

Oftalmología pediátrica

para atención primaria
4.^a edición

Kenneth W. Wright, MD
Yi Ning J. Strube, MD, FRCSC



American Academy of Pediatrics

DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN[®]



Oftalmología pediátrica

para atención primaria



Oftalmología pediátrica

para atención primaria

4.^a edición

Kenneth W. Wright, MD
Director, Wright Foundation for Pediatric Ophthalmology and Strabismus
Los Angeles, CA

Yi Ning J. Strube, MD, MS, FRCSC, DABO
Assistant Professor and Director of Pediatric Ophthalmology and
Adult Strabismus
Queen's University
Kingston, ON
Canada



American Academy of Pediatrics

DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN®





ELSEVIER

Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.º, 08029, Barcelona, España

Pediatric Ophthalmology for Primary Care, 4th edition
Copyright © 2019 American Academy of Pediatrics
Copyright © 2019 Kenneth W. Wright, Yi Ning J. Strube
ISBN: 978-1-61002-229-3

This publication is a translation of *Pediatric Ophthalmology for Primary Care*, 4th Edition, © 2019 Kenneth W. Wright, Yi Ning J. Strube, published by the American Academy of Pediatrics. This translation reflects current practice in the United States of America as of the date of original publication by the American Academy of Pediatrics. The American Academy of Pediatrics did not translate this publication into the language used in this publication. The American Academy of Pediatrics disclaims any responsibility for any errors, omissions, or other possible problems associated with this translation.

Esta publicación es una traducción de *Pediatric Ophthalmology for Primary Care*, 4th Edition, © 2019 Kenneth W. Wright, Yi Ning J. Strube, publicada por la American Academy of Pediatrics. Esta traducción refleja la práctica clínica actual en los Estados Unidos a fecha de la publicación original de la obra por la American Academy of Pediatrics. La American Academy of Pediatrics no ha realizado la traducción de esta publicación. La American Academy of Pediatrics no se hace responsable de los errores, omisiones u otros posibles problemas derivados de la traducción.

Oftalmología pediátrica para atención primaria, 4.ª ed., de Kenneth W. Wright y Yi Ning J. Strube
© 2021 Elsevier España, S.L.U.
ISBN: 978-84-9113-768-9

Todos los derechos reservados.

Reserva de derechos de libros

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Dirijase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 702 19 70/93 272 04 45).

Advertencia

Esta traducción ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U. bajo su única responsabilidad. Facultativos e investigadores deben siempre contrastar con su propia experiencia y conocimientos el uso de cualquier información, método, compuesto o experimento descrito aquí. Los rápidos avances en medicina requieren que los diagnósticos y las dosis de fármacos recomendadas sean siempre verificados personalmente por el facultativo. Con todo el alcance de la ley, ni Elsevier, ni los autores, los editores o los colaboradores asumen responsabilidad alguna por la traducción ni por los daños que pudieran ocasionarse a personas o propiedades por el uso de productos defectuosos o negligencia, o como consecuencia de la aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en esta obra.

Revisión científica:

Dra. Ana Beatriz Díaz Martínez
Servicio de Oftalmología
Hospital Universitario HM Madrid

Servicios editoriales: DRK Edición
Depósito legal: B. 19.341-2020
Impreso en Polonia

Colaboradores

Queremos dar las gracias a los compañeros que ayudaron a elaborar algunos apartados especiales de las ediciones anteriores de este libro:

Sam Goldberger, MD

Rena E. Falk, MD

Catherine Manuel, MD

Scott Cohen, MD

Thomas Lee, MD

Jeff Yuan, MD

Sonal Farzavandi, FRCS(Edin)





*A los excelentes pediatras que trabajan incansablemente
y con todo el cariño para cuidar de nuestros hijos*





Índice de capítulos

Prefacio	xi
Agradecimientos	xiii
Capítulo 1 Anatomía y fisiología del ojo	1
Capítulo 2 Desarrollo visual, ambliopía e introducción al estrabismo. . .	21
Capítulo 3 Exploración ocular y cribado de la visión	35
Capítulo 4 Estrabismo.	47
Capítulo 5 Errores refractivos y prescripción de gafas en niños.	69
Capítulo 6 Nistagmo	75
Capítulo 7 Ceguera del recién nacido y el lactante: «Mi bebé no ve»	81
Capítulo 8 Pérdida visual adquirida en la infancia.	93
Capítulo 9 Alteraciones de las papilas ópticas	117
Capítulo 10 Tortícolis ocular	131
Capítulo 11 Anomalías de las pupilas y el iris.	133
Capítulo 12 Lagrimeo	145
Capítulo 13 Conjuntivitis pediátrica	159
Capítulo 14 Inflamación ocular y uveítis	187
Capítulo 15 Anomalías corneales	205
Capítulo 16 Masas palpebrales y orbitarias	221
Capítulo 17 Trastornos de los párpados	243
Capítulo 18 Subluxación del cristalino (<i>ectopia lentis</i>).	253
Capítulo 19 Retinopatía del prematuro.	259
Capítulo 20 Dislexia y problemas de aprendizaje	269
Capítulo 21 Alteraciones de la pigmentación ocular.	273

Capítulo 22 Leucocoria: cataratas, tumores retinianos y enfermedad de Coats	279
Capítulo 23 Traumatismos oculares.....	305
Capítulo 24 Síndromes oftalmológicos pediátricos	325
Índice alfabético	359

Prefacio

La cuarta edición de *Oftalmología pediátrica para atención primaria* de la American Academy of Pediatrics (AAP) se ha revisado y actualizado exhaustivamente, pero sigue manteniendo el estilo ameno que ha hecho tan popular a esta obra entre los lectores.

Todos los capítulos se han revisado y actualizado con las referencias bibliográficas fundamentales, así como con nuevas tablas. Algunas figuras se han actualizado, mientras que otras son totalmente nuevas. Se han actualizado también las secciones dedicadas a la hipoplasia del nervio óptico, la hipertensión intracraneal idiopática, la artritis idiopática juvenil, los linfangiomas, la retinopatía del prematuro, el retinoblastoma, el síndrome de Aicardi, la enfermedad de Niemann-Pick y los aspectos genéticos. También se han incluido los últimos avances en el tratamiento del hemangioma capilar y el queratocono, así como en el uso de la terapia génica. Algunos de los nuevos temas que se han incorporado en esta edición son la atrofia *girata*, los quistes del iris, el pilomatrixoma, los granulomas piógenos y la xantomatosis cerebrotendinosa.

Llama la atención la exhaustividad de este manual de la AAP, a pesar de su tamaño «reducido». Cubre una amplia variedad de temas, desde los más comunes, como el chalazión, hasta los más extraordinarios, como el síndrome de Alagille. Nuestro objetivo ha sido crear un libro con un texto claro y conciso, con la cantidad imprescindible de información sobre cada tema. Este libro constituye un excelente recurso para pediatras y médicos de familia, pero también se puede utilizar como herramienta para la educación de los padres. Nosotros lo utilizamos a diario en la clínica para explicar distintos temas tanto a los residentes como a los padres. Vivimos en una época en la que se puede encontrar tanta información en línea que a menudo se produce un efecto de confusión, lo mismo en los médicos que en los padres, al acceder a información demasiado detallada, desfasada o inexacta. Esperamos que este libro haga más accesible el aprendizaje del maravilloso mundo de la oftalmología pediátrica, lo que redundará en el cuidado de nuestros pacientes. Deseamos sinceramente que disfruten de esta nueva edición.

Kenneth W. Wright, MD

Yi Ning J. Strube, MD, MS, FRCSC, DABO



Agradecimientos

Queremos agradecer especialmente a las siguientes organizaciones su apoyo a las iniciativas académicas dirigidas a promover la investigación, la educación y el progreso en el ámbito de la medicina:

Wright Foundation for Pediatric Ophthalmology and Strabismus

Los Ángeles, California, Estados Unidos

Queen's University School of Medicine, Department of Ophthalmology

Kingston, Ontario, Canadá





Pérdida visual adquirida en la infancia

En este capítulo se abordan las causas de pérdida visual adquirida a partir del año de edad que se asocian a una alteración del reflejo rojo. Las posibles causas se clasifican en enfermedades del nervio óptico, enfermedades de la retina, trastornos retinianos hereditarios, trastornos neurodegenerativos y enfermedades mitocondriales.

Enfermedades del nervio óptico

Glaucoma juvenil

El *glaucoma* se define como un daño del nervio óptico secundario a una elevación de la presión intraocular (normalmente por encima de los 22 mmHg). El glaucoma es infrecuente entre los niños pero, cuando se produce, puede causar pérdida visual y ceguera. A diferencia del glaucoma congénito, que casi siempre cursa con córneas grandes, edema corneal y lagrimeo (v. cap. 12), el glaucoma juvenil suele ser asintomático. En algunos casos, si la presión intraocular aumenta considerablemente (más de 35-40 mmHg), pueden aparecer síntomas como lagrimeo, edema corneal, ojo rojo y dolor ocular. Existen varias formas de glaucoma juvenil, algunas hereditarias y otras esporádicas. En el capítulo 12 se recogen las enfermedades sistémicas que se asocian al glaucoma pediátrico.

Neuropatía óptica hereditaria de Leber

Esta enfermedad se hereda mediante una mutación puntual del ADN mitocondrial que provoca un defecto en la fosforilación oxidativa. Con el tiempo, esta alteración metabólica produce una neuropatía óptica con una importante pérdida visual indolora de aparición aguda o subaguda. La pérdida visual puede comenzar en un ojo y posteriormente pasar al otro ojo, o bien aparecer de manera simultánea en ambos ojos. La agudeza visual se sitúa en torno a 20/200 o menos, y se asocia a defectos en la visión de los tonos rojos/verdes. Lo más habitual es que los pacientes sean varones y que la



Figura 8-1

Neuropatía óptica hereditaria de Leber.



Figura 8-2

Atrofia óptica. Se aprecia la palidez del nervio óptico, sobre todo en la mitad temporal de la papila.

pérdida visual comience entre los 10 y los 13 años. Se ha descrito una mejoría de la agudeza visual en el 5-30% de los pacientes después del episodio agudo.

El aspecto clásico del fondo de ojo durante la fase aguda consiste en la presencia de una microangiopatía telangiectásica alrededor de la papila óptica, con borrosidad de los bordes papilares (seudopapiledema; **fig. 8-1**). En un estadio posterior, la papila se vuelve pálida y pierde su coloración rosada normal (**fig. 8-2**). La neuropatía óptica hereditaria de Leber se ha asociado

a síndromes de arritmias cardíacas, como el de Wolff-Parkinson-White. El diagnóstico definitivo se establece mediante el análisis genético del ADN mitocondrial leucocitario. En la actualidad no existe ningún tratamiento eficaz de la neuropatía óptica hereditaria de Leber, aunque las investigaciones realizadas con terapia génica o con moléculas de la familia de las ubiquinonas se muestran prometedoras en cuanto a la obtención de futuros tratamientos¹.

Atrofia óptica dominante

La *atrofia óptica dominante* se asocia a una pérdida visual lenta, gradual y bilateral que suele iniciarse alrededor de los 10 años. En algunos casos se conserva una agudeza visual bastante aceptable, incluso del orden de 20/25 o 20/30. Otros casos conllevan agudezas visuales tan bajas como de 20/100. La visión cromática se ve notablemente afectada. La oftalmoscopia directa revela una palidez temporal de la papila óptica.

Atrofia óptica recesiva

La *atrofia óptica recesiva* se asocia a pérdida visual bilateral profunda, a menudo con nistagmo. La pérdida visual se produce antes de los 5 años, a veces durante la lactancia.

Neuritis óptica

La *neuritis óptica* es la inflamación del nervio o del quiasma óptico. Esta inflamación suele deberse a un síndrome autoinmunitario después de una infección vírica sistémica como sarampión, parotiditis, varicela u otras enfermedades víricas inespecíficas o tras la administración de vacunas. Las manifestaciones habituales en niños son cefalea, náuseas, dolor con los movimientos oculares, inflamación bilateral de la papila óptica (*papilitis*; **fig. 8-3**) y pérdida visual (20/200 o menos; v. también cap. 9). Si la inflamación se limita a la parte posterior del nervio óptico, la papila puede tener un aspecto normal, aunque la visión estará afectada. Por lo general se produce una recuperación espontánea con mejoría de la agudeza visual en el plazo de 1-2 semanas, aunque la pérdida de visión puede ser permanente. En los niños, la mayoría de los casos son secundarios a un síndrome autoinmunitario después de una infección vírica; no obstante, existe el riesgo de aparición de una enfermedad desmielinizante (esclerosis múltiple [EM]). Es más probable la asociación a EM en caso de neuritis óptica unilateral que bilateral. La evaluación inicial debe consistir en una exploración física completa, una prueba VDRL y un ensayo de absorción de anticuerpos antitreponémicos fluorescentes (ambos para descartar la sífilis), una prueba cutánea para descartar la enfermedad por arañazo de gato y una resonancia magnética si existen dudas acerca del diagnóstico y para descartar la EM. El tratamiento con dosis altas de corticoides por vía intravenosa (i.v.) puede acelerar la recuperación visual, pero probablemente no influye en la recuperación visual final. En un ensayo multicéntrico con adultos se demostró que los corticoides i.v. podían reducir la incidencia de EM tardía; sin embargo, los corticoides orales podían aumentar la incidencia de enfermedades desmielinizantes.

Si la visión no mejora en 3 semanas o si empeora después del tratamiento, está indicado realizar pruebas de neuroimagen para descartar sarcoidosis, enfermedad de Lyme y vasculitis autoinmunitarias (lupus).

Neurorretinitis con estrella macular

El edema papilar puede ser lo suficientemente extenso como para filtrarse hasta la mácula y provocar un edema macular con exudados, que adopta el aspecto de una estrella sobre la mácula (v. **fig. 8-3**). Esta forma de neuritis óptica recibe el nombre de *neurorretinitis con estrella macular*. Es unilateral en el 80% de los casos y se asocia a enfermedades víricas, enfermedad por arañazo de gato, leptospirosis, enfermedad de Lyme, sarcoidosis y toxoplasmosis.

Neuromielitis óptica (enfermedad de Devic)

Se trata de una neuritis óptica bilateral seguida de una mielitis transversa. En los estadios iniciales puede confundirse con la EM. La presencia de anticuerpos NMO-IgG (anticuerpos IgG de la neuromielitis óptica), dirigidos contra una proteína de los astrocitos, la acuaporina 4, permite diferenciar esta enfermedad de la EM.

Glioma del nervio óptico

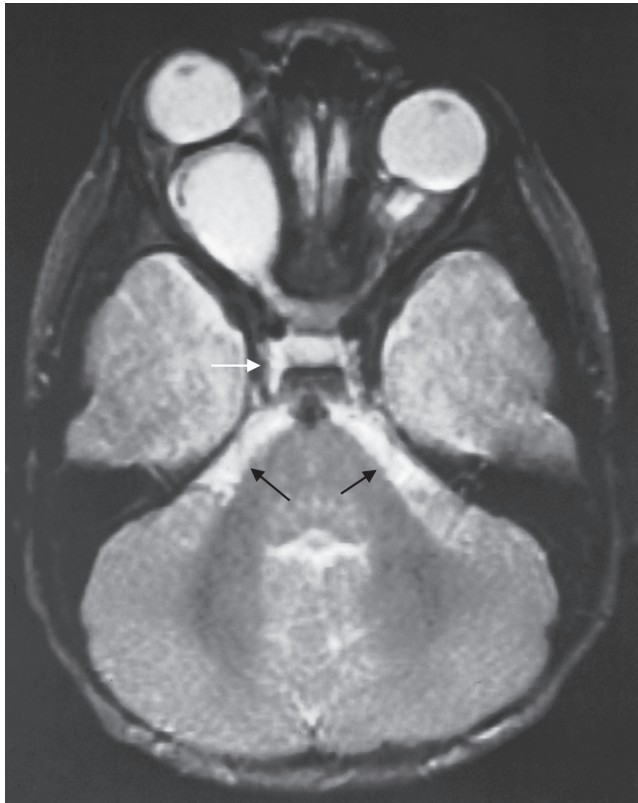
A diferencia del infrecuente glioblastoma maligno de los adultos, los gliomas del nervio óptico en la población pediátrica presentan unas características histológicas muy benignas y reciben el nombre de *astrocitoma pilocítico juvenil*. Aparecen a lo largo del trayecto del nervio óptico, siendo más frecuentes en el quiasma, y forman un aumento fusiforme del tamaño del nervio óptico



Figura 8-3

Papilitis con inflamación de la papila óptica semejante a la del papiledema (ojo izquierdo). Obsérvese el patrón en estrella macular que representa la presencia de agua y exudados lipídicos.

al sustituir la arquitectura normal de las neuronas por un tejido difuso. Los tumores posteriores pueden producir un síndrome diencefálico de instauración lenta con diabetes insípida, retraso del crecimiento después de un periodo de crecimiento normal, hiperactividad, palidez cutánea, hipotensión e hipoglucemia. Los tumores pueden aparecer en cualquier punto de los nervios ópticos, el quiasma o las cintillas ópticas (**fig. 8-4**). Los gliomas del nervio óptico y del quiasma presentan un crecimiento lento y se manifiestan mediante proptosis, pérdida visual unilateral o bilateral, estrabismo, atrofia óptica o nistagmo. El nistagmo es parecido al espasmo *nutans* y consiste en un nistagmo pendular titilante asimétrico (v. cap. 6). Los gliomas del nervio óptico son más habituales en niños menores de 10 años y explican las dos terceras partes de todos los tumores primarios del nervio óptico.



© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 8-4

Resonancia magnética de un paciente con un glioma del nervio óptico derecho; se puede apreciar la extensa afectación del nervio contralateral, del quiasma (flecha blanca) y de las cintillas ópticas (flechas negras).

Existe una importante asociación de estos gliomas con la neurofibromatosis, ya que se ha descrito que entre el 10 y el 70% de los gliomas del nervio óptico se asocian a la neurofibromatosis de tipo 1 (NF1). Asimismo, alrededor del 15% de los pacientes con NF1 presentarán un glioma del nervio óptico. El tratamiento de los gliomas del nervio óptico sigue siendo objeto de debate porque se desconoce su evolución natural. Algunos estudios han descrito una evolución general benigna, aunque otros indican que el 50% de los casos presentan un crecimiento progresivo con pérdida visual. Es importante realizar determinaciones de la agudeza visual y pruebas de imagen seriadas para controlar la progresión del tumor. Los estudios de neuroimagen deben realizarse, al menos, cada 6 meses, y cada 3 meses debe realizarse un control de la agudeza visual y una campimetría, al menos, durante el primer año después de haber diagnosticado el tumor. La pérdida visual progresiva y el aumento de tamaño del tumor son indicaciones de tratamiento. Si el tumor se localiza en un nervio óptico, muchos expertos recomiendan la extirpación del nervio. En caso de afectación bilateral y del quiasma, el tratamiento suele consistir en radioterapia. En niños menores de 4 años suele optarse por la quimioterapia con vincristina y carboplatino en lugar de la radioterapia. Por lo general, no es necesario obtener una biopsia, aunque puede realizarse en casos de gliomas del quiasma en los que es necesario practicar una citorreducción quirúrgica de una porción exofítica del tumor debido a la compresión secundaria de las estructuras circundantes.

Craneofaringioma

El *craneofaringioma* se origina a partir de las células epiteliales pavimentosas que corresponden a restos de la bolsa de Rathke. Es el tercer tumor cerebral más frecuente en niños. Estos tumores pueden ser sólidos o quísticos, y a menudo contienen sangre necrótica, epitelio y cristales de colesterol. En niños se manifiesta mediante síntomas inespecíficos, como cefalea o pérdida visual progresiva de causa desconocida. Es importante pensar en el diagnóstico de craneofaringioma en cualquier niño que experimente una pérdida de visión de causa desconocida. Otra manifestación posible en niños es una disfunción endocrinológica consistente en insuficiencia hipofisaria. El 60% de los pacientes experimentan atrofia óptica y el 65% presentan papiledema. Puede producirse un nistagmo adquirido («en balancín») y hemianopsia bitemporal a consecuencia de la extensión de grandes tumores paraselares hacia el tercer ventrículo. El tratamiento del craneofaringioma consiste en extirpar el tumor por completo, lo que no siempre es posible. Es importante repetir las pruebas de neuroimagen para controlar la progresión del tumor. Por desgracia, la mayoría de los niños que presentan pérdida visual y atrofia óptica en el momento en que el tumor se manifiesta no experimentarán una mejoría considerable de la agudeza visual después de la cirugía, aunque la descompresión detiene el avance de la pérdida visual. Las recidivas suelen producirse entre 1 y 2 años después de la intervención inicial. En niños mayores y adolescentes se puede recurrir a la radioterapia.

Enfermedades de la retina

Toxicidad retiniana

La *toxicidad retiniana* es un efecto secundario de varios medicamentos, como la cloroquina, la hidroxicloroquina, la tioridazina, la clorpromazina, el tamoxifeno, el ácido nicotínico, la vigabatrina y la cantaxantina.

El uso original de la *cloroquina* y la *hidroxicloroquina* fue el tratamiento del paludismo, aunque su principal aplicación actual es el tratamiento de las enfermedades del tejido conjuntivo. Los dos fármacos producen un patrón idéntico de retinopatía, que comienza con ligeras alteraciones pigmentarias maculares y progresa hacia una maculopatía central grave con pérdida de la visión central. Clásicamente recibe el nombre de *maculopatía «en ojo de buey»* y consiste en un área central foveal de hiperpigmentación rodeada por hipopigmentación (**fig. 8-5**). Existen cinco factores de riesgo principales para padecer toxicidad retiniana: 1) la dosis diaria (en el caso de la hidroxicloroquina, más de 2,3 mg/kg de peso real); 2) uso del fármaco durante más de 5 años; 3) nefropatía (filtración glomerular inferior a la normal); 4) uso simultáneo de medicamentos que causan toxicidad retiniana (p. ej., tamoxifeno), y 5) enfermedad macular previa. Las guías de cribado recomiendan realizar una exploración inicial del fondo de ojo para descartar la presencia de maculopatías previas². La frecuencia de las exploraciones de seguimiento depende de los factores de riesgo del paciente, siendo las dosis altas y la duración prolongada del tratamiento los más importantes en cuanto a la aparición de retinopatía. En pacientes sin factores de riesgo importantes,



Figura 8-5

Lesión macular «en ojo de buey» (ojo derecho) en un paciente de 28 años que había recibido una dosis acumulada de casi 700 g de cloroquina a lo largo de 6 años. Los cambios pigmentarios en la zona macular persisten a pesar de haber suspendido la administración del medicamento.

se puede posponer la revisión anual hasta los 5 años de exposición. En las revisiones de cribado se recomienda realizar una campimetría automatizada, que es una prueba funcional subjetiva, y una tomografía de coherencia óptica (OCT, *optical coherence tomography*) de dominio espectral, que es una prueba estructural objetiva que permite detectar un adelgazamiento localizado de la capa de fotorreceptores en la región parafoveal. Es importante saber que, una vez diagnosticada la toxicidad retiniana, puede producirse progresión a pesar de suspender el fármaco causante.

Trastornos retinianos hereditarios

Enfermedad de Stargardt (*fundus flavimaculatus*)

La distrofia macular hereditaria más frecuente es la enfermedad de Stargardt o *fundus flavimaculatus*. Se hereda como un rasgo autosómico recesivo que da lugar a una degeneración macular progresiva. Esta enfermedad se inicia en la adolescencia y los pacientes refieren una disminución lentamente progresiva de la agudeza visual y alteración leve de la visión cromática. En los estadios terminales, la agudeza visual descende hasta unos valores del orden de 20/200 y los pacientes presentan mala visión nocturna (*nictalopía*). La mácula adquiere un aspecto de bronce martillado, que cambia en estadios posteriores, y muestra zonas de atrofia del epitelio pigmentario de la retina, que se observan como un moteado amarillo blanquecino (fig. 8-6). Por desgracia, no tiene tratamiento.



Figura 8-6

Enfermedad de Stargardt (*fundus flavimaculatus*) en un paciente de 42 años con una agudeza visual de 20/100. La fotografía en color muestra numerosas motas amarillas en el epitelio pigmentario de la retina dispersas por todo el polo posterior (ojo izquierdo).

Enfermedad de Best

La *enfermedad de Best* es una distrofia retiniana de herencia autosómica dominante que afecta a la visión central y que causa cambios distróficos en la mácula. Entre el inicio de la infancia y alrededor de los 15 años aparece una lesión amarillenta en la mácula, bien delimitada y con un tamaño de, aproximadamente, 1-2 diámetros papilares. La lesión se asemeja a la yema de un huevo, por lo que recibe el nombre de *lesión macular viteliforme* (**fig. 8-7**). Esta lesión representa una acumulación anómala de gránulos de lipofuscina dentro del epitelio pigmentario de la retina. La lesión amarillenta en clara de huevo se rompe, dando lugar a un aspecto que recuerda a unos huevos revueltos y que acabará produciendo una zona de atrofia retiniana. Se conserva un grado bastante aceptable de agudeza visual, del orden de 20/40-20/100; sin embargo, la aparición de complicaciones tardías, como la cicatrización y la vascularización de la retina, pueden producir ceguera legal.

Retinosquiasis juvenil ligada al cromosoma X

La *retinosquiasis juvenil ligada al cromosoma X* es una distrofia retiniana recesiva que afecta a la fovea y a la retina periférica. Este trastorno consiste en la separación entre dos capas de la retina (retinosquiasis) a la altura de la capa de fibras nerviosas (retina interna; **fig. 8-8**). A diferencia de las distrofias retinianas descritas con anterioridad, esta distrofia retiniana no afecta principalmente al epitelio pigmentario de la retina (capa pigmentaria externa). En la fovea aparecen pequeñas cavidades quísticas que adoptan un patrón radiado y que también pueden apreciarse mediante OCT. Por encima de estos microquistes se forman finos pliegues en el área de la fovea. En la periferia se producen



Figura 8-7

La lesión macular viteliforme de la enfermedad de Best consiste en una acumulación de lipofuscina en el epitelio pigmentario de la retina (ojo derecho). En estadios más avanzados, la «yema de huevo» puede reabsorberse parcialmente y dar lugar a un aspecto de «huevos revueltos»

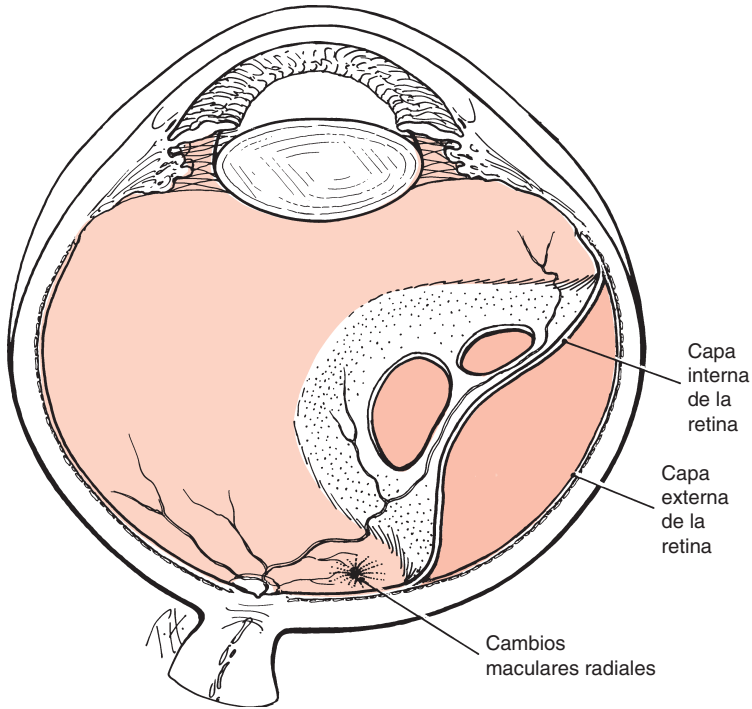


Figura 8-8

Retinosquisis juvenil ligada al cromosoma X. La separación de la retina se produce a la altura de la capa de fibras nerviosas.

amplias zonas de retinosquisis, por lo general en el cuadrante temporal inferior. La retinosquisis puede ser difícil de identificar si la separación entre las capas de la retina no es muy pronunciada. En estadios posteriores de la enfermedad se pueden producir cambios secundarios del epitelio pigmentario de la retina, adoptando en ocasiones un aspecto similar al de la retinosis pigmentaria. La agudeza visual a menudo se mantiene en torno a 20/70, aunque pueden formarse hemovítreos en las zonas de retinosquisis y, en algunos pacientes, la retina se desprende, con la consiguiente pérdida visual. Se han obtenido resultados variables con el tratamiento de los quistes mediante inhibidores de la anhidrasa carbónica tópicos u orales (dorzolamida por vía tópica, acetazolamida por vía oral); en algunos casos se consigue reducir las cavidades quísticas, lo que puede comprobarse mediante OCT, y mejorar la agudeza visual.

Ceguera nocturna estacionaria congénita

La *ceguera nocturna estacionaria congénita* es un trastorno hereditario y no progresivo de la visión nocturna. Se puede heredar de manera autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X. El patrón autosómico recesivo es raro y, por lo general, se asocia a consanguinidad

o a familias de origen judío. La agudeza visual puede ser normal, aunque muchos casos presentan una baja visión que puede ser secundaria a miopía, ya que los pacientes con ceguera nocturna congénita son muy miopes. La ceguera nocturna suele comenzar durante la primera década de la vida como un signo aislado. La visión cromática, el campo visual y la exploración del fondo de ojo son normales. No obstante, existen dos variantes diferenciadas con hallazgos en el fondo de ojo con un patrón de herencia autosómico recesivo: la enfermedad de Oguchi y el *fundus albipunctatus*. Se trata de trastornos estables y no progresivos sin tratamiento conocido.

Distrofia de conos

La *distrofia de conos* es una distrofia retiniana infrecuente que afecta a los conos más que a los bastones. Se trata de un trastorno con herencia característicamente autosómica dominante, aunque se han descrito variedades autosómicas recesivas y ligadas al cromosoma X. Suele manifestarse durante las tres primeras década de la vida y provoca una disminución de la agudeza visual central. Otros síntomas son fotofobia (hipersensibilidad a la luz), dificultades para adaptarse de la oscuridad a la luz y antecedentes de mejor visión por la noche que durante el día. La visión cromática se ve notablemente afectada desde el principio del trastorno. Los campos visuales muestran un escotoma central. En la mayoría de los casos, la distrofia de conos se limita a la retina sin afectación sistémica, aunque se han descrito casos de displasia renal-retiniana en los que los fotorreceptores más afectados son los conos. La evolución de la enfermedad es progresiva y bastante variable, incluso entre los miembros de una misma familia. Es habitual que la visión descienda alrededor de 20/200 al final de la tercera década. Los pacientes que sufren fotofobia pueden utilizar gafas con lentes tintadas para reducir los síntomas.

Retinosis pigmentaria

El término *retinosis pigmentaria* engloba a un amplio grupo de trastornos hereditarios con afectación del epitelio pigmentario de la retina (la capa pigmentaria externa de la retina). El epitelio pigmentario de la retina es crucial para la salud de la retina neurosensorial, ya que nutre y revitaliza los segmentos externos de los conos y los bastones. Las enfermedades de los segmentos externos de los conos y bastones y del epitelio pigmentario de la retina reducen la función de los fotorreceptores y, con el tiempo, pueden derivar en ceguera. Estas enfermedades hereditarias pueden limitarse a los ojos, aunque muchas se asocian a alteraciones sistémicas. La retinosis pigmentaria es un importante problema de salud, ya que afecta a 1 de cada 4.000 personas. El patrón de herencia es autosómico dominante en el 20% de los casos, autosómico recesivo en el 20%, recesivo ligado al cromosoma X en el 10% y esporádico en el 50% restante. Las formas autosómica recesiva y recesiva ligada al cromosoma X tienden a aparecer al final de la infancia o durante la adolescencia, y tienen una evolución rápidamente progresiva. Los casos autosómicos dominantes tienden a aparecer más tarde, durante la edad adulta, y tienen una evolución más leve y con una progresión más lenta.

Se han realizado numerosos estudios para determinar la causa de la atrofia progresiva del epitelio pigmentario de la retina. El principal defecto subyacente a muchos tipos de retinosis pigmentaria es una mutación puntual del gen de la rodopsina. La rodopsina es una proteína fundamental para los segmentos externos de los bastones. Con el tiempo, la proteína anómala se acumula y provoca la muerte de los bastones y la atrofia secundaria del epitelio pigmentario de la retina. La retinosis pigmentaria consiste principalmente en la muerte de los bastones y afecta, en primer lugar, a la retina periférica, donde la concentración de bastones es muy elevada. Algunos tipos de retinosis pigmentaria afectan tanto a los conos como a los bastones, mientras que otras enfermedades retinianas hereditarias afectan de manera preferente a los conos.

Los síntomas asociados a la retinosis pigmentaria son una mala visión nocturna con una adaptación anormal a la oscuridad. Los bastones son los responsables de la visión nocturna (visión escotópica), por lo que la pérdida de estos fotorreceptores influye en la capacidad de adaptación a la oscuridad. Los pacientes también experimentan una pérdida del campo visual periférico, adquiriendo una visión en túnel. En etapas más avanzadas de la enfermedad, la visión en túnel puede ser tan profunda que limita considerablemente la actividad del paciente. La visión central se pierde en las fases tardías de la enfermedad.

La oftalmoscopia revela una hiperpigmentación periférica en espículas óseas (**fig. 8-9**). Esto consiste en regiones de pigmentación aglomerada con áreas adyacentes de hipopigmentación y atrofia del epitelio pigmentario de la retina. El nervio óptico adopta una palidez cérea y los vasos retinianos estarán

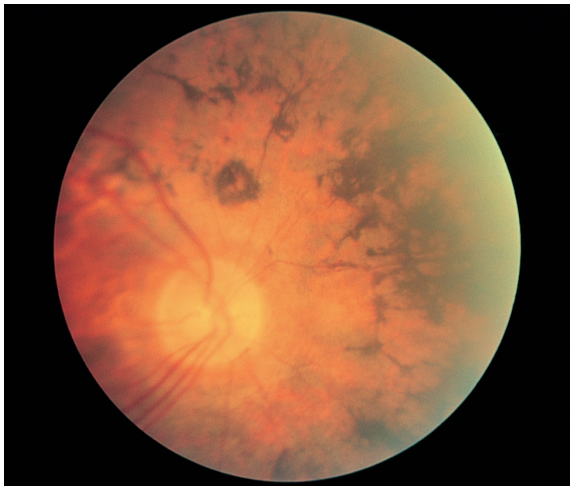


Figura 8-9

Síndrome de Usher. La fotografía del fondo de ojo muestra los hallazgos característicos de la retinosis pigmentaria, con hiperpigmentación en espículas óseas, vasos retinianos atenuados y palidez (atrofia) de la papila óptica.

notablemente atenuados. Los estudios electrofisiológicos tienen una gran importancia en esta enfermedad, ya que permiten documentar la disminución del electroretinograma y la escasa adaptación a la oscuridad.

Enfermedades sistémicas asociadas a retinosis pigmentaria

En el **cuadro 8-1** se resumen las enfermedades sistémicas que se asocian a la retinosis pigmentaria y que se detallan a continuación.

Síndrome de Usher

El *síndrome de Usher* es una forma autosómica recesiva de retinosis pigmentaria (v. **fig. 8-9**) que se asocia a sordera neurosensorial; es la enfermedad que con más frecuencia afecta tanto a la audición como a la visión. En algunos casos, la sordera guarda relación con una alteración de la función vestibular. La combinación de la

Cuadro 8-1. Enfermedades sistémicas asociadas a retinosis pigmentaria

Errores del metabolismo lipídico

- Aciduria 3-hidroxicarboxílica.
- Síndrome de Bassen-Kornzweig (abetalipoproteinemia).
- Enfermedad de Refsum.
- Lipofuscinosis neuronal ceroida:
 - Forma infantil.
 - Forma infantil tardía.
 - Forma juvenil.

Errores del metabolismo de los mucopolisacáridos

- Síndrome de Hurler (mucopolisacaridosis IH).
- Síndrome de Hunter (mucopolisacaridosis II).
- Síndrome de Scheie (mucopolisacaridosis IS).

Trastornos de los peroxisomas

- Enfermedad de Zellweger.
- Adrenoleucodistrofia neonatal.
- Enfermedad de Refsum infantil.
- Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X.

Enfermedades mitocondriales

- Síndrome de Kearns-Sayre.

Enfermedades degenerativas hereditarias

- Ataxia de Friedreich.
- Ataxia cerebelosa dominante.
- Paraplejía espástica familiar.
- Neurodegeneración asociada a la pantotenato-cinasa (anteriormente denominada enfermedad de Hallervorden-Spatz).
- Síndromes de Cockayne.
- Síndrome de Chédiak-Higashi.
- Síndrome de Usher.

Otras enfermedades hereditarias

- Síndromes renales-retinianos (síndromes de Senior-Loken y Mainzer-Saldino).
- Atrofia *girata* secundaria a deficiencia de la ornitina-aminotransferasa.
- Síndrome de Sjögren-Larsson.
- Síndrome de Laurence-Moon.
- Síndrome de Alström.
- Síndrome de Usher.

privación visual y auditiva conlleva unas tremendas implicaciones sociales y los pacientes suelen padecer problemas psicológicos graves.

Enfermedad de Refsum

La *enfermedad de Refsum*, también conocida como enfermedad de Refsum del adulto, es un defecto del metabolismo de los ácidos grasos transmitido de forma autosómica recesiva que provoca una acumulación de ácido fitánico por todo el cuerpo. Este defecto metabólico causa neuropatía periférica, ataxia cerebelosa, sordera y retinosis pigmentaria. Suele comenzar durante la infancia o la adolescencia, pero en algunos casos no se manifiesta hasta la tercera década de la vida. El diagnóstico se confirma por la presencia de unos niveles séricos elevados de ácido fitánico. La restricción del ácido fitánico en la dieta desde las primeras etapas de la vida puede ralentizar la progresión de la enfermedad. Este trastorno es distinto de la enfermedad de Refsum infantil, que consiste en un trastorno de la biogénesis de los peroxisomas (que se explica más adelante en este mismo capítulo).

Síndrome de Bassen-Kornzweig (abetalipoproteinemia)

El *síndrome de Bassen-Kornzweig* es una rara enfermedad autosómica recesiva causada por la malabsorción intestinal de las grasas. Los pacientes presentan unas concentraciones séricas reducidas de colesterol, triglicéridos y de las vitaminas liposolubles A, E y K. El diagnóstico se confirma por la presencia de unos valores muy bajos de colesterol en el suero. Los pacientes manifiestan esteatorrea, acantocitosis (eritrocitos con aspecto espinoso debido a la presencia de múltiples proyecciones citoplásmicas), ataxia y retinosis pigmentaria de inicio infantil. Los suplementos alimentarios de vitamina E pueden resultar útiles.

Síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl

El *síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl* es un trastorno consistente en obesidad, retraso mental, hipogenitalismo y retinosis pigmentaria. Este síndrome se divide en dos formas: el *síndrome de Laurence-Moon*, que se asocia a ataxia espinocerebelosa, hipogonadismo y paraplejia espástica, y el *síndrome de Bardet-Biedl*, que incluye polidactilia. El síndrome de Bardet-Biedl se transmite de forma autosómica recesiva. Los signos de la enfermedad en estos pacientes son muy sutiles, por lo que el diagnóstico se puede pasar por alto. Puede ser necesario realizar una radiografía de las manos y pies para determinar la presencia de polidactilia o braquidactilia. Recientemente se ha localizado el genotipo del síndrome de Bardet-Biedl en el cromosoma 16.

Síndromes renales-retinianos

La retinosis pigmentaria se asocia a determinadas enfermedades renales, como en el *síndrome de Senior-Loken* y el *síndrome de Mainzer-Saldino*. Estas enfermedades suelen heredarse según un patrón autosómico recesivo e incluyen la degeneración del epitelio pigmentario de la retina. El síndrome de Senior-Loken consiste en una insuficiencia renal juvenil, que a menudo precisa trasplante, y retinosis pigmentaria progresiva.

Atrofia girata

La atrofia *girata* de la coroides y la retina es una enfermedad rara y lentamente progresiva que se hereda con una patrón autosómico recesivo y que tiene una incidencia inferior a 1 por cada 1.000.000 de personas excepto en Finlandia, donde sucede en 1 de cada 50.000³. Se caracteriza por una degeneración metabólica progresiva de la retina y la coroides a consecuencia de la deficiencia de una enzima de la matriz mitocondrial dependiente del fosfato de piridoxal, la ornitina-aminotransferasa. Esta enzimopatía congénita del metabolismo de la ornitina da lugar a una hiperornitinemia, que se manifiesta mediante pérdida visual progresiva y que a menudo puede derivar en ceguera si no se diagnostica y trata a tiempo. Inicialmente, los pacientes manifiestan una mala visión nocturna que progresa lentamente hacia la ceguera completa. El diagnóstico se establece por el aspecto típico de las lesiones retinianas y coroides, consistentes en amplias zonas de atrofia de la retina que acaban fusionándose para formar un borde festoneado característico entre el epitelio pigmentario de la retina sano y el alterado, cataratas precoces, miopía alta con un grado considerable de astigmatismo e hiperornitinemia/hiperornitinuria. Otros hallazgos sistémicos son la alteración de los registros electroencefalográficos, trastornos musculoesqueléticos y del sistema nervioso periférico, alteraciones hepáticas y cambios en el aspecto del cabello asociados a la enfermedad tiroidea. El tratamiento consiste en reducir los niveles de ornitina mediante suplementos de vitamina B₆ o dietas con restricción de arginina; estas últimas deben aplicarse bajo la supervisión de pediatras con experiencia en el tratamiento de las enfermedades metabólicas, ya que es muy difícil seguir una dieta con restricción de arginina. Si se diagnostica y trata a tiempo, la visión del paciente puede conservarse en un grado funcional que permite llevar una vida normal.

Trastornos neurodegenerativos asociados a pérdida visual

Los *trastornos neurodegenerativos* pueden producir pérdida visual mediante degeneración retiniana, neuropatía óptica o ceguera cortical. En las **tablas 8-1 y 8-2** se resumen los trastornos neurodegenerativos que se asocian a pérdida visual.

Lipofuscinosis neuronal ceroidea

Enfermedad de Batten

La *lipofuscinosis neuronal ceroidea* (LNC) se refiere a un grupo de trastornos por acumulación de pigmentos lipídicos (lipofuscina) en los lisosomas, con la consiguiente degeneración neuronal secundaria. Los pacientes no nacen ciegos, pero empiezan a perder hitos del desarrollo visual entre los 6 meses y los 3 años. Estos trastornos generalizados son autosómicos recesivos y cursan con retraso psicomotor progresivo, convulsiones y coreoatetosis. Con el tiempo aparece una degeneración retiniana que provoca ceguera

Tabla 8-1. Enfermedades neurodegenerativas con inicio al final de la lactancia o al comienzo de la infancia				
Orgánulo defectuoso	Enfermedad	Principales manifestaciones oculares	Principales manifestaciones sistémicas	Defecto bioquímico/mutación genética
Esfingolipidosis lisosomales	Leucodistrofia metacromática	Atrofia óptica, nistagmo	Debilidad, ataxia, demencia	Arlsulfatasa A
	Enfermedad de Gaucher de tipo 3	Parálisis de los abductores, apraxia oculomotora	Disfagia, espasticidad, demencia, mioclonía, organomegalia, lesiones óseas	Glucocerebrosidasa
	Enfermedad de Niemann-Pick de tipo A	Maculopatía pigmentaria (mancha rojo cereza)	Organomegalia, discapacidad intelectual	Esfingomielinasa
	Enfermedad de Niemann-Pick de tipo C	Parálisis de la mirada vertical	Organomegalia, retraso psicomotor	Mutación del gen NPC1 o NPC2
	Aspartilglucosaminuria	Cataratas cristalinas	Rasgos faciales toscos, discapacidad intelectual, diarrea, infecciones de repetición	Aspartilglucosaminidasa
Oligosacaridosis lisosomales	Fucosidosis	Tortuosidad de los vasos conjuntivales	Rasgos faciales toscos, deterioro psicomotor, disostosis múltiple, angioqueratoma	α -L-Fucosidasa
	α -Manosidosis	Cataratas con patrón radiado, opacidades corneales	Rasgos faciales toscos, deterioro psicomotor, disostosis múltiple, sordera, infecciones de repetición	α -Manosidasa/gen MAN2B1
	Distrofia neuroaxonal de Schindler	Atrofia óptica, nistagmo	Debilidad, neuropatía periférica, retraso psicomotor	Mutación del gen de la α -N-acetilgalactosaminidasa (NAGA)

Mucopolisacaridosis lisosomales	Mucopolisidosis III (polidistrofia pseudo-Hurler)	Opacidad corneal, retinopatía pigmentaria, astigmatismo hipermetrópico	Disostosis múltiple, discapacidad intelectual, rasgos faciales toscos (leves)	UPD-N-acetilglucosamina: enzima lisosomal N-acetilglucosaminil-1-fosfotransferasa
Mucopolisacaridosis lisosomales	MPS IH (síndrome de Hurler)	Opacidad corneal, retinopatía pigmentaria	Disostosis múltiple, organomegalia, rasgos faciales toscos, discapacidad intelectual	α -L-Iduronidasa
	MPS II (síndrome de Hunter)	Retinopatía pigmentaria, opacidad corneal (rara)	Disostosis múltiple, organomegalia, rasgos faciales toscos, retraso psicomotor	Iduronato-sulfatasa
	MPS III (síndrome de Sanfilippo)	Retinopatía pigmentaria	Discapacidad intelectual profunda, disostosis múltiple leve, sordera	Heparán-N-sulfatasa (MPS IIIA)
Ceroidosis lisosomal	LNC infantil tardía (enfermedad de Jansky-Bielschowsky)	Retinopatía pigmentaria, atrofia óptica	Convulsiones, ataxia, espasticidad, pérdida del habla	Tripeptidil-peptidasa 1
Mitocondrias	Síndrome MELAS	Hemianopsia, pérdida visual cortical	Convulsiones, acidosis láctica, hemiparesia	ARNt mitocondrial
Peroxisomas	Adrenoleucodistrofia	Ceguera cortical, atrofia óptica	Tetraplejía, disartria, deterioro cognitivo, enfermedad de Addison	Lignoceroil-CoA-ligasa

(Continúa)

Tabla 8-1. Enfermedades neurodegenerativas con inicio al final de la lactancia o al comienzo de la infancia (cont.)				
Orgánulo defectuoso	Enfermedad	Principales manifestaciones oculares	Principales manifestaciones sistémicas	Defecto bioquímico/mutación genética
Otros	Síndrome de Riley-Day (disautonomía familiar)	Ojo seco, hipoestesia corneal, queratopatía en banda, atrofia óptica	Vómitos, retraso motor, control deficiente de la temperatura, hipotensión postural, inestabilidad emocional	Mutaciones del gen <i>IKBKAP</i>
	Síndrome de Chédiak-Higashi	Transiluminación del iris, hipoplasia foveal, nistagmo	Albinismo oculocutáneo, infecciones de repetición, ataxia, polineuropatía	Mutaciones del gen <i>CHS1</i>
	Distrofia neuroaxonal	Atrofia óptica, ceguera cortical, nistagmo, esotropía	Debilidad, neuropatía periférica, espasticidad	Mutaciones del gen <i>PLA2G6</i>
	Ataxia-telangiectasia (síndrome de Louis-Bar)	Telangiectasias conjuntivales, movimientos oculares en sacudidas con disimetría, nistagmo, atrofia óptica	Ataxia, polineuropatía, deterioro inmunológico	Mutaciones del gen <i>ATM</i>

Abreviaturas: CoA, acil-coenzima A; LNC, lipofuscinosis neuronal ceroidesa; MELAS, miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios semejantes a accidentes cerebrovasculares; MPS, mucopolisacaridosis.

Tabla 8-2. Enfermedades neurodegenerativas con inicio al final de la infancia o en la adolescencia

Orgánulo/estructura defectuosa	Enfermedad	Principales manifestaciones oculares	Principales manifestaciones sistémicas	Defecto bioquímico/mutación genética
Esfingolipidosis lisosomal	Leucodistrofia metacromática (de inicio tardío)	Atrofia óptica	Cambios de personalidad, ataxia, incontinencia, litiasis biliar	Arisulfatasa A
Oligosacariidosis lisosomal	Sialidosis (de tipo I)	Manchas rojo cereza, nictalopía, cataratas	Mioclonía, ataxia	Neuraminidasa (oligosacárido-sialidasa)
Ceroidosis lisosomal	LNC juvenil (Spielmeier-Batten-Vogt)	Maculopatía pigmentaria	Problemas de conducta, deterioro cognitivo, convulsiones, espasticidad	Mutaciones del gen CLN3
Peroxisoma (presuntamente)	Enfermedad de Refsum	Retinopatía pigmentaria, nictalopía, cataratas	Ataxia, hipoacusia, arritmias cardíacas	α -Hidroxilasa del ácido fitánico
Mitocondrias	Síndrome MERRF (síndrome de Fukuhara)	Atrofia óptica	Mioclonía, ataxia, debilidad	Mutación del ARN ^t _{Lys} mitocondrial
	Oftalmoplejía externa progresiva crónica/síndrome de Kearns-Sayre	Ptosis, oftalmoplejía, retinopatía pigmentaria, nistagmo	Debilidad, bloqueo cardíaco, hipoacusia, problemas endocrinológicos	Mutaciones del ADN mitocondrial
Ganglios basales	PKAN (anteriormente denominada enfermedad de Hallervorden-Spatz)	Parálisis de la mirada vertical, búsqueda en sacudidas, apraxia de los párpados, retinopatía pigmentaria	Rigidez, coreoatetosis, disartria, disfagia, demencia	Mutaciones del gen PANK2

(Continúa)

Tabla 8-2. Enfermedades neurodegenerativas con inicio al final de la infancia o en la adolescencia (cont.)				
Orgánulo/estructura defectuoso	Enfermedad	Principales manifestaciones oculares	Principales manifestaciones sistémicas	Defecto bioquímico/mutación genética
Ninguno	PEES	Coriorretinitis macular, atrofia óptica, papiledema	Deterioro cognitivo, mioclonía, epilepsia, rigidez	Respuesta inmunitaria al virus del sarampión
Otros	Enfermedad de Wilson	Anillo de Kayser-Fleischer, cataratas en girasol, búsqueda en sacudidas	Insuficiencia hepática, coreoatetosis, litiasis renal, miocardiopatía	Mutación del gen <i>ATP7B</i>
	Distrofia miotónica	Ptosis, blefaroespasmos, cataratas, retinopatía pigmentaria	Miotonía, atrofia muscular	Gen <i>DMPK</i> (tipo 1), gen <i>ZNF9</i> (tipo 2)
	Ataxia de Friedreich	Atrofia óptica, nistagmo	Ataxia, disartria, pie cavo, cifoescoliosis, pérdida de la propiocepción, hiporreflexia articular, hipoacusia	Gen <i>FXN</i> , repetición del triplete GAA que causa una disminución de la expresión de la proteína mitocondrial frataxina

Abreviaturas: LNC, lipofuscinosis neuronal ceroida; MERRF, epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas; PEES, panencefalitis esclerosante subaguda; PKAN, neurodegeneración asociada a la pantotenato-quinasa.

y el electroretinograma aparece atenuado o abolido. Mediante microscopia electrónica se pueden observar inclusiones intracelulares en las neuronas, pericitos, macrófagos, células de músculo liso, lipocitos y células endoteliales de los capilares. El diagnóstico se establece con la biopsia de la piel y del recto. La biopsia conjuntival también puede contribuir a establecer el diagnóstico.

Enfermedad de Haltia-Santavuori

La *enfermedad de Haltia-Santavuori* es una forma infantil de LNC que se caracteriza por un desarrollo normal hasta los 6 meses, cuando se produce una regresión progresiva con pérdida de los hitos psicomotores, aparición de convulsiones, degeneración pigmentaria de la retina y atrofia óptica. Los pacientes suelen estar legalmente ciegos al cumplir 2-3 años y fallecen en torno a los 6-7 años.

Enfermedad de Jansky-Bielchowsky

La *enfermedad de Jansky-Bielchowsky* es una LNC que se manifiesta más tarde, entre los 2 y los 4 años, y que suele iniciarse con convulsiones. Con la progresión de la enfermedad se produce pérdida visual (atrofia óptica y degeneración del epitelio pigmentario), ataxia, pérdida de los hitos del desarrollo y, en último término, rigidez de descerebración y muerte.

Enfermedad de Spielmeyer-Batten-Vogt

La *enfermedad de Spielmeyer-Batten-Vogt* es una LNC algo distinta, ya que debuta más tarde y la pérdida visual que provoca (por degeneración retiniana) a menudo aparece antes de que se produzca el deterioro neurológico. Los primeros signos de pérdida visual comienzan entre los 3 y los 7 años, y la muerte por deterioro neurológico progresivo se produce en torno a los 20 años.

Trastornos de los peroxisomas

Los *peroxisomas* son unos pequeños orgánulos asociados a la membrana que contienen enzimas responsables del catabolismo de los ácidos grasos de cadena larga. Existen tres trastornos de los peroxisomas que causan ceguera en el recién nacido: el *síndrome de Zellweger*, la *adrenoleucodistrofia neonatal* y la *enfermedad de Refsum infantil*. Todas ellas siguen un patrón de herencia autosómico recesivo y se asocian a una retinopatía pigmentaria progresiva, atrofia óptica y deterioro neurológico secundario a una degeneración masiva y progresiva de la sustancia blanca. Con el tiempo se producen tetraplejía, disfagia y, por último, la muerte. La *adrenoleucodistrofia* y el *síndrome de Zellweger* comienzan al inicio de la lactancia, mientras que la *enfermedad de Refsum infantil* aparece algo más tarde. La *adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X* es un trastorno de los peroxisomas que aparece durante la infancia.

Síndrome de Zellweger

El *síndrome de Zellweger* produce el deterioro visual más rápido de todos los trastornos de los peroxisomas. Los pacientes nacen con rasgos dismórficos,

como una frente prominente, hipertelorismo, epicanto, hipoplasia del arco superciliar y paladar ojival. Los recién nacidos presentan hipotonía, convulsiones, retraso psicomotor profundo, sordera y contractura espástica de las extremidades. Entre los signos oculares se incluyen la retinopatía pigmentaria y la atrofia óptica, que producen pérdida visual. También son habituales las cataratas, las opacidades corneales y el glaucoma. La afectación visceral consiste en poliquistosis renal, comunicación interventricular y disgenesia biliar intrahepática. Actualmente no existe ningún tratamiento y, por lo general, los pacientes fallecen en el primer año de vida.

Adrenoleucodistrofia neonatal

La *adrenoleucodistrofia neonatal* se asocia a pérdida visual precoz secundaria a la degeneración del epitelio pigmentario de la retina. Los pacientes nacen con un grado importante de hipotonía y presentan convulsiones incontrolables durante la lactancia. La insuficiencia suprarrenal aparece en fases tardías de la enfermedad y provoca hiperpigmentación cutánea. La muerte suele producirse en torno a los 3 años.

Enfermedad de Refsum infantil

La *enfermedad de Refsum infantil* es un trastorno genético infrecuente autosómico recesivo de la biogénesis de los peroxisomas que produce una deficiencia del catabolismo del ácido fitánico. Se trata de una leucodistrofia parecida clínicamente al síndrome de Zellweger. La enfermedad de Refsum infantil presenta unos defectos genéticos distintos a los observados en la enfermedad de Refsum del adulto (v. en este mismo capítulo). La enfermedad de Refsum infantil se debe a un catabolismo deficiente de los ácidos grasos de cadena muy larga y de cadena ramificada, como el ácido fitánico, así como en una deficiencia de la biosíntesis de los plasmalógenos. Se manifiesta con signos como hipotonía, retinosis pigmentaria, retraso del desarrollo, hipoacusia neurosensorial y disfunción hepática.

Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X

La *adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X* es un trastorno de los peroxisomas que aparece en niños con edades comprendidas entre los 4 y los 8 años. Como en cualquier otra leucodistrofia, se produce una degeneración masiva y progresiva de la sustancia blanca. Se asocia a insuficiencia suprarrenal, bronceado de la piel, cambios de personalidad y deterioro intelectual. El deterioro neurológico es progresivo y produce disfagia, tetraplejía y la muerte alrededor de los 8-12 años. La pérdida visual inicial se debe a la afectación cortical, aunque en estadios posteriores se produce atrofia óptica.

Enfermedades mitocondriales

El ADN mitocondrial se transmite a través de las mitocondrias de los ovarios, por lo que procede exclusivamente de la madre. Los espermatozoides apenas contienen mitocondrias, por lo que no transmiten el ADN mitocondrial.

En la tabla 8-2 se resumen las enfermedades mitocondriales que cursan con afectación ocular.

Oftalmoplejia externa progresiva crónica

La *oftalmoplejia externa progresiva crónica (OEPC)* se manifiesta mediante una limitación progresiva de los movimientos oculares, ptosis, degeneración pigmentaria de la retina y bloqueo cardíaco. Puede aparecer durante la infancia, aunque es más frecuente durante la segunda o la tercera décadas de la vida. A menudo, los pacientes debutan con ptosis y diplopia. La degeneración retiniana consiste en alteraciones pigmentarias con un aspecto «en sal y pimienta». Alrededor del 40% de los pacientes experimentan una disminución de la agudeza visual o ceguera nocturna. Las alteraciones cardíacas consisten en defectos de conducción y bloqueos cardíacos. El músculo esquelético y cardíaco presenta fibras rojas rasgadas, y es habitual que los pacientes precisen la implantación de un marcapasos. Otros signos sistémicos son la disminución de la respuesta respiratoria del tronco encefálico a la hipoxia con posible muerte súbita, ataxia cerebelosa, sordera, disfunción vestibular, pérdida de la capacidad intelectual y numerosas alteraciones endocrinológicas, como diabetes mellitus, déficit de hormona del crecimiento, disfunción suprarrenal e hipoparatiroidismo. La disfunción endocrinológica puede estar desencadenada por los corticoides y por la hipersensibilidad a los anestésicos, que pueden precipitar un desenlace mortal.

La mayoría de los casos de OEPC son esporádicos, aunque también hay casos familiares, que siempre se transmiten a través del ADN mitocondrial de la madre.

Existen muchos tipos de OEPC; el síndrome más conocido (síndrome de Kearns-Sayre) se considera un subgrupo de OEPC. A pesar de su fenotipo único, el síndrome de Kearns-Sayre puede ser una de las manifestaciones de un grupo más amplio de alteraciones causadas por deleciones del ADN mitocondrial. Estas deleciones provocan unas anomalías bioquímicas similares que dan lugar a síndromes clínicamente distintos. Para que se cumplan los criterios diagnósticos, debe haber dos manifestaciones obligatorias (OEPC de inicio temprano [antes de los 20 años] y degeneración pigmentaria de la retina) y una de las manifestaciones siguientes: bloqueo cardíaco, más de 100 mg/ml de proteínas en líquido cefalorraquídeo o síndrome cerebeloso.

Síndrome MELAS

El *síndrome MELAS* (miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y accidentes cerebrovasculares [*strokes*]) se caracteriza por la presencia de convulsiones, vómitos y acidosis láctica durante los primeros años de vida. Los pacientes con síndrome MELAS pueden perder agudeza visual a consecuencia de una ceguera cortical, aunque no experimentan degeneración retiniana progresiva. Este trastorno es secundario a una disfunción respiratoria de las neuronas corticales provocada por la alteración mitocondrial. Los pacientes presentan problemas para autorregular el flujo sanguíneo en las arteriolas de la piamadre. Aunque pueden producirse algunos episodios similares a accidentes

cerebrovasculares, por lo general los pacientes se recuperan. Pueden aparecer hemianopsia, pérdida visual cortical y hemiparesia intermitente. A diferencia de otras enfermedades mitocondriales, la debilidad muscular no es una manifestación destacada del síndrome MELAS, aunque los pacientes presentan fibras rojas rasgadas en el músculo esquelético y cardíaco.

Síndrome MERRF (síndrome de Fukuhara)

El *síndrome MERRF* (epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas) es un trastorno que cursa con convulsiones generalizadas y que aparece en la segunda década de la vida, junto con mioclonías. La pérdida visual grave puede deberse a atrofia óptica, aunque la degeneración retiniana no es una característica destacada. Con el tiempo, los pacientes experimentan ataxia y debilidad muscular

Bibliografía

1. Jurkute N, Yu-Wai-Man P. Leber hereditary optic neuropathy: bridging the translational gap. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(5):403-409.
2. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF. American Academy of Ophthalmology. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology*. 2016;123(6):1386-1394.
3. Arshinoff SA, Arshinoff BI, Strube YJ. Gyrate atrophy. In: Tasman W, Jaeger EA, eds. *Duane's Clinical Ophthalmology*. 2011 ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011: 1-25.