, Khalil DS et al. Homozygous mutations in *ADAMTS10* and *ADAMTS17* cause lenticular myopia, *ectopia lentis*, glaucoma, spherophakia, and short stature. *Am J Hum Genet*. 2009;85(5):558-568. Doi: 10.1016/j.ajhg.2009.09.011
- Neuhann TM, Stegerer A, Riess A et al. *ADAMTSL4*-associated isolated *ectopia lentis*: further patients, novel mutations, and a detailed phenotype description. *Am J Med Genet*. 2015;167A(10):2376-2381. Doi: 10.1002/ajmg.a.37157
- Traboulsi EI, Apte SS. *Ectopia lentis* and associated systemic disease. En Traboulsi EI. *Genetic diseases of the eye*. 2da ed. Nueva York, Oxford University Press. 2011:689-711. <https://doi.org/10.1093/med/9780195326147.003.0043>

Microftalmos, anoftalmos, coloboma

- AL Somiry AS, Gregory-Evans CY, Gregory-Evans K. An update on the genetics of ocular coloboma. *Hum Genet*. 2019;138(8-9):865-880. Doi: 10.1007/s00439-019-02019-3
- Harding P, Moosajee M. The molecular basis of human anophthalmia and microphthalmia. *J Dev Biol*. 2019;7(3):16. Doi:10.3390/jdb7030016
- Patel A, Sowden JC. Genes and pathways in optic fissure closure. *Semin Cell Dev Biol*. 2019;91:55-65. Doi: 10.1016/j.semcdb.2017.10.010
- Plaisancie J, Calvas P, Chassaing N. Genetic advances in microphthalmia. *J Pediatr Genet*. 2016;5(4):184-188. Doi: 10.1055/s-0036-1592350
- Plaisancié J, Ceroni F, Holt R et al. Genetics of anophthalmia and microphthalmia. Part 1: Non-syndromic anophthalmia/microphthalmia. *Hum Genet*. 2019;138(8-9):799-830. Doi: 10.1007/s00439-019-01977-y
- Ragge NK, Subak-Sharpe ID, Collin JRO. A practical guide to the management of anophthalmia and microphthalmia. *Eye (Lond)*. 2007;21(10):1290-1300. Doi: 10.1038/sj.eye.6702858
- Slavotinek A. Genetics of anophthalmia and microphthalmia. Part 2: Syndromes associated with anophthalmia-microphthalmia. *Hum Genet*. 2019;138(8-9):831-846. Doi: 10.1007/s00439-018-1949-1
- Verma AS, FitzPatrick DR. Anophthalmia and microphthalmia. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:47. Doi: 10.1186/1750-1172-2-47

Secuencia o síndrome de Moebius

- Picciolini O, Porro M, Cattaneo E et al. Moebius syndrome: clinical features, diagnosis, management and early intervention. *Ital J Pediatr*. 2016;42(1):56. Doi: 10.1186/s13052-016-0256-5

Anomalía de morning glory

- Gupta A, Singh P, Tripathy K. *Morning Glory Syndrome*. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580490/>

Mucopolisacaridosis

- Tomatsu S, Pitz S, Hampel U. Ophthalmological findings in mucopolysaccharidoses. *J Clin Med*. 2019;8(9):1467. Doi: 10.3390/jcm8091467

Nanoftalmos

- Kaur S, Sukhija J, Chatla V. Commentary: clinical and biometric characteristics of pediatric eyes with nanophthalmos. *Indian J Ophthalmol*. 2022;70(7):2447-2448. Doi: 10.4103/ijo.IJO_844_22

Neurofibromatosis tipo 1

- Gross AM, Wolters PL, Dombi E et al. Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1430-1442. Doi: 10.1056/NEJMoa1912735
- Zeid JL. Current update on the visual outcome of optic pathway glioma associated with neurofibromatosis type-1. *Front Surg*. 2022;9:908573. Doi: 10.3389/fsurg.2022.908573

Neuropatía óptica hereditaria de Leber

- Chen BS, Yu-Wai-Man P, Newman NJ. Developments in the treatment of Leber hereditary optic neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2022;22(12):881-892. Doi: 10.1007/s11910-022-01246-y
- Chun BY, Rizzo JF 3rd. Dominant optic atrophy and Leber's hereditary optic neuropathy: update on clinical features and current therapeutic approaches. *Semin Pediatr Neurol*. 2017;24(2):129-134. Doi: 10.1016/j.spen.2017.06.001
- Jurkute N, Harvey J, Yu-Wai-Man P. Treatment strategies for Leber hereditary optic neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(1):99-104. Doi: 10.1097/WCO.0000000000000646
- Sundaramurthy S, SelvaKumar A, Ching J et al. Leber hereditary optic neuropathy—new insights and old challenges. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;259(9):2461-2472. Doi: 10.1007/s00417-020-04993-1
- Yu-Wai-Man P, Chinnery PF. Leber hereditary optic neuropathy. En: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA et al. (eds.). *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1174/>

Síndrome de Nevo sebáceo de Jadassohn /Síndrome de Schimelpenning-Feuerstein-Mims

- Baigrie D, Troxell T, Cook C. *Nevus sebaceus*. En StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482493/>

Chacon-Camacho OF, Lopez-Moreno D, Morales-Sanchez MA et al. Expansion of the phenotypic spectrum and description of molecular findings in a cohort of patients with oculocutaneous mosaic RASopathies. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(5):e625. Doi: 10.1002/mgg3.625

Nistagmo infantil

Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>

Dawar B, Kuht HJ, Han J et al. Clinical utility gene card for FRMD7-related infantile nystagmus. *European journal of human genetics: Eur J Hum Genet.* 2021;29(10):1584-1588. Doi: 10.1038/s41431-021-00826-9

Ehrenberg M, Bagdonite-Bejarano L, Fulton AB et al. Genetic causes of nystagmus, foveal hypoplasia, and subnormal visual acuity - Other than albinism. *Ophthalmic Genet.* 2021;42(3):243-251. Doi: 10.1080/13816810.2021.1888128

Síndrome de Noonan

Christou EE, Zafeiropoulos P, Rallis D et al. A narrative review of the ocular manifestations in Noonan syndrome. *Semin Ophthalmol.* 2022;37(2):215-221. Doi: 10.1080/08820538.2021.1955134

Zenker M, Edouard T, Blair JC, Cappa M. Noonan syndrome: improving recognition and diagnosis. *Arch Dis Child.* 2022;107(12):1073-1078. Doi: 10.1136/archdischild-2021-322858

Enfermedad de Norrie

De Silva SR, Arno G, Robson AG et al. The X-linked retinopathies: physiological insights, pathogenic mechanisms, phenotypic features, and novel therapies. *Prog Retin Eye Res.* 2021;82:100898. Doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100898

Wawrzynski J, Patel A, Badran A et al. Spectrum of mutations in *NDP* resulting in ocular disease; a systematic review. *Front Genet.* 2022;13:884722. Doi: 10.3389/fgene.2022.884722

Oftalmoplejía externa crónica progresiva

Hou Y, Zhao X, Xie Z et al. Novel and recurrent nuclear gene variations in a cohort of Chinese progressive external ophthalmoplegia patients with multiple mtDNA deletions. *Mol Genet Genomic Med.* 2022;10(5):e1921. Doi.org/10.1002/mgg3.1921

Kierdaszuk B, Kaliszewska M, Rusecka J et al. Progressive external ophthalmoplegia in Polish patients-from clinical evaluation to genetic confirmation. *Genes (Basel).* 2020;12(1):54. Doi: 10.3390/genes12010054

Lv H, Qu Q, Liu H et al. Clinical, neuroelectrophysiological and muscular pathological analysis of chronic progressive external ophthalmoplegia. *Exp Ther Med.* 2020;20(2):1770-1774. Doi: 10.3892/ETM.2020.8822

McClelland C, Manousakis G, Lee MS. Progressive external ophthalmoplegia. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16(6):53. Doi: 10.1007/s11910-016-0652-7

Peters, anomalía de

Jat NS, Tripathy K. *Peters anomaly*. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35593847/>

Weigele J, Bohnsack BL. Genetic underlying the interactions between neural crest cells and eye development. *J Dev Biol.* 2020;8(4):26. Doi: 10.3390/jdb8040026

Pits o foseas del nervio óptico

Amador-Patarroyo MJ, Pérez-Rueda MA, Tellez CH. Congenital anomalies of the optic nerve. *Saudi J Ophthalmol.* 2015;29(1):32-38. Doi: 10.1016/j.sjopt.2014.09.011

Horton JC, Barkovich AJ. Bilateral optic disc pits with posterior pituitary ectopia. *J Neuroophthalmol.* 2017;37(4):401-402. Doi: 10.1097/WNO.0000000000000528

Maertz J, Kolb JP, Klein T et al. Combined in-depth, 3D, in face imaging of the optic disc, optic disc pits and optic disc pit maculopathy using swept-source megahertz OCT at 1050 nm. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256(2):289-298. Doi: 10.1007/s00417-017-3857-9

Mekonnen B, Richardson Q, Bhisitkul JM et al. Bilateral optic disc pits in a pediatric patient with Cobb syndrome. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020;19:100749. Doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100749

Ptosis palpebral congénita

Jubbal KT, Kania K, Braun TL et al. Pediatric blepharoptosis. *Semin Plast Surg.* 2017;31(1):58-64. Doi: 10.1055/s-0037-1598631

Marenco M, Macchi I, Macchi I et al. Clinical presentation, and management of congenital ptosis. *Clin Ophthalmol.* 2017;11:453-463. Doi: 10.2147/OPHT.S111118

Pavone P, Cho SY, Praticò AD et al. Ptosis in childhood: a clinical sign of several disorders: case series reports and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(36):e12124. Doi: 10.1097/MD.00000000000012124

Ripa M, Cuffaro G, Pafundi PC et al. An epidemiologic analysis of the association between eyelid disorders and ocular motility disorders in pediatric age. *Sci Rep.* 2022;12(1):8840. Doi: 10.1038/s41598-022-12883-1

Pseudoxantoma elástico

Germain DP. Pseudoxanthoma elasticum. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):85. Doi: 10.1186/s13023-017-0639-8

Jin KW, Joo K, Woo SJ. Clinical characterization of Korean patients with pseudoxanthoma elasticum and angioid streaks. *Genes (Basel).* 2021;12(8):1207. Doi: 10.3390/genes12081207

Queratocono

Anitha V, Vanathi M, Raghavan A et al. Pediatric keratoconus - current perspectives and clinical challenges. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(2):214-225. Doi: 10.4103/ijo.IJO_1263_20

Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneur E, Liu Y. The genetic and environmental factors for keratoconus. *Biomed Res Int.* 2015;2015:795738. Doi: 10.1155/2015/795738

Karolak JA, Gajacka M. Genomic strategies to understand causes of keratoconus. *Mol Genet Genomics.* 2017;292(2):251-269. Doi: 10.1007/s00438-016-1283-z

Loukovitis E, Sfakianakis K, Syrmakesi P et al. Genetic aspects of keratoconus: a literature review exploring potential genetic contributions and possible genetic relationships with comorbidities. *Ophthalmol Ther*. 2018;7(2):263-292. Doi: 10.1007/s40123-018-0144-8

Retinoblastoma

Dimaras H, Corson TW, Cobrinik D et al. Retinoblastoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15021. Doi: 10.1038/nrdp.2015.21

Retinosis pigmentaria (distrofia bastón-cono)

- Bravo-Gil N, Méndez-Vidal C, Romero-Pérez L et al. Improving the management of inherited retinal dystrophies by targeted sequencing of a population-specific gene panel. *Sci Rep*. 2016;6:23910. Doi: 10.1038/srep23910
- Motta FL, Martin RP, Rafael Filippelli-Silva R et al. Relative frequency of inherited retinal dystrophies in Brazil. *Sci Rep*. 2018;8(1):15939. Doi: 10.1038/s41598-018-34380-0
- Patel N, aldahmesh MA, Alkuraya H et al. Expanding the clinical, allelic, and locus heterogeneity of retinal dystrophies. *Genet Med*. 2016;18(6):554-562. Doi: 10.1038/gim.2015.127
- Perea Romero I, Gordo G, Iancu IF et al. Genetic landscape of 6089 inherited retinal dystrophies affected cases in Spain and their therapeutic and extended epidemiological implications. *Sci Rep*. 2021;11(1):1526. Doi: 10.1038/s41598-021-81093-y
- Pontikos N, Arno G, Jurkute N et al. Genetic basis of inherited retinal disease in a molecularly characterized cohort of more than 3000 families from the United Kingdom. *Ophthalmology* 2020;127(10):1384-1394. Doi: 10.1016/j.ophtha.2020.04.008
- Stone EM, Andorf JL, Whitmore SS et al. Clinically focused molecular investigation of 1000 consecutive families with inherited retinal disease. *Ophthalmology* 2017;124(9):1314-1331. Doi: 10.1016/j.ophtha.2017.04.008
- Talib M, van Schooneveld MJ, Cauwenbergh C et al. The spectrum of structural and functional abnormalities in female carriers of pathogenic variants in the *RPGR* gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(10):4123-4133. Doi: 10.1167/iovs.17-23453
- Verbakel SK, van Huet RAC, Boon CJF et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res*. 2018;66:157-186. Doi: 10.1016/j.preteyeres.2018.03.005
- Villanueva-Mendoza C, Tuson M, Apam-Garduño D et al. The genetic landscape of inherited retinal diseases in a Mexican cohort: genes, mutations, and phenotypes. *Genes (Basel)*. 2021;19;12(11):1824. Doi: 10.3390/genes12111824
- Wang F, Wang H, Tuan HF et al. Next generation sequencing-based molecular diagnosis of retinitis pigmentosa: Identification of a novel genotype-phenotype correlation and clinical refinements. *Hum Genet*. 2014;133(3):331-345. Doi: 10.1007/s00439-013-1381-5
- Zenteno JC, García-Montaña LA, Cruz-Aguilar M et al. Extensive genic and allelic heterogeneity underlying inherited retinal dystrophies in Mexican patients molecularly analyzed by next-generation sequencing. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(1):e1044. Doi: 10.1002/mgg3.1044

RP-síndromes asociados a distrofia bastón-cono, cono-bastón y maculopatías

- Aliferis K, Hellé S, Gyapay G et al. Differentiating Alström from Bardet-Biedl syndrome (BBS) using systematic ciliopathy genes sequencing. *Ophthalmic Genet*. 2012;33(1):18-22. Doi: 10.3109/13816810.2011.620055
- Hardee I, Soldatos A, Davids M et al. Defective ciliogenesis in *INPP5E*-related Joubert syndrome. *Am J Med Genet A*. 2017;173(12):1-7. Doi: 10.1002/ajmg.a.38376
- Jiman OA, Taylor RL, Lenassi E et al. Diagnostic yield of panel-based genetic testing in syndromic inherited retinal disease. *Eur J Hum Genet*. 2020;28(5):576-586. Doi: 10.1038/s41431-019-0548-5
- Ku CA, Hull S, Arno G et al. Detailed clinical phenotype and molecular genetic findings in *CLN3*-associated isolated retinal degeneration. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(7):749-760. Doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.1401
- Marshall JD, Hinman EG, Collin GB et al. Spectrum of *ALMS1* variants and evaluation of genotype-phenotype correlations in Alström syndrome. *Hum Mutat*. 2007;28(11):1114-1123. Doi: 10.1002/humu.20577
- Marshall JD, Beck S, Maffei P, Naggert JK. Alström syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2007;15(12):1193-1202. Doi: 10.1038/sj.ejhg.5201933
- Puech B, Lacour A, Stevanin G et al. Kjellin syndrome: long-term neuro-ophthalmologic follow-up and novel mutations in the *SPG11* gene. *Ophthalmology* 2011;118(3):564-573. Doi: 10.1016/j.ophtha.2010.07.024
- Toma C, Ruberto G, Marzi F et al. Macular staphyloma in patients affected by Joubert syndrome with retinal dystrophy: a new finding detected by SD-OCT. *Doc Ophthalmol* 2018;137(1):25-36. Doi: 10.1007/s10633-018-9646-x
- Xu Y, Guan L, Xiao X et al. *ALMS1* null mutations: A common cause of Leber congenital amaurosis and early-onset severe cone-rod dystrophy. *Clin Genet*. 2016;89(4):442-447. Doi: 10.1111/cge.12617

Retinosquiasis Juvenil

- Abalem MF, Much DC, Birch DG et al. Diurnal variations of foveoschisis by optical coherence tomography in patients with *RS1* X-linked retinoschisis. *Ophthalmic Genet*. 2018;39(4):437-442. Doi: 10.1080/13816810.2018.1466340
- Bowles K, Cukras C, Turrieff A et al. X-linked retinoschisis: *RS1* mutation severity and age affect the ERG Phenotype in a cohort of 68 affected male subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(12):9250-9256. Doi: 10.1167/iovs.11-8115
- Chen C, Xie Y, Sun T et al. Clinical findings and *RS1* genotype in 90 Chinese families with X-linked retinoschisis. *Mol Vis*. 2020;26:291-298.
- Kousal B, Hlavata L, Vlaskova H et al. Clinical and genetic study of X-linked juvenile retinoschisis in the Czech population. *Genes (Basel)*. 2021;12(11):1816. doi: 10.3390/genes12111816

Síndrome de Stickler

- Boothe M, Morris R, Robin N. Stickler syndrome: a review of clinical manifestations and the genetics evaluation. *J Pers Med*. 2020;10(3):105. Doi: 10.3390/jpm10030105
- Snead MP, Richards AJ, McNinch AM et al. Stickler syndrome - lessons from a national cohort. *Eye (Lond)*. 2021;1-7. Doi: 10.1038/s41433-021-01776-8

Enfermedad de Stargardt

- Chacón-Camacho OF, Granillo-Alvarez M, Ayala-Ramírez R, Zenteno JC. *ABCA4* mutational spectrum in Mexican patients with Stargardt disease: identification of 12 novel mutations and evidence of a founder effect for the common p.A1773V mutation. *Exp Eye Res*. 2013;109:77-82. Doi: 10.1016/j.exer.2013.02.006

Creemers FPM, Lee W, Collin RWJ, Allikmets R. Clinical spectrum, genetic complexity, and therapeutic approaches for retinal disease caused by *ABCA4* mutations. *Prog Retin Eye Res.* 2020;79:100861. Doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100861
Sung Y-CH, Yang CH-H, Yang CH-M et al. Genotypes predispose phenotypes - Clinical features and genetic spectrum of *ABCA4*-associated retinal dystrophies. *Genes.* 2020;11:1421. Doi: 10.3390/genes111121421

Síndrome de Sturge-Weber

Comi AM. Sturge-Weber syndrome. *Handb Clin Neurol.* 2015;132:157-68. Doi: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00011-1
Hassanpour K, Nourinia R, Gerami E et al. Ocular manifestations of the Sturge-Weber syndrome. *J Ophthalmic Vis Res.* 2021;16(3):415-431. Doi: 10.18502/jovr.v16i3.9438
Mantelli F, Bruscolini A, La Cava M et al. Ocular manifestations of Sturge-Weber syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:871-878. Doi: 10.2147/OPTH.S101963
Silverstein M, Salvin J. Ocular manifestations of Sturge-Weber syndrome. *Curr Opin Ophthalmol.* 2019;30(5):301-305. Doi: 10.1097/ICU.0000000000000597
Singh AK, Keenaghan M. *Sturge-Weber Syndrome.* En: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459163/>

Síndrome de Usher

Bahena P, Daftarian N, Maroofian R et al. Unraveling the genetic complexities of combined retinal dystrophy and hearing impairment. *Hum Genet.* 2022;141(3-4):785-803. Doi: 10.1007/s00439-021-02303-1
Delmaghani S, El-Amraoui A. The genetic and phenotypic landscapes of Usher syndrome: from disease mechanisms to a new classification. *Hum Genet.* 2022;141(3-4):709-735. Doi: 10.1007/s00439-022-02448-7
Toms M, Pagarkar W, Moosajee M. Usher syndrome: clinical features, molecular genetics and advancing therapeutics. *Ther Adv Ophthalmol.* 2020;12:2515841420952194. Doi: 10.1177/2515841420952194

Vitreoretinopatía exudativa familiar

Gilmour DF. Familial exudative vitreoretinopathy and related retinopathies. *Eye (Lond).* 2015;29(1):1-14. Doi: 10.1038/eye.2014.70
Tao T, Xu N, Li J et al. Ocular features and mutation spectrum of patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021;62(15):4. Doi: 10.1167/iovs.62.15.4
Wang X, Chen J, Xiong H, Yu X. Genotype-phenotype associations in familial exudative vitreoretinopathy: A systematic review and meta-analysis on more than 3200 individuals. *PLoS One.* 2022;17(7):e0271326. Doi: 10.1371/journal.pone.0271326
Wang Z, Liu CH, Huang S, Chen J. *WNT* signaling in vascular eye diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2019;70:110-133. Doi: 10.1016/j.preteyeres.2018.11.008

Enfermedad de Von Hippel Lindau

Gläsker S, Vergauwen E, Koch CA et al. Von Hippel-Lindau disease: current challenges and future prospects. *Onco Targets Ther.* 2020;13:5669-5690. Doi: 10.2147/OTT.S190753
Karimi S, Arabi A, Shahraki T, Safi S. Von Hippel-Lindau disease, and the eye. *J Ophthalmic Vis Res.* 2020;15(1):78-94. Doi: 10.18502/jovr.v15i1.5950

Síndrome de Waardenburg

Choudhry N, Rao RC. Multimodal Ultrawide-Field Imaging Features in Waardenburg Syndrome. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2015 46(6):670-3. Doi: 10.3928/23258160-20150610-12
Li W, Mei L, Chen H, Cai X, Liu Y, Men M, Liu XZ, Yan D, Ling J, Feng Y. New Genotypes and Phenotypes in Patients with 3 Subtypes of Waardenburg Syndrome Identified by Diagnostic Next-Generation Sequencing. *Neural Plast.* 2019;2019:7143458. Doi: 10.1155/2019/7143458
Liu Y, Pan H, Wang J, Yao Q, Lin M, Ma B, Li J. Ophthalmological features, and treatments in five cases of Waardenburg syndrome. *Exp Ther Med.* 2020 Oct;20(4):3072-3077. Doi: 10.3892/etm.2020.9035

Síndrome de Weill-Marchesani

Guo H, Wu X, Cai K, Qiao Z. Weill-Marchesani syndrome with advanced glaucoma and corneal endothelial dysfunction: a case report and literature review. *BMC Ophthalmol.* 2015;15:3. Doi: 10.1186/1471-2415-15-3
Lin Z, Zhu M, Deng H. A pedigree report of a rare case of Weill-Marchesani syndrome with new compound heterozygous *LTBP2* mutations. *Risk Manag Healthc Policy.* 2021;14:1785-1789. Doi: 10.2147/RMHP.S307290
Sakai LY, Keene DR, Renard M, De Backer J. *FBN1*: the disease-causing gene for Marfan syndrome and other genetic disorders. *Gene.* 2016;591(1):279-291. Doi: 10.1016/j.gene.2016.07.033



Agradecemos a Chiesi México SA de CV su apoyo para la edición de este Manual.