

Estudio de las distrofias vitreoretinianas en población mexicana

Luis Porfirio Orozco-Gómez,* Carmen Guadalupe Castellanos-Pérez Bolde,***
Silvia Moguel-Ancheita,** Andrés Lambarri-Arroyo&

Resumen

Objetivo: Determinar la incidencia de las variedades de las distrofias vitreoretinianas en población mexicana ya que no existen reportes de la misma en la literatura.

Material y métodos: estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal con revisión de expedientes de pacientes con enfermedades retinianas de 1991 al 2006, para determinar la incidencia de distrofias vitreoretinianas.

Resultados: Fueron analizados 36,300 expedientes del Servicio de Retina revisados de enero de 1991 a diciembre de 2006 en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, hospital de tercer nivel de referencia nacional de los pacientes derechohabientes del ISSSTE, en quienes se encontró una incidencia de 0.008 % para distrofia exudativa familiar, 0.008 % para retinosquiasis juvenil ligada al cromosoma X, 0.005 % para la enfermedad de Wagner y 0.005 % para la enfermedad de Goldmann Favré. Presentamos casos representativos de los mismos.

Conclusiones: Las distrofias vitreoretinianas son enfermedades raras, de difícil diagnóstico, pero aunque su incidencia es baja, la tórpida evolución hacia la ceguera obliga a identificar los signos precoces para un tratamiento más oportuno.

Palabras clave: Distrofias vitreoretinianas, retinosquiasis juvenil, vitreoretinopatía exudativa familiar, enfermedad de Goldmann-Favré, síndrome de Wagner-Stickler.

Summary

Background: We undertook this study to demonstrate the incidence of vitreoretinal dystrophies in a Mexican population.

Methods: This was a retrospective, observational, descriptive and transversal study. We analyzed the files of patients treated at the Retina Department in a medical center for state employees (ISSSTE) from January 1991 to December 2006 to obtain the incidence of vitreoretinal dystrophies.

Results: We studied 36,300 patient files. We found an incidence of 0.008 % for familial exudative vitreoretinal dystrophy, 0.008 % for X-linked juvenile retinoschisis, 0.005 % for Wagner disease and 0.005 % for Goldmann-Favre disease. We present here a representative case of each type of dystrophy.

Conclusions: Vitreoretinal dystrophies are uncommon diseases and are difficult to diagnose. Even though they have a low incidence, the poor evolution to blindness requires identification of early signs in order to offer timely and opportune treatment.

Key words: Vitreoretinal dystrophies, Goldman-Favre disease, X-linked juvenile retinoschisis, familial exudative vitreoretinal dystrophy, Wagner-Stickler syndrome.

Introducción

Las distrofias vitreoretinianas comprenden un grupo de enfermedades hereditarias con afección ocular y ocasionalmente sis-

témica, manifestadas generalmente antes de los 15 años de edad. Su incidencia es baja y los reportes en la literatura refieren casos aislados, casos esporádicos o en grupos familiares. Generalmente se les localiza por entidad independiente y no por el grupo de enfermedades vitreoretinianas. No existen revisiones nacionales que nos permitan conocer el grado de incidencia y afectación en la población mexicana en general. El objetivo de este estudio es determinar la incidencia de las enfermedades vitreoretinianas en México, sus dificultades diagnósticas y las alternativas de tratamiento posibles. Para ello se estableció la revisión de los expedientes del Departamento de Retina en un hospital de concentración nacional de tercer nivel de atención para trabajadores del Estado (Instituto de Servicios y Seguridad Social de los Trabajadores del Estado, ISSSTE).

Las distrofias vitreoretinianas constituyen un grupo de patologías que se caracterizan por un cambio primario en la retina, y de manera secundaria en vítreo. Los cambios retinianos incluyen separación o esquisis, atrofia, formación de agujeros o mi-

* Jefe del Servicio de Oftalmología.

** Médico adscrito al Servicio de Oftalmología.

*** Residente de 2° año, Servicio de Oftalmología.

& Ex jefe del Servicio de Oftalmología.

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Servicios y Seguridad Social de los Trabajadores del Estado, México, D. F.

Solicitud de sobretiros:

Luis Porfirio Orozco-Gómez,
Talara 194, Tepeyac, Insurgentes,
07020 México, D. F.

Tel.: (55) 5781 5269.

Fax: (55) 5781 8783.

E-mail: luisporozco@prodigy.net.mx

Recibido para publicación: 23-04-2007

Aceptado para publicación: 09-07-2007

gración de pigmento del epitelio pigmentado de la retina y pueden terminar en ceguera.¹ Las variedades reconocidas son retinosquisis juvenil, vitreoretinopatía familiar exudativa, enfermedad de Goldmann-Favré y síndrome de Wagner-Stickler.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal con revisión de expedientes de pacientes con enfermedades retinianas de un Hospital de tercer nivel de atención, del 1 de enero de 1991 al 31 de diciembre de 2006. Se determinaron los diagnósticos de enfermedad vitreoretiniana, integrados con imágenes fotográficas. Se realizó análisis de incidencias comparándolos con el total de pacientes revisados en el Servicio de Retina del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en ese periodo de tiempo.

Resultados

Se estudiaron 36,300 expedientes, encontrando tres pacientes de una misma familia con distrofia exudativa familiar (0.008 %), dos con enfermedad de Wagner (0.005 %), dos con enfermedad de Goldmann-Favré (0.005 %) y tres con retinosquisis juvenil ligada al cromosoma X (0.008 %), de los cuales dos son hermanos.

Casos clínicos

Caso 1

Mujer de 26 años, miope, con fotopsias y eritropsias de dos meses de evolución; capacidad visual del ojo derecho de 20/50 y refracción de -5.75 esf; capacidad visual de ojo izquierdo 20/200 y refracción de -8.75 esf; presión intraocular de 18 mm Hg en ambos ojos. Fondo de ojo derecho: desprendimiento de retina traccional con tejido fibroso peripapilar, anomalías pigmentarias de ecuador a periferia, zonas blanco sin presión; en fluorangiografía, vasos amputados y arborizaciones vasculares filtrantes en abanico. La tomografía de coherencia óptica mostró tracción vitreoretiniana en área macular y zona quística debajo de la tracción (figura 1). Fondo de ojo izquierdo: en periferia retiniana cambios parecidos a retinopatía del prematuro; en fluorangiografía: arborizaciones vasculares periféricas filtrantes en abanico (figura 2). Diagnóstico: vitreoretinopatía exudativa familiar.

Caso 2

Niño de ocho años de edad, miope alto, con pérdida de la visión de ojo derecho y baja visual y hemeralopía de ojo izquierdo. Hipertensión articular, puente nasal plano, hipoacusia bilateral. Capacidad visual de ojo derecho: percepción de luz, refracción -14.00 esf. Capacidad visual de ojo izquierdo: 20/60, refracción -12.00 esf. Catarata subcapsular posterior central poco densa

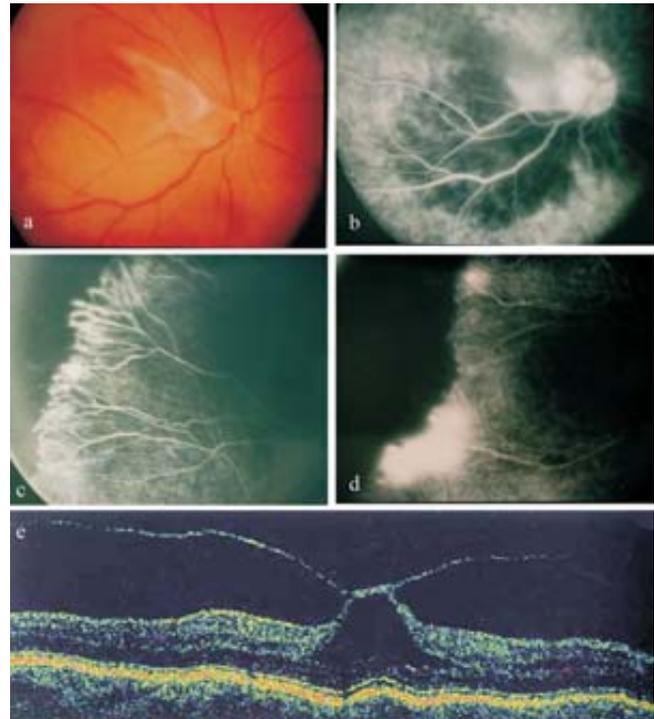


Figura 1. Vitreoretinopatía familiar exudativa en ojo derecho. a) Retinografía en color con tejido fibroso peripapilar. b, c, d) Fluorangiografía que muestra vasos amputados y arborizaciones filtrantes en abanico. e) Tomografía de coherencia óptica que muestra tracción vitreoretiniana sobre el área macular y zona quística debajo de la tracción.

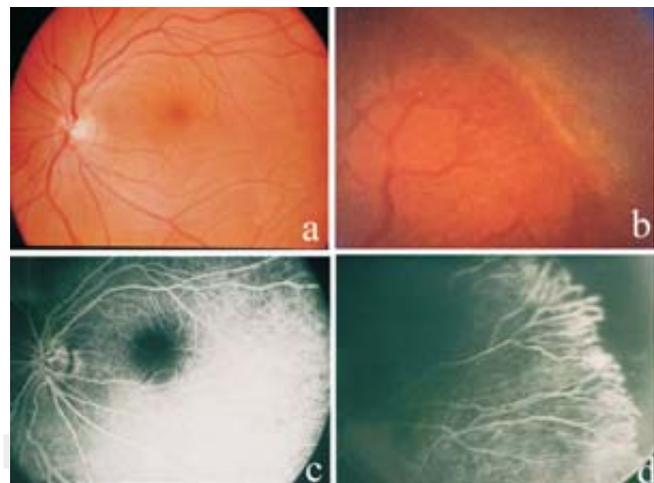


Figura 2. Vitreoretinopatía familiar exudativa en ojo izquierdo. a) Retinografía en color del polo posterior, con cambios mínimos. b) Periferia temporal que muestra cambios parecidos a retinopatía del prematuro. c, d) Fluorangiografía con vasos amputados y arborizaciones periféricas filtrantes en abanico.

bilateral. Ojo derecho: *phthisis bulbi* mantenida secundaria a desprendimiento de retina total con proliferación vitreoretiniana en estadio C5. Ojo izquierdo: vítreo licuado con abundantes grumos y tractos fibrosos, degeneración en encaje en cuadrantes inferiores y zona de esquisis periférica por tracción en cuadrante nasal inferior. Tomografía de coherencia óptica: zonas quísticas a nivel macular (figura 3). Diagnóstico: enfermedad de Wagner-Stickler. Se realizó faquectomía, vitrectomía vía pars plana con endofotocoagulación y aceite de silicón, con buena evolución.

Caso 3

Niña de 13 años con baja visual y distorsión de imágenes. Capacidad visual de ojo derecho: 20/70 y Jaeger núm. 4, refracción -3.00 esf. Capacidad visual de ojo izquierdo: 20/400 y Jaeger núm. 10, refracción -3.00 esf. Ojo derecho: catarata subcapsular posterior incipiente, vítreo sinerético, esquisis macular con desprendimiento de retina inferior y degeneración coriorretiniana de cuadrantes temporales. Ojo izquierdo: desprendimiento de retina con proliferación vitreoretiniana.

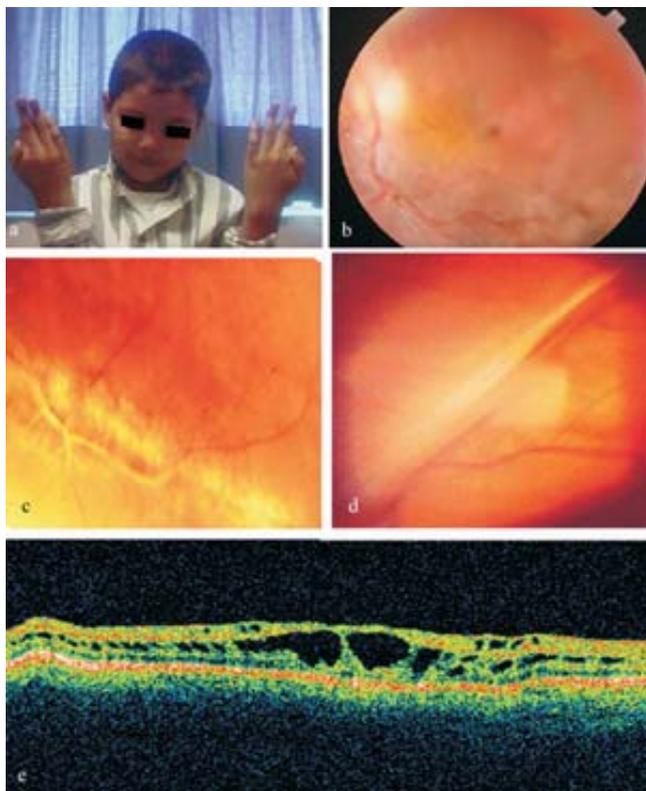


Figura 3. Wagner-Stickler. a) Hiperlaxitud articular, hipoplasia del puente nasal. b) Retinografía en color del ojo izquierdo que muestra vítreo licuado con abundantes grumos. c) Degeneración en encaje en ambos cuadrantes inferiores. d) Tractos fibrosos. e) Tomografía de coherencia óptica que muestra zonas quísticas a nivel macular.

El electroretinograma mostró onda b plana y la tomografía de coherencia óptica confirmó quistes maculares y tracción vitreoretiniana (figura 4). Diagnóstico: enfermedad de Goldmann-Favré. Se realizó retinopexia de ojo derecho con buenos resultados, y faquectomía de ojo izquierdo con vitrectomía vía pars plana con inyección de aceite de silicón; la recuperación visual fue pobre.

Caso 4

Niño de 10 años de edad, con baja visual de ambos ojos. Abuelo paterno ciego, padre y hermano con mala visión. Capacidad visual de ojo derecho: 20/200 y Jaeger núm. 6, refracción +6.00 esf. Capacidad visual de ojo izquierdo: 20/200 y Jaeger núm. 6, error refractivo +6.00 esf. Ambos ojos con edema macular, ausencia de reflejo foveolar y engrosamiento del área foveolar con esquisis central. El electroretinograma mostró ausencia de onda

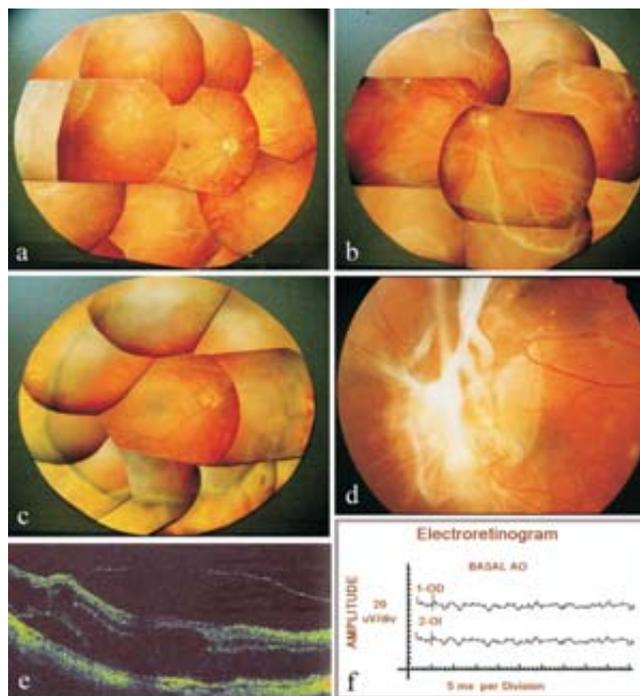


Figura 4. Goldmann-Favré. a) Composición fotográfica de la retina del ojo derecho que muestra vítreo sinerético, esquisis macular con desprendimiento de retina inferior y áreas de degeneración coriorretiniana de cuadrantes temporales. b) Composición fotográfica de la retina del ojo izquierdo que muestra desprendimiento de retina con proliferación vitreoretiniana en estadio C2. c) Composición fotográfica del resultado quirúrgico del ojo derecho. d) Retinografía en color que muestra la evolución del desprendimiento de retina del ojo izquierdo. e) Tomografía de coherencia óptica del ojo derecho prequirúrgico que confirma la presencia de quistes maculares y tracción vitreoretiniana. f) Electroretinograma que muestra onda b plana.

b, y en tomografía de coherencia óptica se observaron zonas quísticas en área macular. El diagnóstico del paciente y del hermano fue retinosquiasis juvenil ligada al cromosoma X (figura 5).

El tercer paciente con retinosquiasis juvenil ligada al cromosoma X tenía esquiasis en área macular y en cuadrante nasal inferior del ojo derecho y temporal inferior de ojo izquierdo (figura 6).

Discusión

El diagnóstico de una distrofia vitreoretiniana implica el estudio de vítreo y retina. Puede haber miopía, estrabismo, desprendimiento de retina, hemorragia vítrea o cambios del epitelio pigmentado de la retina. Las alteraciones distróficas en vítreo incluyen sínquiasis (vítreo licuado) y sínéresis (colapso de la estructura de colágeno). Microscópicamente el vítreo colapsado se ve como un velo, mientras que el que se licua aparece ópticamente vacío. Los cambios distróficos en la retina incluyen separación de las capas, atrofia, formación de agujeros y alteraciones del epitelio pigmentado de la retina. El cambio primario ocurre en la retina, y de manera secundaria se acompaña de cambios vítreos pasivos.¹

Realizamos a continuación una revisión de lo más relevante publicado de cada una de las cuatro distrofias vitreoretinianas mencionadas; en el cuadro I se muestran los hallazgos más relevantes de las características distintivas de cada una de ellas.

Retinosquiasis juvenil

Fue descrita por primera vez en 1898 por Haas, y en 1913 por Pagenstecher. La herencia más común es la recesiva ligada al cromosoma X,² aunque se han descrito casos con herencia autosómica recesiva.³ El gen involucrado (*RS1*) se ha localizado en el cromosoma Xp22, con mutaciones: Western I, II, III, IV, V y Northern, que producen alrededor de 82 defectos diferentes en el gen *RS1*.⁴ Es la causa más común de degeneración macular juvenil en hombres,⁵ con prevalencia de 1:5,000 a 1:25,000.⁶ Generalmente es bilateral. Debuta con baja visual central y escotomas absolutos, en niños puede asociarse a estrabismo y nistagmo.⁷ El defecto de refracción más común suele ser hipermetrópico.⁸ La pérdida del reflejo foveolar es seguida por la formación de quistes radiados con apariencia de rueda, degeneración pigmentaria y atrofia macular y quística. El signo predominante es la esquiasis retiniana y sus secuelas son más visibles en la mácula (fóvea) en el cuadrante inferotemporal. Los cambios periféricos se ven en las formas autosómicas dominantes. La mácula aparenta un edema macular cistoide, pero no hay fuga de contraste en fluorangiografía. Inicialmente, la capa interna de la esquiasis está adherida al vítreo, vasos, membrana limitante interna y capa de fibras nerviosas, estos tejidos sufren atrofia progresiva así como gliosis que aparenta envainamiento perivascular.⁹ La capa externa de la esquiasis sufre apoptosis, gliosis, migración de pigmento entre las capas y formación de un agujero. El desprendimiento

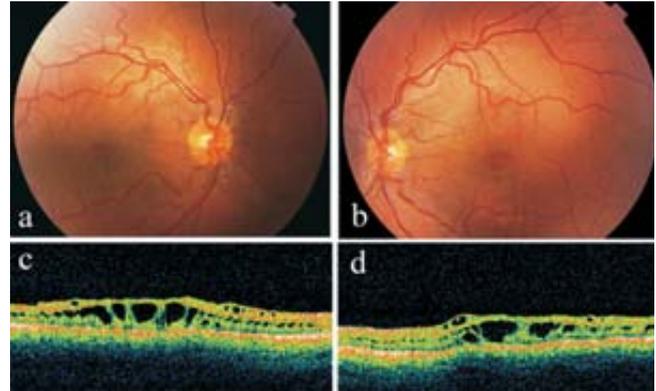


Figura 5. Retinosquiasis juvenil, hermano mayor. a, b) Retinografía en color del polo posterior de ambos ojos que muestran esquiasis macular. c, d) Tomografía de coherencia óptica que confirma zonas quísticas en el área macular.

de retina regmatógeno se presenta en 4 a 22 % de los pacientes.¹⁰ El desprendimiento vítreo puede mejorar la esquiasis al liberar la tracción. Las adherencias hacia los vasos retinianos causan hemorragias vítreas.⁹

Las causas de la esquiasis son diversas:¹¹ origen vascular, tracción vítrea por crecimiento inadecuado del vítreo cortical, anomalía en el desarrollo del vítreo, defecto en el citoplasma de las células de Müller, y se ha mencionado que los fotorreceptores son las células primariamente afectadas al ser los productores de la retinosquiasis que mantiene la arquitectura de las capas internas de la retina.¹² Esta esquiasis generalmente sucede en la membrana limitante media (entre la capa nuclear interna y la plexiforme ex-

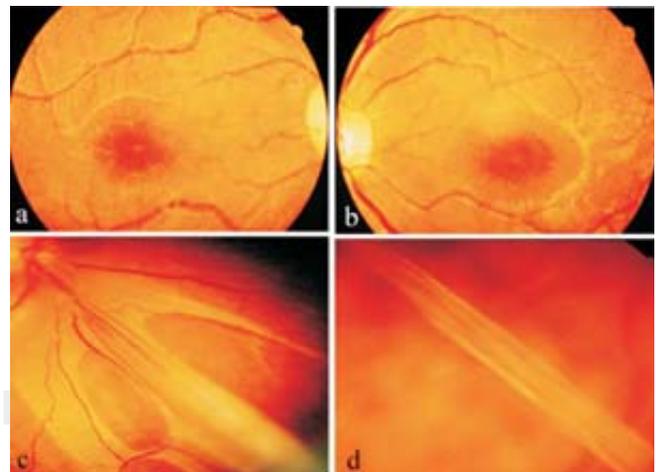


Figura 6. Retinosquiasis juvenil, tercer paciente. a, b) Retinografía en color del polo posterior de ambos ojos que muestra esquiasis en el área macular. c, d) Esquiasis en el cuadrante nasal inferior de ojo derecho y en el cuadrante temporal inferior del ojo izquierdo.

terna). Las adherencias del vítreo a la capa interna de la esquisis (glía, capa de fibras nerviosas y vasos) pueden progresar y producir tracción, especialmente si se presenta hemorragia vítrea.

Por el sitio en que tiene lugar la esquisis, los capilares retinianos profundos pueden verse interrumpidos, apareciendo en la angiografía con fluoresceína como áreas de no perfusión. La atrofia de las capas internas son resultado de isquemia crónica y decapitación de las células gliales generando agujeros y gliosis perivascular. Las capas externas pueden atrofiarse o ser invadidas por proliferaciones del epitelio pigmentado de la retina.⁹

En el electrorretinograma, la ausencia selectiva de la onda b es característica. La naturaleza de la latencia del pico y de la amplitud de la onda b sugiere daño de células de Müller. El análisis de los subcomponentes de una frecuencia baja en el rheoelectrorretinograma muestra conexiones neuronales inhibitorias debilitadas en la retina, lo cual es un signo de progresión de la enfermedad.¹³

En la fluorangiografía, en la extrema periferia se observan áreas de no perfusión. No se presenta circulación en la mayoría de los vasos dendríticos opacificados en el área de las esquisis. Hay un llenado tardío del disco, las arterias y de las venas posteriores. La fuga de fluoresceína difusa intrarretiniana sugiere que los cambios vasculares pueden preceder a la retinosquisis.

La progresión de la enfermedad es impredecible y la regresión ocurre en algunas ocasiones. Las indicaciones para cirugía son el desprendimiento de retina regmatógeno y hemorragias vítreas repetitivas. No se ha demostrado que la fotocoagulación sea benéfica, ya que puede provocar desprendimiento de retina en 14 a 43 % de los casos. Aunque disminuye la tracción, con cerclaje escleral se han reportado redespndimientos hasta en 40 %.⁵ La retinectomía de la capa interna de la esquisis teóricamente elimina la tracción de manera más definitiva y puede ser la técnica que tenga mejores resultados a largo plazo.

Vitreoretinopatía exudativa familiar

Fue descrita por Criswick y Schepens en 1969, en recién nacidos de término que no recibieron tratamiento con oxígeno.¹⁴ Es una enfermedad rara. Se deben considerar otros factores, incluyendo los no genéticos, para explicar la variedad de características que presenta¹⁵ o las asociaciones con otras patologías como la enfermedad de Norrie o la tortuosidad vascular retinal hereditaria. Tiene una herencia autosómica dominante, aunque se han reportado casos esporádicos,¹⁶ autosómicos recesivos¹⁷ y recesivos ligados al cromosoma X¹⁸ (posiblemente con peor pronóstico). El gen responsable de la forma dominante se encuentra en el brazo largo del cromosoma 11.¹⁹ Se han descrito mutaciones independientes en los genes que codifican para el par de receptores Wntm frizzled 4 (FZD4) y la lipoproteína de baja densidad relacionada al receptor 5 (LRP5), y cuando se presentan las dos, sus efectos son sinérgicos. Los pacientes con mutaciones en LRP5 pueden además tener disminución en la densidad ósea y aquellos con mutaciones en el FZD4 pueden presentar una enferme-

dad menos severa con patrón de herencia autosómico dominante.^{15,17,20} El pronóstico en la infancia es peor.

Los pacientes con enfermedad asimétrica pueden tener mayor miopía en el ojo con cambios más severos. Los hallazgos clínicos incluyen tracción de la retina temporal, macular y papilar, pliegues retinianos, presencia de masas fibrovasculares, tracción vitreoretiniana, exudación subretinal, anomalías pigmentarias, desprendimiento de retina traccional, y cambios similares con la retinopatía del prematuro que deben diferenciarse de otras enfermedades (ejemplo, enfermedad de Coats, incontinencia pigmenti, persistencia de vítreo primario hiperplásico y enfermedad de Norrie). Los cambios primarios se caracterizan por áreas de no perfusión de las capas internas de la retina, los cambios vítreos son secundarios a la exudación vascular crónica, provocando contracción y desprendimiento del vítreo posterior tempranamente.²¹

Las áreas de no perfusión determinan el grado de neovascularización. Se han distinguido tres estadios: 1, áreas de no perfusión; 2, desprendimiento de retina traccional exudativo localizado y neovascularización; 3, desprendimiento de retina total traccional y exudativo.²² La neovascularización es similar a la encontrada en la retinopatía del prematuro, mientras que el exudado subretinal de lípidos permite confundirlo con enfermedad de Coats. Sin embargo, en la vitreoretinopatía familiar exudativa, el desprendimiento de retina exudativo se combina con una membrana prerretiniana fibrovascular traccional, mientras que en la enfermedad de Coats predominan los vasos intrarretinianos anormales con vítreo sin alteraciones. En las etapas tempranas de la vitreoretinopatía familiar exudativa la fluorangiografía muestra una zona de no perfusión en forma de V en la retina temporal, cercana a la ora serrata.

La vasculatura de la retina periférica muestra una arborización vascular importante, formación de cortocircuitos arteriovenosos y patrones de interdigitación arteriovenosa incompleta (vasos amputados). La vasculatura periférica es hiperpermeable y exuda debajo de la retina y a la base del vítreo. Se puede observar fibrosis subretinal periférica y el colapso del vítreo induce tracción, desprendimiento de retina y neovascularización. Los vasos de neoformación tienden a exudar y a sangrar, formando así un círculo vicioso de contracción vítrea y fibrosis. La no perfusión corresponde a isquemia de las capas internas de la retina y células de Müller, provocando esquisis y agujeros, proliferaciones granulomatosas y hemorragia vítrea (de incidencia baja).²³ Los cambios vítreos de sinéresis y sínquisis, contracción, desprendimiento parcial o completo, opacificación y desprendimiento de retina traccional-regmatógeno parecen ser secundarios a la vasculopatía retiniana; probablemente es una enfermedad primaria de pequeños vasos retinianos anormalmente permeables. A diferencia de la retinopatía del prematuro, suelen presentar membranas fibrosas acelulares prerretinales en la periferia.²¹

La forma leve de la enfermedad es la más común. La forma moderada de la vitreoretinopatía familiar exudativa cursa con visión borrosa, cuerpos flotantes del vítreo, distorsión de la imagen,

neovascularización plana o elevada y exudados retinianos y subretinianos. La forma severa causa pérdida visual, heterotopia macular, pliegues retinianos falciformes, desprendimiento de retina total, atrofia de iris, glaucoma neovascular y catarata. Se ha descrito glaucoma de ángulo estrecho por un proceso retrolental o bloqueo pupilar.²⁴ Como tratamiento se incluye la crioterapia o la fotocoagulación de las áreas de no perfusión, la vitrectomía, el cerclaje escleral y retiro quirúrgico de la membrana.^{24,25} Debe realizarse exploración familiar para detección de otros casos (cuadro I).

Enfermedad de Goldmann-Favré

Es una enfermedad rara, descrita por Goldmann en 1957 y Favré en 1958.²⁶ Ricci sugirió el patrón de herencia autosómica recesiva. Se ha reportado la mutación de Arg311Gln del cromosoma 15q22.32, llamado NR2E3 (*nuclear receptor subfamily 2, group E, member 3*) y que funciona como un regulador de la transcripción que interactúa con el *Crx*, y juntos promueven y mantienen la función de los bastones,²⁷ por lo que pueda ser el responsable de esta enfermedad. Los pacientes pueden cursar con nictalopía, cambios pigmentarios atípicos bilaterales y cambios degenerativos vítreos. Además, puede haber retinosquiasis, vasos retinianos opacos, fuga difusa de contraste de los capilares de la retina y edema macular cistoideo.^{28,29} La mala visión nocturna corresponde con el área de la retina afectada. La visión se deteriora al desarrollar esquistos, edema o atrofia macular. En la fluorangiografía hay desde fuga de contraste hasta áreas de no perfusión. El vítreo se licua y presenta membranas prerretinales con agujeros, se visualizan sorprendentemente tractos vítreos en un vítreo ópticamente vacío. En el electrorretinograma la respuesta de los bastones es indetectable y la respuesta de los conos a los estímulos de longitud de onda larga se encuentra reducida.³⁰ Si existe respuesta, ésta puede ser igual en condiciones de luz y de oscuridad. Se ha descrito una respuesta anormal a los estímulos de longitudes de onda corta y a la luz blanca, lo que se ha llamado *enhanced S cone syndrome*.

Contrario a la retinosis pigmentaria, el electrorretinograma muestra pocas alteraciones por lo que es más útil el electrorretinograma espectral.³¹ La tomografía de coherencia óptica muestra cambios cistoideos maculares confluentes y retinosquiasis.³²

Síndrome de Wagner-Stickler

Fue descrito en 1938 por Wagner en cuatro generaciones afectadas de una familia con un patrón de herencia autosómico dominante. El análisis ulterior de Boehringer agregó 10 nuevos casos. Wagner describió un vítreo ópticamente vacío con membranas avasculares filiformes, arterias retinianas adelgazadas y envainadas y pequeños cúmulos de pigmento retiniano en la periferia y alrededor de los vasos involucrados.³³

El término *degeneración vitreoretiniana tipo Wagner* se acuñó para un tipo específico de alteración vitreoretiniana o para

constituir un signo asociado a enfermedades del tejido conectivo complicadas con displasia ósea, constituyendo el síndrome de Wagner-Stickler.

El factor hereditario y los cambios oculares que se presentan en el Wagner y en el Stickler pueden entremezclarse.³³ El síndrome de Wagner se ha asociado con alteración en el cromosoma 5q13-14³⁴ y licuación del vítreo.³³⁻³⁵ La edad puede ser un importante factor, ya que al nacimiento el fondo de ojo puede parecer normal, pero la cantidad de pigmento puede estar incrementada dando una apariencia de mosaico.³⁶ Conforme el niño crece, su refracción tiende a la miopía, la pigmentación coroidea se vuelve grisácea en la periferia y cerca del polo posterior; los vasos de la retina aumentan de grosor y se vuelven tortuosos, los vasos coroides pequeños (coriocapilares) se atrofian formando parches alrededor de los vasos retinianos, particularmente en el polo posterior y la papila con gran migración pigmentaria, las áreas donde el pigmento no está acumulado se observan amarillas, la agudeza visual se mantiene igual, a menos que la mácula se involucre de manera temprana. La retina periférica muestra evidencia de retinosquiasis, degeneración en encaje con colecciones perivasculares de pigmento que se extienden de la papila al ecuador y luego corren circunferencialmente alrededor del globo. Los vasos muestran envainamiento formando un velo vítreo. La degeneración progresa y puede haber catarata subcapsular posterior. El desprendimiento de retina puede observarse entre los 20 y los 40 años de edad y puede asociarse a múltiples agujeros o a un desgarramiento grande, en ocasiones se asocia con desprendimiento corioideo, iridodonesis, hipotonía, pliegues en la membrana de Descemet y uveítis. Puede presentarse glaucoma. Si la visión se afecta tempranamente puede aparecer nistagmo.

Las membranas vítreas se encuentran adheridas a la retina en áreas de pigmentación intrarretinal ecuatorial, generalmente agrupadas alrededor de los vasos. La atrofia del epitelio pigmentado de la retina puede semejar esclerosis coroidea. Se han distinguido dos tipos de síndrome de Wagner, uno con cambios vítreos y otro con cambios coriorretinales.

Stickler describió en 1965 una familia de cinco generaciones con una *artrooftalmopatía hereditaria y progresiva*, con un patrón de herencia autosómica dominante, miopía alta, cavidad vítrea "ópticamente vacía", degeneración radial perivascular posterior en encaje, catarata, desprendimiento de retina severo, aspecto aplanado de la cara y osteoartritis.^{36,37} A diferencia del síndrome de Stickler, en el síndrome de Wagner la prevalencia de desprendimiento de retina y atrofia coriorretinal parece baja.³⁸

Snead y Yates³⁹ propusieron los siguientes criterios clínicos para el diagnóstico del síndrome de Stickler: anomalía congénita del vítreo y tres de los siguientes hallazgos: miopía de inicio antes de los 6 años de edad; desprendimiento de retina regmatógeno o degeneración perivascular en encaje pigmentada; hiperlaxitud articular; sordera neurosensorial; presencia de hendidura sobre la línea media.

El síndrome de Stickler es la causa hereditaria más común de desprendimiento de retina regmatógeno en la infancia, sue-

Cuadro I. Hallazgos característicos de las distrofias vitreoretinianas

Enfermedad	Retinosquiasis juvenil	Vitreoretinopatía familiar exudativa	Enfermedad Goldmann-Favré	Síndrome de Wagner	Síndrome de Stickler
Mutación genética	Cr Xp22 Gen: RS1	Cr 11q Gen: FZD4 y LRP5	Cr 15q22.32 Gen: NR2E3	Cr 5q13-1 Gen: WGN1	Cr 12q13.11-q13.2 Gen: COL2A1
Edad de inicio	< 10 años	Niños: peor pronóstico adultos	< 15 años	< 10 años	< 10 años
Sexo	Sólo en hombres	Ambos	Ambos	Ambos	Ambos
Catarata	No	Complicación tardía	Subcapsular posterior	Subcapsular posterior	Presente
Nictalopía	No	No	Sí	No	No
Adaptación a la oscuridad	Anormal	Normal	Normal	Anormal	Normal
Sinéresis vítea	++	Secundaria a exudación vascular crónica	++	++	++
Retinosquiasis macular	++++		++	++	No
Retinosquiasis periférica	Temporal inferior	Ocasional	++	++	
Degeneración retiniana perivascular	No	Sí	+++	No	++
Degeneración coriorretiniana periférica	No	Cistoide	+++	Encajes y zonas blanco sin presión	*
Desprendimiento de retina	Puede haber regmatógeno o traccional	Traccional o exudativo. Total/parcial	Traccional	Raro, tipo ordinario	Común, tipo complicado. Regmatógeno
Refracción	Hipermetropía	Emetropía o miopía severa	Emetropía o miopía leve	Miopía leve	Miopía congénita, alta
ERG	Método diagnóstico: Ausencia onda b	Método diagnóstico: 1. Área no perfusión temporal, forma de V 2. Vasos amputados periferia 3. Cortocircuito AV 4. Arborización vascular periférica	Alterado, respuesta de bastones indetectable	Onda a normal Onda b anormal	1. Fuga difusa de capilares 2. Degeneración radial retiniana perivascular
FAR	1. Áreas no perfusión periferia 2. Llenado tardío del disco 3. Fuga difusa intrarretinal		1. Fuga difusa de capilares 2. Áreas no perfusión	1. Fuga difusa de capilares 2. Áreas no perfusión	
Hallazgos extraoculares	No	LRPS: disminución de densidad ósea	No	No	Hiperlaxitud articular, hendidura sobre línea media, sordera sensorial

*Se demostró atrofia coriorretinial y degeneración vítea en una familia con el síndrome de Stickler (alteración en gen COL2A1).

ERG = Electroretinograma
FAR = Fluorangiografía

le ser bilateral y lleva frecuentemente a ceguera. Su incidencia es 1:10,000 personas, poco más común que el síndrome de Marfán.⁴⁰

Se han sugerido mutaciones en la producción de la colágena tipo II, debido a que es el mayor componente del cartílago, el vítreo y el núcleo pulposo. La colágena tipo II existe en dos formas dependiendo de cómo se exprese el exón 2 del gen COL2A1 (que codifica la cadena alfa 1 de la colágena tipo II localizado en el cromosoma 12q13.11-p13.2): una forma tipo IIB (forma corta) expresada en el cartílago del adulto y la otra tipo IIA (forma larga) del cuerpo vítreo del ojo.⁴¹ Debido a esta expresión selectiva tisular hay fenotipos principales: la mutación Stickler tipo 1 (STL1) se asocia al llamado vítreo tipo 1 con vítreo anterior retrolenticular membranoso y con una cavidad ópticamente vacía por detrás, con múltiples mutaciones en el COL2A1⁴² y presente en 75 %; y el tipo 2 (STL2) fibrilar, que se asocia a mutación en el gen COL11A1 (producción de la colágena tipo XI).⁴³ Una mutación en el gen COL11A2 da lugar a un tercer fenotipo sistémico (STL3) sin hallazgos oculares.

Aunque se han descrito ya 17 mutaciones,⁴¹ entre la enfermedad de Wagner y la de Stickler no sólo existen diferencias clínicas sino también genéticas. El síndrome de Stickler puede también sobreponerse al síndrome de Robin (palatosquisis, glosoposis y micrognatia), además de las alteraciones esqueléticas puede haber sordera neurosensorial, neuropatía periférica, y ocasionalmente poliartritis crónica.

Pareciera que la *degeneración radial retiniana perivasular* es la manifestación universal en el síndrome de Stickler. Esta patología se ha asociado a glaucoma congénito.⁴⁴ Finalmente, el cerclaje escleral se ha propuesto como medida preventiva del desprendimiento de retina traccional.⁴⁵

Conclusiones

Después de realizar revisión de la literatura anglosajona de las distintas variedades de las distrofias vitreoretinianas podemos reportar la baja frecuencia de presentación en un departamento de retina de un hospital de concentración, donde se encontró 0.005 a 0.008 % de pacientes con patología vitreoretiniana en un periodo de 15 años. Revisamos 36,300 expedientes y diagnosticamos las distrofias vitreoretinianas, con cuyas características y la información documentada realizamos un cuadro sinóptico que facilitara el diagnóstico de las cuatro variedades. Al entender la fisiopatología de estas distrofias podemos elegir más certeramente el abordaje terapéutico para obtener el mejor resultado visual de estos pacientes, que generalmente son niños o jóvenes adolescentes que tendrán una futura vida productiva y que deben ser diagnosticados y tratados oportunamente.

El avance en los estudios genéticos nos permite emitir un consejo sobre las posibilidades de transmisión futura, así como la necesidad de revisión de sus familiares. Aunque en nuestro país estas patologías no parecen constituir un problema de salud

pública por su baja frecuencia, la falla de diagnóstico y el retraso del tratamiento adecuado ocasionan el desarrollo de cuadros graves que conducen a la ceguera, es por ello que debemos mantener la vigilancia y alerta sobre los signos clínicos que pueden presentarse para detectarlos adecuadamente.

Referencias

- Sebag J. Vitreous Pathobiology. In: Tasman W, Jaeger E, eds. Duane's Clinical Ophthalmology, Philadelphia: Lippincott-Raven;2005. pp. 1-18.
- Klosowska-Zawadka A, Bernardczyk-Meller J, Gotz-Wieckowska A, Krawczynski M. Importance of family examination in juvenile X-linked retinoschisis. *Ophthalmologie* 2005;102:1193-1199.
- Pérez-Alvarez MJ, Clement-Fernandez F. No X-chromosome linked juvenile foveal retinoschisis. *Arch Soc Clin Esp Ophthalmol* 2002;77:443-448.
- Huopaniemi L. Molecular genetics of x-chromosomal juvenile retinoschisis. Academic dissertation Helsinki 2000, Saarijärvi 2000, 18 (<http://ethesis.helsinki.fi>)
- Deutman AF. Vitreoretinal dystrophies. In: Krill A, Archer DB, eds. Hereditary Retinal and Choroidal Diseases. New York: Harper & Row;1977. pp. 1043-1108.
- George ND, Yates JR, Moore AT. X-linked retinoschisis. *Br J Ophthalmol* 1995;79:697-702.
- George ND, Yates JR, Moore AT. Clinical features in affected males with X-linked retinoschisis. *Arch Ophthalmol* 1996;114:274.
- Kellner U, Brummer S, Foerster MH, Wessing A. X-linked congenital retinoschisis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990;228:432-437.
- Manschot WA. Pathology of hereditary juvenile retinoschisis. *Arch Ophthalmol* 1972;88:131.
- Regillo CD, Tasman WS, Brown GC. Surgical management of complications associated with X-linked retinoschisis. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1080.
- Kirsch LS, Brownstein S, de Wolff-Rouendaal D. A histopathological, ultrastructural, and immunohistochemical study of congenital hereditary retinoschisis. *Can J Ophthalmol* 1996;31:301-310.
- Grayson C, Reid SN, Ellis JA, Rutherford A, Sowden JC, Yates JR, et al. Retinoschisin, the X-linked retinoschisis protein, is a secreted photoreceptor protein and is expressed and released by Weri-Rb 1 cells. *Hum Mol Genet* 2000;9:1873-1879.
- Zueva M, Tsapenko IV, Zakharova GI. Electroretinography in the diagnosis and study of pathogenesis of X-linkage retinoschisis. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 2003;5:47-52.
- Alsheikheh A, Lieb W, Grehn F. Criswick-Schepens syndrome-familial exudative vitreoretinopathy. Report of six cases in two consanguineous families. *Ophthalmologie*. 2004;101:914-918.
- Toomes C, Bottomley HM, Scott S, Mackey DA, Craig JE, Appukuttan B, et al. Spectrum and frequency of FZD4 mutations in familial exudative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2083-2090.
- Kondo H, Hayashi H, Oshima K, Tahira T, Hayashi K. Frizzled 4 gene (FZD4) mutations in patients with familial exudative vitreoretinopathy with variable expressivity. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1291-1295.
- Jiao X, Ventruo V, Trese MT, Shastry BS, Hejtmancik JF. Autosomal recessive familial exudative vitreoretinopathy is associated with mutations in LRP5. *Am J Hum Genet* 2004;75:878-884.
- Plager DA, Orgel IK, Ellis FD, Hartzler M, Trese MT, Shastry BS. X-linked recessive exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1992;114:145.
- Li Y, Muller B, Fuhrmann C, van Nouhuys CE, Laqua H, Humphries P, et al. The autosomal dominant familial exudative vitreoretinopathy locus maps on 11q and is closely linked to D11S533. *Am J Hum Genet* 1992;51:749.
- Qin M, Hayashi H, Oshima K, Tahira T, Hayashi K, Kondo H. Complexity of the genotype-phenotype correlation in familial exudative vitreoretinopathy with mutations in the LRP5 and/or FZD4 genes. *Hum Mutat* 2005;26:104-112.

21. Brockhurst RJ, Albert DM, Zakov N. Pathologic findings in familial exudative vitreoretinopathy. *Arch Ophthalmol* 1981;99:2143.
22. Canny CL, Oliver GL. Fluorescein angiographic findings in familial exudative vitreoretinopathy. *Arch Ophthalmol* 1976;94:1114.
23. Miyakubo H, Inohara N, Hashimoto K. Retinal involvement in familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmologica* 1982;185:125.
24. van Nouhuys CE. Signs, complications, and platelet aggregation in familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1991;111:34.
25. Shubert A, Tasman W. Familial exudative vitreoretinopathy: surgical intervention and visual acuity outcomes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997;235:490-493.
26. Nasr YG, Cherfan GM, Michels RG, Wilkinson CP. Goldmann-Favre maculopathy. *Retina* 1990;10:178-180.
27. Chavala SH, Sari A, Lewis H, Pauer GJ, Simpson E, Hagstrom SA, et al. An Arg311Gln NR2E3 mutation in a family with classic Goldmann-Favre syndrome. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1065-1066.
28. Batiođlu F. Goldmann-Favre vitreoretinal degeneration. *Eur J Ophthalmol* 2003;13:307-310.
29. Ikäheimo K, Tuppurainen K, Mantjarvi M. Clinical features of Goldmann-Favre syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:459-461.
30. Carr RE, Siegel IM. The vitreo-tapeto-retinal degenerations. *Arch Ophthalmol* 1970;84:436-445.
31. Jacobson SG, Roman AJ, Roman MI, Gass JD, Parker JA. Relatively enhanced S cone function in the Goldmann-Favre syndrome. *Am J Ophthalmol* 1991;111:446.
32. Theodossiadis PG, Koutsandrea C, Kollia AC, Theodossiadis GP. Optical coherence tomography in the study of the Goldmann-Favre syndrome. *Am J Ophthalmol* 2000;129:542-544.
33. Godel V, Nemet P, Lazar M. The Wagner Stickler syndrome complex. *Doc Ophthalmol* 1981;52:179.
34. Brown DM, Graemiger RA, Hergersberg M, Schinzel A, Messmer EP, Niemeyer G, et al. Genetic linkage of Wagner disease and erosive vitreoretinopathy to chromosome 5q13-14. *Ophthalmology* 1995;113:671-675.
35. Maumenee IH, Stoll HU, Mets MR. The Wagner syndrome versus hereditary arthroophthalmopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1982;80:349.
36. Wilson MC, McDonald-McGinn DM, Quinn GE, Markowitz GD, LaRossa D, Pacuraru AD, et al. Long-term follow-up of ocular findings in children with Stickler's syndrome. *Am J Ophthalmol* 1996;122:727.
37. Parke DW. Stickler Syndrome. *Am J Ophthalmol* 2002;134:746-748.
38. Graemiger RA, Niemeyer G, Schneeberger SA, Messmer EP. Wagner vitreoretinal degeneration: follow-up of the original pedigree. *Ophthalmology* 1995;102:1830-1839.
39. Snead MP, Yates RW. Clinical and molecular genetics of Stickler syndrome. *J Med Genet* 1999;36:353-359.
40. Klingenberg C, Fossen K, Tranebjaerg L. Stickler's syndrome – an underdiagnosed condition? *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001;121:3172-3175.
41. Donoso LA, Edwards AO, Frost AT, Ritter R 3rd, Ahmad N, Vrabc T, et al. Clinical variability of Stickler syndrome: role of exon 2 of the collagen COL2A1 gene. *Surv Ophthalmol* 2003;48:191-203.
42. Brunner HG, van Beersum SE, Warman ML, Olsen BR, Ropers HH, Mariman EC. A Stickler syndrome gene is linked to chromosome 6 near the COL11A2 gene. *Hum Mol Genet* 1994;3:1561.
43. Richards AJ, Yates JR, Williams R, Payne SJ, Pope FM, Scott JD, et al. A family with Stickler syndrome type 2 has a mutation in the COL11A1 gene resulting in the substitution of glycine 97 by valine in alpha 1 (XI) collagen. *Hum Mol Genet* 1996;5:1339-1343.
44. Ziakas NG, Ramsay AS, Lynch SA, Clarke MP. Stickler's syndrome associated with congenital glaucoma. *Ophthalmic Genet* 1998;19:55-58.
45. Monin C, Allagui M, Larricart P, Ameline B, Haut J. Prevention of non-traumatic retinal detachment by surgical cerclage. Apropos of 20 cases. *J Fr Ophthalmol* 1993;16:247.