

Monografía breve

Manifestaciones oftalmológicas de las patologías sistémicas pediátricas

Ophthalmologic manifestations in paediatric systemic disorders

Nieves Martín-Begué¹

Unidad Oftalmología Pediátrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

Resumen

Los ojos son órganos externos, fáciles de explorar y con manifestaciones precoces. Algunas patologías oculares pueden formar parte de un cuadro sindrómico y ser la primera manifestación clínica de la enfermedad sistémica subyacente. En este artículo se van a revisar algunas patologías sistémicas pediátricas con afectación principalmente corneal y/o retiniana.

Palabras clave: *Depósitos corneales, escleras azules, aplasia macular, displasia de retina, distrofias retinianas.*

Summary

The eyes are external organs easy to explore with early manifestations. Some ocular pathologies can be part of a syndromic disease and be the first clinical manifestation of the underlying systemic disease. This article will review some paediatric systemic pathologies with mainly corneal and / or retinal involvement.

Keywords: *Corneal deposits, blue scleral, macular aplasia, retinal dysplasia, retinal dystrophy.*

Los ojos son órganos externos con medios transparentes lo que permite una fácil exploración sin necesidad de pruebas complementarias en la mayoría de los casos. Según la parte del globo ocular afecta, las manifestaciones serán más o menos precoces. La patología retiniana suele provocar manifestaciones precoces como disminución de visión, nistagmo y/o leucocoria mientras que algunas alteraciones de la córnea no provocan ninguna clínica y su diagnóstico solo será posible al explorar la superficie ocular

con la lámpara de hendidura. Siempre que detectemos una alteración ocular en la edad pediátrica tendremos que plantearnos si estamos ante una patología ocular aislada o es una manifestación más de una enfermedad sistémica.

PATOLOGÍA CORNEAL

Un amplio espectro de enfermedades sistémicas puede asociar manifestaciones a nivel de

¹ PhD.

la córnea. Aunque no suelen provocar disminución de visión ni otra sintomatología al paciente, su detección ayudará a diagnosticar de forma precoz la enfermedad subyacente dado que son signos bastante específicos, aunque no siempre patognomónicos.

Embriotoxon posterior

El embriotoxon posterior es una anomalía congénita del segmento anterior caracterizada por un desplazamiento anterior de una línea de schwalbe prominente (fig. 1). No provoca disminución de visión. Su diagnóstico solo es posible explorando el segmento anterior con lámpara de hendidura. Está presente en un 8-15% de la población normal, aunque es importante recordar que es muy característico observarlo en el síndrome de Axenfeld Rieger, en el síndrome de Alagille y en la delección del cromosoma 22q.

Síndrome de Axenfeld Rieger: se trata de un grupo de trastornos clínica y genéticamente heterogéneo que se caracterizan principalmente por una disgenesia del segmento anterior. El embriotoxon posterior asociado o no a alteraciones del iris (hipoplasia, corectopia y policoxia) y procesos ciliares prominentes detectados en la gonioscopia son las principales manifestaciones oculares. Un 50% desarrollarán un



Figura 1. Embriotoxon posterior en paciente afecto de síndrome de Alagille.

glaucoma (1). Estos pacientes pueden presentar alteraciones sistémicas asociadas: dentales, cardiovasculares, craneofaciales y piel redundante periumbilical. Se hereda de forma autosómico dominante y los principales genes implicados son el PITX2 y el FOXC1 (2).

Síndrome de Alagille (SA): es una enfermedad multisistémica autosómica dominante producida principalmente por la mutación del gen JAG1 (SA tipo1) y menos frecuentemente por la mutación del gen NOTCH2 (SA tipo 2). El diagnóstico se sospecha por la clínica y los hallazgos en la biopsia hepática. El diagnóstico clínico se basa en la presencia de 3 de los 5 criterios clínicos mayores: colestasis intrahepática, defectos cardíacos congénitos (concretamente estenosis arterias pulmonares periféricas), embriotoxon posterior, facies características (frente ancha, nariz recta y mentón pequeño puntiagudo) y malformaciones esqueléticas (vértebras en mariposa). Las características faciales típicas no son evidentes en los primeros meses de vida. Pueden presentar también otras anomalías: alteraciones renales, vasculopatía intracraneal, problemas neurológicos, etcétera. La biopsia hepática muestra una disminución de los conductos biliares. El tratamiento de esta colestasis es un trasplante hepático y no otro tipo de cirugía sobre las vías biliares (3). El embriotoxon posterior es la principal manifestación ocular (78-89%) pero también presentan drusas papilares en un alto porcentaje de los casos.

Síndrome de delección 22q11.2: se trata de una cromosopatía que puede producirse de novo o heredarse de forma autosómica dominante con afectación multisistémica. Las características principales que hacen sospechar esta entidad son los defectos cardíacos congénitos, anomalías de grandes vasos, anomalías del paladar, faringe, timo y glándulas paratiroides y la facie característica (cara alargada, micrognatia, hipertelorismo, hendiduras palpebrales estrechas e implantación baja de las orejas). Las alteraciones oftalmológicas son frecuentes en estos niños y las principales son embriotoxon posterior (50%), vasos retinianos tortuosos (34-

70%), defectos de refracción (62-70%) y estrabismos (25-33%) (4).

Depósitos corneales

Diferentes sustancias pueden depositarse en la córnea, cada una de ellas tiene preferencia por localizarse en una o varias capas de la córnea y distribuirse adaptando diferentes patrones característicos.

Los *glicosaminoglicanos* se depositan en todas las capas de la córnea de forma bilateral y simétrica, tanto intra como extracelular y afectan a toda la extensión de la misma. La opacidad corneal que se observa está causada por la interrupción del alineamiento normal del colágeno en el estroma de la córnea producida por el acumulo de los glicosaminoglicanos y le da un aspecto en vidrio esmerilado. Dicha opacidad se ve mejor con luz natural que con la lámpara de hendidura en estadios iniciales. A mayor opacidad corneal, peor es la agudeza visual e incluso impide la correcta exploración del fondo de ojo.

Las **mucopolisacaridosis** (MPS) son un grupo heterogéneo de enfermedades de depósito lisosomal que se caracterizan por el acúmulo intracelular de glicosaminoglicanos en múltiples órganos. Los niños son sanos al nacimiento y durante los primeros meses de vida empiezan a presentar manifestaciones clínicas. Los principales síntomas incluyen rasgos faciales característicos (cabeza grande, puente de la nariz de-

primido y labios gruesos), retraso crecimiento, discapacidad cognitiva, anomalías esqueléticas, disfunción de las válvulas cardiacas, sordera y obstrucción vía respiratoria superior. Además de la opacidad corneal, que es la principal manifestación oftalmológica en la mayoría de las MPS, estos pacientes pueden presentar otras complicaciones oculares como glaucoma, retinopatía y neuropatía óptica (tabla 1). Con la introducción de los trasplantes de células hematopoyéticas y las terapias de sustitución enzimática se puede mejorar la esperanza de vida de estos pacientes, pero su eficacia está condicionada por instauran el tratamiento dentro de los primeros 16 meses de vida y para ello es fundamental un diagnóstico precoz (5,6).

El *cobre* se deposita en el endotelio de la córnea periférica y tiene un color característico café-verdoso. Inicialmente se deposita en el endotelio superior, posteriormente en el endotelio inferior y finalmente afecta al meridiano horizontal dando la imagen característica de anillo que se conoce como «anillo de Kayser-Fleischer» (fig. 2). No provoca disminución de visión.

La **enfermedad Wilson** es un error innato del metabolismo del cobre con herencia autosómica recesiva que se produce por la mutación del gen ATP7B que codifica un transportador transmembrana del cobre. El cobre se deposita en todos los órganos del organismo, sobre todo afecta al hígado, al sistema nervioso central (SNC), al riñón y al ojo. Si el paciente presenta clínica neurológica, el anillo de Kayser Fleis-

Tabla 1. Manifestaciones oftalmológicas de las mucopolisacaridosis

MUCOPOLISACARIDOSIS	Herencia	Opacidad corneal	Retinopatía	Neuropatía óptica
MPS I H (Hurler)	AR	+++	++	+
MPS I H/S (Hurler-Scheie)	AR	++	+	+
MPS I S (Scheie)	AR	+	+	+
MPS II (Hunter)	XR	-	++	++
MPS III (Sanfilippo) A-B-C-D	AR	+	+++	+
MPS IV (Morquio)	AR	+	++	+
MPS VI (Maroteaux-Lamy)	AR	+++	-	++
MPS VII (Sly)	AR	++	¿?	+
MPS IX (Natowicz)	AR	¿?	¿?	¿?

AR: autosómica recesiva; MPS: mucopolisacaridosis; XR: recesiva ligada a X; ¿?: se desconoce.
Grado de afectación ocular: + leve, ++ moderado; +++ severo.

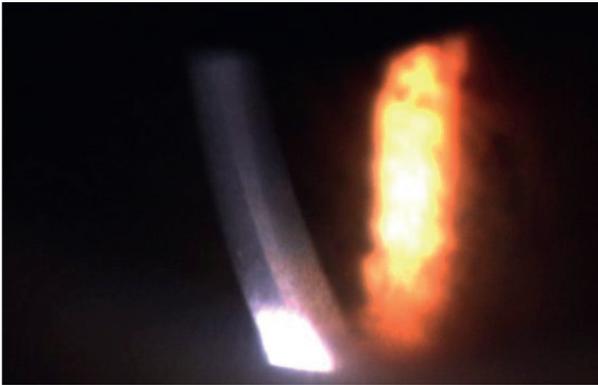


Figura 2. Depósito marrón en endotelio de la periferia inferior de la córnea en un paciente afecto de enfermedad de Wilson (cortesía Dra Charlotte Wolley Dod).

cher estará presente en el 95% de los pacientes; pero solo en un 50% si solo presenta clínica hepática. El depósito endotelial de cobre es reversible con el tratamiento. Otras manifestaciones oftalmológicas son la catarata «en girasol», la alteración de los movimientos sacádicos, la alteración de la acomodación y la apraxia de la apertura palpebral (3,7).

La **cirrosis biliar primaria, la hepatitis crónica activa y colestasis intrahepática progresiva** también pueden presentar un anillo de Kayser-Fleisher.

La *cistina* se deposita en forma de cristales iridiscentes en las diferentes capas de la córnea. Inicialmente el depósito es en las capas superficiales de la córnea periférica, empezando por la periferia superior, y con el tiempo afecta toda la extensión y profundidad de la córnea (fig. 3). No están presentes al nacimiento, pero se han observado en niños de pocos meses de vida. Estos cristales provocan fotofobia pero no disminución de visión en la edad pediátrica pero con el tiempo pueden provocar erosiones corneales recidivantes y edema estromal con la consiguiente alteración de la agudeza visual (8).

La **cistinosis** es una enfermedad de depósito lisosomal producida por la mutación en el gen CTNS que codifica la cistinosisina, una proteína de membrana transportadora de cistina. Se hereda de forma autosómica recesiva. Los cristales de cistina se depositan en los lisosomas de todos los órganos del organismo. La afectación más precoz y severa es en el riñón. Los niños

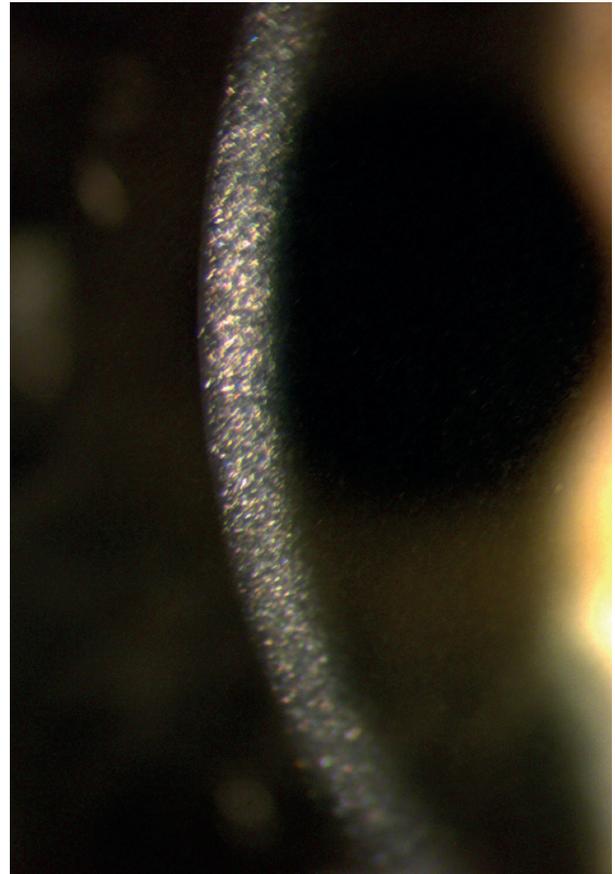


Figura 3. Depósito de cristales en todas las capas de la córnea en un paciente afecto de cistinosis.

nacen sanos y en los primeros meses de vida presentan un fallo en la reabsorción tubular renal con poliuria y polidipsia, conocido como síndrome de Fanconi. El depósito en la córnea es muy precoz y es un criterio diagnóstico. Esta enfermedad dispone de un tratamiento que es la cisteamina que se administra por vía oral, pero dado que la córnea no está vascularizada, es además necesario instalarla de forma tópica para tratar los depósitos corneales de cistina (9).

La *globotriaosilceramida* (Gb3), un esfingolípido no degradado, se deposita a nivel de la membrana basal del epitelio y en el estroma anterior de la córnea adoptando el aspecto de bigotes de gato que se conoce como «córnea verticillata». No provoca disminución de visión.

La **enfermedad de Fabry** es una enfermedad de depósito lisosomal en la que existe un trastorno del metabolismo de los glicoesfingolípidos causado por la mutación en el gen GLA. Su herencia es ligada al cromosoma X. Puede

afectar tanto a hombres como a mujeres, pero la progresión es más lenta y el curso más variable en mujeres. Se caracteriza por el depósito de Gb3 en el riñón, en el sistema autónomo, en el sistema cardiovascular y en la córnea. Las manifestaciones oftalmológicas suelen estar presentes antes que el paciente presente otros síntomas sistémicos graves. En la edad pediátrica la clínica de presentación son dolores neuropáticos, diarrea, tinnitus y vértigo. Existe tratamiento de sustitución enzimática, pero debe iniciarse de forma precoz. Otras manifestaciones oftalmológicas son las anomalías vasculares, dilatación y tortuosidad de los vasos de la conjuntiva y de la retina, y la catarata «en rueda de carro» (10,11).

Los pacientes en **tratamiento crónico con amiodarona y con cloroquina** también pueden presentar una «córnea verticillata».

Adelgazamiento corneal y escleral

Las escleras azules traducen un adelgazamiento escleral a través de la cual se transparenta la coroides subyacente y por ello la esclera pierde su color blanco característico y se ve con una tonalidad azulada. Se aprecia mucho mejor a simple vista que con lámpara de hendidura. El adelgazamiento es tanto escleral como corneal, pero la disminución de grosor corneal es difícil de constatar con la lámpara de hendidura y el diagnóstico no se podrá realizar hasta que el niño sea suficientemente colaborador para medir el grosor de la misma. El adelgazamiento corneal con el tiempo puede provocar que se desarrolle un queratocono, un queratoglobos, alta miopía y astigmatismo corneal irregular además del riesgo de penetraciones corneales/esclerales ante traumatismos mínimos o incluso de forma espontánea. Se recomienda que estos niños lleven gafas de protección todo el día.

Síndrome de la córnea frágil: es una entidad muy rara de herencia autosómica recesiva producida por la mutación en el gen ZNF469 o en el gen PRDM5. La manifestación principal es el adelgazamiento de la córnea central (<400 µm) aunque pueden presentar otras manifestaciones sistémicas: sordera mixta, alte-

ración timpánica, piel muy fina hiperelástica y manifestaciones esqueléticas variables. Las manifestaciones sistémicas son menos graves que las asociadas a otras entidades con alteración del tejido conectivo (12,13).

El síndrome de Ehlers-Danlos es un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizado por la afectación del tejido conectivo, principalmente la piel, las articulaciones y las paredes de los vasos. El espectro clínico es altamente variable, desde leve hiperlaxitud articular hasta discapacidad física grave con escoliosis progresiva y complicaciones vasculares potencialmente mortales (14).

La osteogénesis imperfecta engloba un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas caracterizadas por fragilidad ósea debidas a un defecto en el colágeno 1. El 85-90% se heredan de forma autosómico dominante y los principales genes implicados son el gen COL1A1 y el gen COL1A2. Además de la fragilidad ósea presentan otras manifestaciones sistémicas: dentinogénesis imperfecta, hipermovilidad de las articulaciones, formación anormal del callo, sordera y complicaciones cardiovasculares y del sistema nervioso central (SNC) (15).

PATOLOGÍA DE LA RETINA

Las patologías retinianas suelen provocar disminución de visión y nistagmo cuando la afectación es bilateral, por lo que la mayoría de las veces cuando la patología retiniana forma parte de un cuadro sindrómico la sintomatología oftalmológica es mucho más precoz que la sistémica.

Displasia retiniana

La displasia de la retina es una malformación congénita de la retina que se caracteriza por un desarrollo anárquico de las diferentes capas de la retina que se traducirá clínicamente en un desprendimiento de retina. Cuando se trata de un cuadro ocular aislado la displasia retiniana suele ser unilateral pero más frecuentemente se asocia a otras malformaciones sistémicas y la

afectación ocular es bilateral. Suele presentarse con leucocoria, baja visión y nistagmo.

Trisomía 13 o síndrome de Patau: se caracteriza por malformaciones cerebrales (holoprosencefalia), fenotipo facial dismórfico (hipertelorismo y agenesia premaxilar), polidactilia, cardiopatía y retraso psicomotor grave. El 90% fallecen durante el primer año de vida.

Enfermedad de Norrie: se produce por la mutación en el gen NDP que codifica la proteína de Norrie que está implicada en el desarrollo vascular ocular y auditivo. Se hereda ligada al cromosoma X, los hombres sufren la enfermedad y las mujeres suelen ser portadoras sanas. Las manifestaciones sistémicas incluyen sordera neurosensorial progresiva, retraso del desarrollo, discapacidad intelectual y trastornos de conducta de tipo psicótico.

Distroglicanopatías secundarias: incluye un grupo de distrofias musculares congénitas autosómicas recesivas que tienen una etiología común, la alteración de la función del α -detroglicano. La enfermedad de Walker-Warburg, el cuadro más severo, el desorden muscular músculo-ojo-cerebro y la distrofia muscular congénita de Fukuyama presentan anomalías cerebrales y oculares (16).

Coloboma coriorretiniano

El coloboma coriorretiniano se produce por un defecto de cierre de la hendidura embrionaria durante el desarrollo del globo ocular. Suele presentarse en ojos microftálmicos con colobomas en otras localizaciones del globo ocular: iris, cristalino y/o papila (fig. 4). Puede ser un cuadro ocular aislado o presentarse asociado a síndromes sistémicos donde el más frecuente es el síndrome de CHARGE (Coloboma, anomalías cardíacas H, Atresia de coanas, Retraso psicomotor y/o del crecimiento, alteraciones Genitourinarias y auditivas E). Otras enfermedades sistémicas con colobomas dentro de sus manifestaciones son: síndrome Walker-Warburg, hipoplasia dérmica focal de Goltz, síndrome nevus sebáceo lineal, síndrome Aicardi, microsomía hemifacial, síndrome de Seckel, síndro-

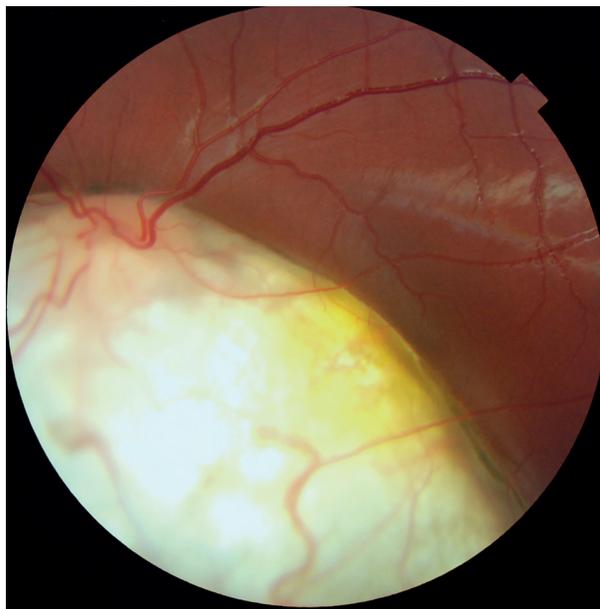


Figura 4. Coloboma coriorretiniano inferior que engloba papila y fóvea en paciente afecta de síndrome de CHARGE.

me Cornelia de Lange, síndrome Hallerman-Streiff y síndrome de Krause (17).

Aplasia macular (o «coloboma macular»)

La aplasia macular se caracteriza por un área de atrofia coriorretiniana en el área macular que se produce por la mutación del gen CLDN19 que interviene en la neurogénesis de la retina y maduración del epitelio pigmentario de la retina (EPR) (fig. 5) (18). Al igual que otros autores preferimos utilizar el término de «aplasia macular» y no el de «coloboma macular» dado que la etiopatogenia de esta anomalía congénita no es por un déficit del cierre de la hendidura embrionaria.

La hipomagnesemia familiar con hipercalcúria y nefrocalcinosis (HFHN) es una tubulopatía autosómica recesiva producida por la mutación del gen CLDN16 que codifica para la claudina 16 y también por la mutación del gen CLDN19 que codifica para la Claudina 19. Cuando la HFHN está producida por la mutación del gen CLDN16 no presenta manifestaciones oculares dado que este gen no se expresa en los tejidos oculares. Mientras que la HFHN producida por la mutación de la CLDN19, dado

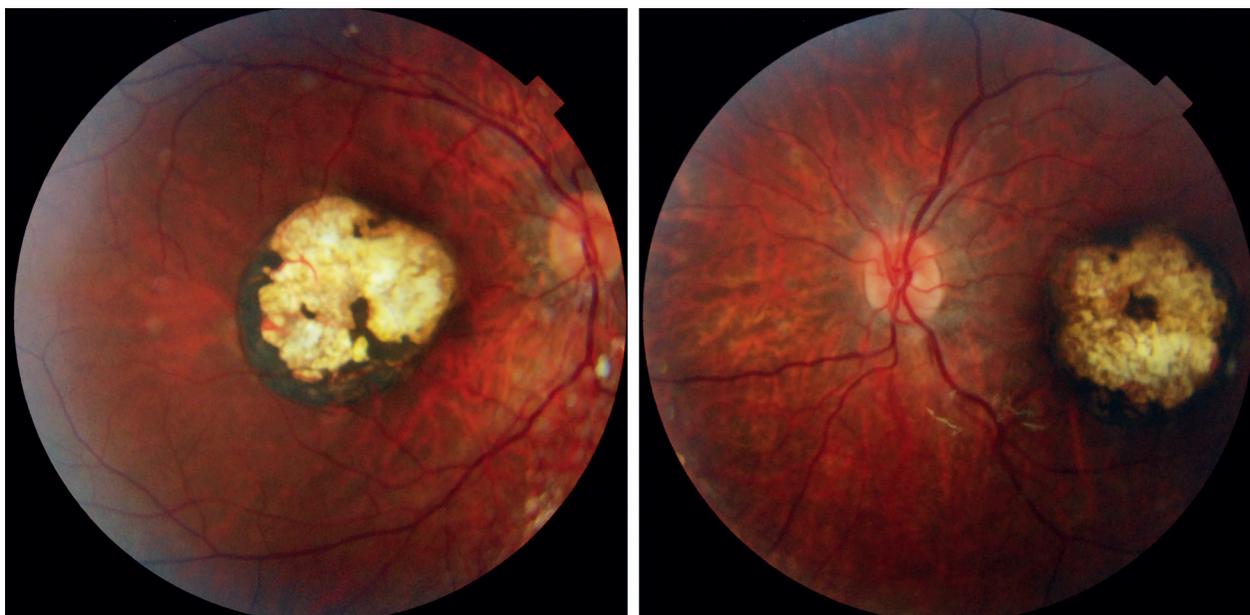


Figura 5. Área de atrofia coriorretiniana en el área macular de ambos ojos en paciente afecto de hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis.

que este gen se expresa en el EPR, asocia manifestaciones oculares en un 88-91% de los casos que consisten en alta miopía congénita, aplasia macular y nistagmo sensorial, y es la mutación más frecuentemente descrita en los casos de HFHN en España. La familia de las claudinas interviene en la reabsorción de magnesio y calcio a nivel del segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle. La HFHN se caracteriza por hipomagnesemia, hipermagnesuria, hipercalciuria y nefrocalcinosis que clínicamente se presenta con poliuria, polidipsia e infecciones urinarias. La evolución es hacia una insuficiencia renal terminal entre la segunda y tercera década de la vida. La clínica renal no es patente hasta finales de la primera década o principios de la segunda mientras que la clínica oftalmológica se pone de manifiesto desde el nacimiento con baja visión y nistagmo (19).

Atrofias coriorretinianas con patrones característicos (perivascular o en forma de áreas de atrofia bien delimitadas)

Las atrofias coriorretinianas pueden traducir el estadio final de cualquier insulto a la retina/coroides/EPR como infecciones, inflamaciones

o traumatismos o como se ha comentado previamente ser el resultado de malformaciones congénitas (aplasia macular y colobomas coriorretinianos).

La enfermedad granulomatosa crónica (ECG) es una inmunodeficiencia primaria que se engloba dentro del grupo de defectos de fagocitos. Se produce por la mutación en cualquiera de los genes que codifican para las proteínas del complejo NADPH oxidasa de las células fagocíticas. La herencia puede ser ligada al cromosoma X (65-70% de los casos) o autosómica recesiva. Estos pacientes tienen un riesgo elevado de desarrollar infecciones graves de forma precoz. Por otro lado, al presentar también una disregulación de la respuesta inflamatoria, pueden desarrollar una enfermedad inflamatoria intestinal similar a la enfermedad de Crohn y desarrollar granulomas en diferentes órganos. El test de oxidación por citometría de flujo es la prueba diagnóstica principal y se debe confirmar el resultado en al menos dos ocasiones. La confirmación genética es imprescindible para ofrecer consejo genético a la familia. El tratamiento curativo es el trasplante de progenitores hematopoyéticos o la terapia génica (en algunos casos ligados al cromosoma X) siempre y cuando se disponga de donante adecuado.

A nivel oftalmológico, se han descrito alteraciones coriorretinianas en un 15-35% de los casos, la mayoría de las lesiones descritas son cicatrices en sacabocados perivasculares y depósito de pigmento alrededor de los vasos. También se han descrito patrones de atrofia coriorretiniana perivasculares y áreas bien delimitadas de atrofia siguiendo una distribución concéntrica (fig. 6). La etiología de esta afectación retiniana no está totalmente filiada y podría ser multifactorial. Por un lado, podría ser la manifestación de un proceso infeccioso y/o inflamatorio de la retina, pero también podría traducir una disfunción primaria del EPR, que se trata de un macrófago-like, alterándose su función de digestión de los segmentos externos de los fotorreceptores. Otras manifestaciones oftalmológicas descritas en estos pacientes son granulomas en retina y afectación del segmento anterior en forma de queratoconjuntivitis y blefaroqueratoconjuntivitis (20-23).

Distrofias/disfunciones de la retina

Las distrofias/disfunciones de la retina presentan una gran heterogeneidad fenotípica y genética, pueden manifestarse de forma precoz o

debutar de forma tardía. La clínica vendrá condicionada por el fotorreceptor afecto, cuando se afectan los conos suele provocar pérdida de visión central y fotofobia mientras que cuando se afectan los bastones inicialmente presentan ceguera nocturna y reducción del campo visual periférico, pero con la evolución se suele afectar también la visión central. Existen formas con afectación generalizada tanto de conos como de bastones que debutan en periodo neonatal con baja visión, nistagmo y signo oculo-digital. En las distrofias retinianas de inicio precoz, el fondo de ojo inicial suele ser normal y serán las pruebas electrofisiológicas las que nos permitirán establecer el diagnóstico.

Es importante recordar que un 20-30% de las distrofias retinianas son sindrómicas, es decir que además de la clínica ocular presentarán otras manifestaciones sistémicas. Las ciliopatías y los defectos innatos del metabolismo suelen ser las principales enfermedades sistémicas que asocian distrofias retinianas y suelen presentarse al oftalmólogo mucho antes que al pediatra con síntomas sistémicos. La mayoría desarrollan una distrofia bastones-conos excepto el síndrome de Alström que presenta una distrofia conos-bastones y su principal clínica además de la baja visión y del nistagmo es la fotofobia.

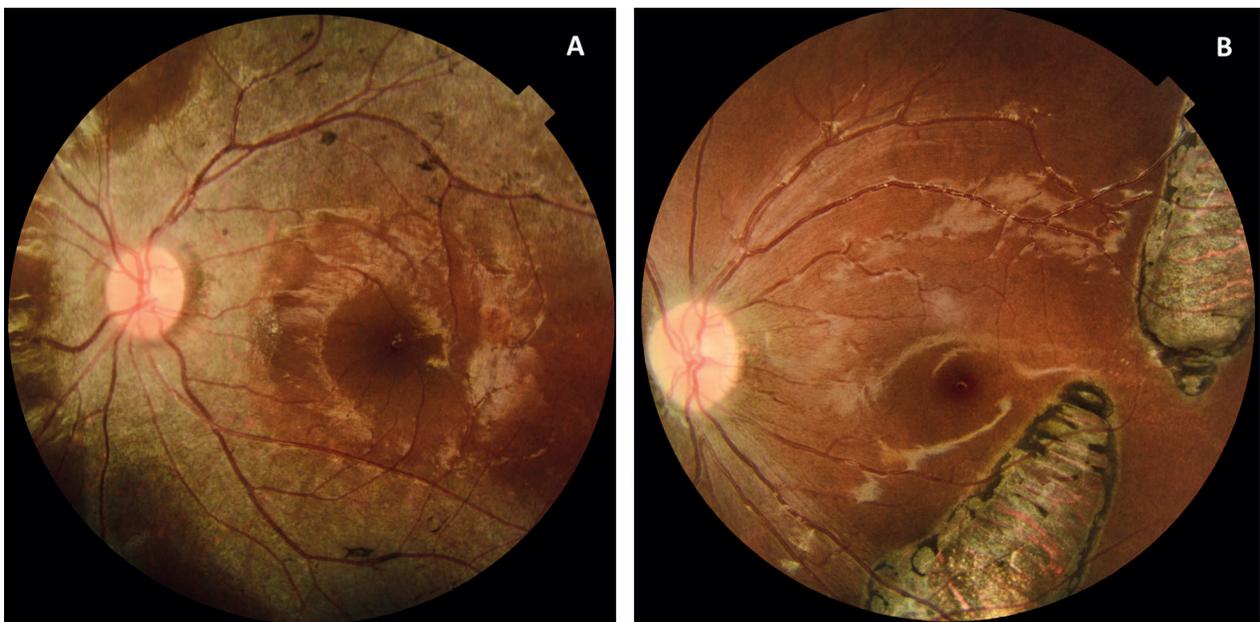


Figura 6. Atrofia coriorretiniana siguiendo arcadas vasculares (A) y dos áreas de atrofia coriorretiniana bien delimitadas con disposición concéntrica al disco óptico (B) en dos pacientes afectados de una enfermedad granulomatosa crónica.

Muchos de los **errores innatos del metabolismo** (enfermedades peroxisomales, mitocondriales, enfermedades de depósito lisosomal, alteraciones congénitas de la glicosilación, enfermedades neurodegenerativas con acúmulo de hierro, abetalipoproteinemia, déficit de cobalamina-C, déficit de ornitina aminotransferasa y enfermedad de Menkes) pueden presentar distrofias retinianas, apareciendo de forma precoz en las enfermedades peroxisomales y la lipofuscinosis cerioidea neuronal infantil.

Las **ciliopatías** presentan frecuentemente distrofias retinianas en sus manifestaciones. El síndrome de Usher es la distrofia retiniana sindrómica más frecuente, los pacientes inicialmente presentan sordera y con el tiempo desarrollan una distrofia retiniana. El síndrome de Senior Loken y el síndrome de Saldino-Mainzer presentan una

distrofia retiniana de forma muy precoz mientras que la afectación renal, una nefronoptosis juvenil, no presentará clínica ni aparecerán las alteraciones ecográficas renales características hasta los 5-6 años. Al igual que en el síndrome de Alström, la afectación ocular es muy precoz mientras que las manifestaciones sistémicas tardarán más tiempo en ponerse de manifiesto (tabla 2).

Una exploración oftalmológica completa y una valoración sistémica del paciente para descartar sintomatología acompañante serán el primer paso para intentar realizar un diagnóstico clínico y solicitar las exploraciones complementarias. Posteriormente, el genetista intentará confirmar el diagnóstico mediante un microarray cromosómico, un panel de multigenes o un estudio del exoma si todo lo anterior es negativo (24-28).

Tabla 2. Las manifestaciones más prevalentes en las principales distrofias retinianas sindrómicas en la infancia

	Tipo distrofia/inicio	Manifestaciones sistémicas sintomáticas	Pruebas complementarias
Sd Usher*	B-C / Tardía	Sordera (precoz)	Audiometría
Sd Bardet-Biedl*	B-C / Tardía	Polidactilia postaxial Obesidad troncal (1-3 años) Anomalías genitales Disfunción renal: fallo de medro, polidipsia, poliuria... (tardío) RGD	ECO renal: quistes renales (tardío), malformaciones anatómicas
Sd Joubert*	B-C / Precoz o tardía	RGD Hipotonía (inicial) /ataxia (tardía) Taquipnea episódica NN Apraxia oculomotora Disfunción renal: fallo de medro, polidipsia, poliuria... (tardío)	RM cerebral: "signo del molar" (congénito) ECO renal: riñones hiperecogénicos, quistes, ↓tamaño riñones (tardío)
Sd Alstrom*	C-B / Precoz	Sordera Obesidad troncal (infancia) Talla baja por déficit GH/IGF1 (tardía) DM tipo 2	
Sd Senior Loken*	B+C / Precoz	Disfunción renal: fallo de medro, polidipsia, poliuria... (tardío)	ECO renal: riñones hiperecogénicos, quistes, ↓tamaño riñones (tardío)
Sd Saldino-Mainzer*	B+C / Precoz	Disfunción renal: fallo de medro, polidipsia, poliuria... (tardío)	ECO renal: riñones hiperecogénicos, quistes, ↓tamaño riñones (tardío) Rx manos: malformación epífisis falanges
Sd Cohen	B-C / Tardía	RGD, microcefalia postnatal Obesidad troncal (8-10 años) Neutropenia	

DM: diabetes mellitus; ECO: ecografía; GH: hormona crecimiento; IGF1: factor de crecimiento insulinoide; NN: neonatal; RGD: retraso global desarrollo.
Precoz (≤2 años); Tardía (> 5 años); C-B: distrofia conos-bastones; B-C: distrofias bastones-conos; B+C: distrofia generalizada, afectando de entrada bastones y conos.
* Ciliopatías.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chang TC, Summers CG, Schimmenti LA, Grajewski AL. Axenfeld-Rieger syndrome: New perspectives. *Br J Ophthalmol.* 2012;96:318–22.
2. Seifi M, Walter MA. Axenfeld-Rieger syndrome. *Clin Genet.* 2018;93:1123–30.
3. Vitiello L, De Bernardo M, Guercio Nuzio S, Mandato C, Rosa N, Vajro P. Pediatric liver diseases and ocular changes: What hepatologists and ophthalmologists should know and share with each other. *Dig Liver Dis.* 2020;52:1–8. doi:10.1016/j.dld.2019.11.009
4. Gokturk B, Topcu-Yilmaz P, Bozkurt B, Yildirim MS, Guner SN, Sayar EH, et al. Ocular findings in children with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2016;53:218–22.
5. Tomatsu S, Pitz S, Hampel U. Ophthalmological Findings in Mucopolysaccharidoses. *J Clin Med.* 2019;8:1467. doi: 10.3390/jcm8091467.
6. Elflein HM, Hofherr T, Berisha-Ramadani F, Weyer V, Lampe C, Beck M, et al. Measuring corneal clouding in patients suffering from mucopolysaccharidosis with the Pentacam densitometry programme. *Br J Ophthalmol.* 2013;97:829–33.
7. Prasad D, Bhriuvanshi A. Ocular manifestations of liver disease in children: Clinical aspects and implications. *Ann Hepatol.* 2020;19:608–13.
8. Pinxten A-M, Hua M-T, Simpson J, Hohenfellner K, Levchenko E, Casteels I. Clinical Practice: A Proposed Standardized Ophthalmological Assessment for Patients with Cystinosis. *Ophthalmol Ther.* 2017;6:93–104.
9. Veys KR, Elmonem MA, Arcolino FO, Van Den Heuvel L, Levchenko E. Nephropathic cystinosis: An update. *Curr Opin Pediatr.* 2017;29:168–78.
10. Allen LE, Cosgrave EM, Kersey JP, Ramaswami U. Fabry disease in children: correlation between ocular manifestations, genotype and systemic clinical severity. *Br J Ophthalmol.* 2010;94:1602–5.
11. Kalkum G, Pitz S, Karabul N, Beck M, Pintos-Morell G, Parini R, et al. Paediatric Fabry disease: prognostic significance of ocular changes for disease severity. *BMC Ophthalmol.* 2016;16:202. doi:10.1186/s12886-016-0374-2
12. Walkden A, Burkitt-Wright E, Au L. Brittle cornea syndrome: Current perspectives. *Clin Ophthalmol.* 2019;13:1511–6.
13. Burkitt Wright EMM, Porter LF, Spencer HL, Clayton-Smith J, Au L, Munier FL, et al. Brittle cornea syndrome: Recognition, molecular diagnosis and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:68.
14. Jen M, Nallasamy S. Ocular manifestations of genetic skin disorders. *Clin Dermatol.* 2016;34:242–75.
15. Tournis S, Dede AD. Osteogenesis imperfecta – A clinical update. *Metabolism.* 2018;80:27–37.
16. Falsaperla R, Praticò AD, Ruggieri M, Parano E, Rizzo R, Corsello G, et al. Congenital muscular dystrophy: From muscle to brain. *Ital J Pediatr.* 2016;42(1):78. doi:10.1186/s13052-016-0289-9
17. ALSomiry AS, Gregory-Evans CY, Gregory-Evans K. An update on the genetics of ocular coloboma. *Hum Genet.* 2019;138:865-80.
18. Wang S Bin, Xu T, Peng S, Singh D, Ghiassi-Nejad M, Adelman RA, et al. Disease-associated mutations of claudin-19 disrupt retinal neurogenesis and visual function. *Commun Biol.* 2019;25:113. doi:10.1038/s42003-019-0355-0
19. García-Nieto VM, Claverie-Martín F, Loris-Pablo C. Hipomagnesemia familiar con hipercalcúria y nefrocalcinosis. Su historia. *Nefrología.* 2014;34:5–10.
20. Vaziri K, Moshfeghi AA, Moshfeghi DM. Fundus findings in chronic granulomatous disease. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2013;44:390–2.
21. Chalumeau M, Monnet D, Brézin AP, Gendrel D, Casanova JL, Gérard B, et al. Chorioretinal lesions as the unique feature of complete chronic granulomatous disease in an 8-year-old girl. *Eur J Pediatr.* 2007;166:1069–70.
22. Hosseinverdi S, Hashemi H, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N. Ocular involvement in primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol.* 2014;34:23–38.
23. Smirnov VM, Ley D, Nelken B, Petit F, Defoort-Dhellemmes S. Pigmented paravenous chorioretinal atrophy revealing a chronic granulomatous disease. *Ophthalmic Genet.* 2019;40:470–3.
24. McConnachie DJ, Stow JL, Mallett AJ. Ciliopathies and the Kidney: A Review. *Am J Kidney Dis.* 2021;77:410–9.
25. Sadagopan KA. Practical approach to syndromic pediatric retinal dystrophies. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017;28:416–29.
26. Bujakowska KM, Liu Q, Pierce EA. Photoreceptor cilia and retinal ciliopathies. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017;9:a028274. doi: 10.1101/cshperspect.a028274.
27. Mysore N, Koenekoop J, Li S, Ren H, Keser V, Lopez-Solache I, et al. A review of secondary photoreceptor degenerations in systemic disease. *Cold Spring Harb Perspec Med.* 2015;5:a25825. doi: 10.1101/cshperspect.a025825.
28. Yang XR, Benson MD, MacDonald IM, Innes AM. A diagnostic approach to syndromic retinal dystrophies with intellectual disability. *Am J Med Genet.* 2020;184:538–70.