



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

## MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS EN PACIENTES CON ENFERMEDADES LISOSOMALES. REPORTE CON BASE EN LA EXPERIENCIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:

Dra. María del Rocío Arce González.

PARA OBTENER DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA

PROFESORA TITULAR DE CURSO: Dra. Victoria del Castillo Ruiz.

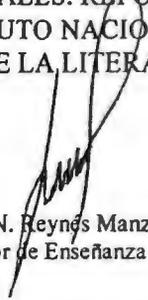
TUTORA DE TESIS: Dra. Esther Lieberman Hernández.

COTUTOR DE TESIS: Dr. Juan Carlos Ordáz Favila.

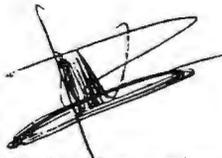


MÉXICO, D.F.

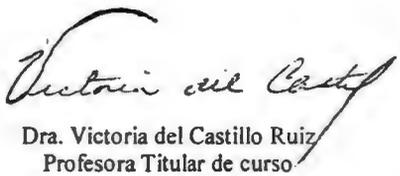
MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS EN PACIENTES CON  
ENFERMEDADES LISOSOMALES. REPORTE CON BASE EN LA  
EXPERIENCIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA Y  
REVISIÓN DE LA LITERATURA.



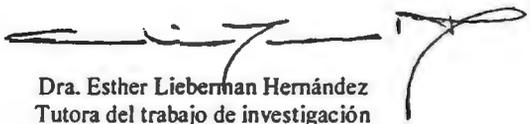
Dr. José N. Reynés Manzur  
Director de Enseñanza



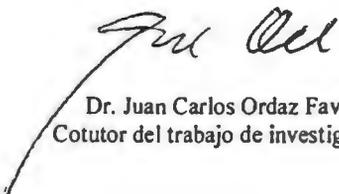
Dra. Mirella Vázquez Rivera  
Jefe del Departamento de Enseñanza



Dra. Victoria del Castillo Ruiz  
Profesora Titular de curso



Dra. Esther Lieberman Hernández  
Tutora del trabajo de investigación



Dr. Juan Carlos Ordaz Favila  
Cotutor del trabajo de investigación

## INDICE

|   |       |
|---|-------|
| -Abreviaturas.....                                | 3     |
| -Resumen.....                                     | 4-5   |
| -Antecedentes.....                                | 6-25  |
| -Justificación.....                               | 26    |
| -Objetivo general.....                            | 26    |
| -Objetivos específicos.....                       | 26    |
| -Objetivos secundarios.....                       | 26    |
| -Tipo de estudio.....                             | 26    |
| -Población objetivo y criterios de inclusión..... | 26    |
| -Criterios de exclusión.....                      | 26    |
| -Tamaño de la muestra.....                        | 27    |
| -Material y métodos.....                          | 27    |
| <br>  |       |
| -Resultados.....                                  | 28-51 |
| -Fotos clínicas.....                              | 52-55 |
| <br>  |       |
| -Discusión.....                                   | 56    |
| -Conclusiones.....                                | 57    |
| <br>  |       |
| -Bibliografía.....                                | 58-60 |
| <br>  |       |
| -Hoja de captación de datos.....                  | 61-65 |

## AGRADECIMIENTOS

A mis padres agradezco su ayuda en todo el trayecto de mi residencia y su apoyo ante mi toma de decisiones.

A mis tíos y abuelita por su apoyo incondicional, especialmente durante mis estudios universitarios para llegar a cumplir mi sueño.

A mis maestros Dra. Victoria del Castillo, Dra. Ariadna González del Ángel y Dra. María del Carmen Esmer a quienes debo mi formación como Genetista, a la Dra. Esther Lieberman agradezco además su apoyo continuo y comprensión, especialmente en la realización de este trabajo. Al Dr. Juan Carlos Ordaz por su ayuda en la realización de esta tesis.

A mis compañeros de residencia que compartieron estos años importantes de mi vida y de los cuales también aprendí, especialmente a Laura Flores, Georgina Arteaga y Camilo Villarroel.

Al Dr. Sergio Graham por mostrarme el camino para disfrutar la convivencia con los niños y por ser ejemplo en mi práctica médica.

A los doctores Juan Ortega, Benjamín Dultzin, Manuel Barrientos, Francisco García, Vladimir Vázquez, Sergio Masse y Enrique Escobar por haberme apoyado durante mi formación como médico, Genetista y en mi vida personal.

**A todos aquellos que de una u otra forma participaron en mi formación como Genetista y como ser humano.**

## ABREVIATURAS

**AV:** Agudeza visual  
**AO:** Ambos ojos  
**CID:** Coagulación intravascular diseminada  
**ERG:** Electroretinograma  
**FCE:** Fijación central estable  
**GM:** Gangliosidosis  
**ML:** Mucopolipidosis  
**MPS:** Mucopolisacaridosis  
**MO:** Médula ósea  
**OD:** Ojo derecho  
**OI:** Ojo izquierdo  
**PEVTC:** Potenciales evocados visuales de tallo cerebral  
**RMN:** Resonancia magnética nuclear  
**SP:** Sangre periférica  
**TAC:** Tomografía axial computada  
**TIO:** Tensión intraocular

## **RESUMEN**

Los lisosomas son organelos celulares citoplasmáticos cuya función esencial es la degradación de las macromoléculas relacionadas con el recambio metabólico normal y la remodelación de los tejidos. También son importantes en la captación de moléculas como la vitamina B12, lipoproteínas, hormonas proteicas y factores de crecimiento.

Las enfermedades lisosomales son aquellas en las que existe un déficit de cualquier proteína esencial para la función normal de los lisosomas y dentro de las mismas se incluyen las Esfingolipidosis, Mucopolisacaridosis, Mucopolipidosis, Oligosacaridosis, Glucogenosis tipo 2, trastornos del transporte lisosómico y otras entidades no clasificadas. Todos estos trastornos son progresivos, muchos evolucionan a la muerte en la infancia o adolescencia y se presentan con una baja frecuencia poblacional.

Los órganos afectados estarán en relación con la deficiencia enzimática y el lugar habitual de degradación del sustrato; en general presentando afección neurológica, visceral, ósea, hematológica y oftalmológica; con una amplia variación en la expresión fenotípica. En la mayoría de estas enfermedades se presentan manifestaciones oftalmológicas, principalmente, opacidad corneal, cataratas, degeneración de la retina, manchas rojo cereza y movimientos oculares anormales.

### **Objetivo.**

Describir las manifestaciones oftalmológicas observadas en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría con enfermedades lisosomales y compararlas con las descritas en la literatura.

### **Material y Métodos**

El estudio se llevará a cabo en el Departamento de Investigación en Genética Humana del Instituto Nacional de Pediatría con un diseño descriptivo, transversal.

Se incluirán a todos los pacientes con diagnóstico establecido de enfermedad lisosomal captados a través de la base de datos del archivo clínico y de los servicios de Genética Humana, Dermatología, Hematología, Genética de la Nutrición y Laboratorio de Bioquímica.

Se reportarán y analizarán las manifestaciones oftalmológicas observadas en los pacientes.

### **Resultados**

Se analizaron 289 expedientes, 86 cumplieron los criterios de inclusión. Los 164 expedientes excluidos tenían un diagnóstico diferente al de enfermedad lisosomal, no tenían confirmación diagnóstica de ésta, no habían sido valorados por oftalmología o no fue posible revisar el expediente. El 77% de los pacientes tenían alguna alteración a nivel oftalmológico.

### **Discusión**

El espectro de las manifestaciones oftalmológicas en las enfermedades lisosomales es muy amplio. En el abordaje de los pacientes con estas enfermedades las alteraciones oculares siempre deben buscarse intencionadamente a fin de apoyar un diagnóstico definitivo y en algunos casos establecer tratamiento ocular oportuno. Al ser padecimientos progresivos, se debe de mantener en seguimiento periódico oftalmológico a estos pacientes con el fin de proporcionarles la mejor calidad visual posible.

### **Conclusiones**

Las manifestaciones observadas en estos pacientes concuerdan en general con las reportadas en la literatura, aunque se debe tomar en cuenta que algunas de ellas pudieran estar asociadas también a afección neurológica agregada. Cabe destacar la presencia de manifestaciones previamente no reportadas en la literatura: megalocórnea en un paciente con Síndrome de Morquio, opacidad corneal en un paciente con Enfermedad de Gaucher tipo 1, degeneración de la retina y presencia de lesiones sobreelevadas blanquecinas en dos pacientes con Gaucher tipo 2 respectivamente; estas últimas si descritas en la Enfermedad de Gaucher tipo 3.

# ANTECEDENTES

## Patofisiología

Los lisosomas son organelos celulares citoplasmáticos cuya función esencial es la degradación de las macromoléculas relacionadas con el recambio metabólico normal y la remodelación de los tejidos. También son importantes en la captación de moléculas como la vitamina B12, lipoproteínas, hormonas proteicas y factores de crecimiento.

Los lisosomas contienen enzimas hidrolíticas sintetizadas en el retículo endoplásmico que son transportadas al aparato de Golgi, donde sufren modificaciones postraduccionales; como la unión de residuos de manosa fosforilada para ser reconocidos por receptores específicos de la superficie interna del aparato de Golgi. Posteriormente vesículas de transporte que contienen las enzimas unidas a sus receptores se separan del aparato de Golgi y se fusionan con los lisosomas. Las alteraciones genéticas que impiden que este mecanismo se lleve a cabo adecuadamente son las responsables de la aparición de las enfermedades lisosomales.

La investigación a nivel molecular ha permitido identificar defectos específicos causales de este tipo de entidades nosológicas. Dentro de los defectos identificados se encuentran la deficiencia parcial o total de una o varias enzimas, síntesis de proteínas catalíticas inactivas que dan lugar a reacciones inmunitarias cruzadas con la enzima normal, defectos en el procesamiento postraduccionales, ausencia de un activador enzimático o de una proteína protectora, déficit de proteínas activadoras del sustrato que facilitan su hidrólisis o ausencia de proteínas de transporte. Por lo tanto se debe considerar que las enfermedades lisosomales son aquellas en las que existe un déficit de cualquier proteína esencial para la función normal de los lisosomas.<sup>1</sup>

La presencia de fenotipos similares ante diferentes defectos a nivel molecular que por años fueron desconocidos y que actualmente continúan siendo analizados ha retrasado el establecimiento de una clasificación universal en la que se agrupen todas las enfermedades lisosomales; para fines de esta tesis se utilizó la nomenclatura utilizada por Hoffman G, Nyhan W, Zschocke J, Kahler S y Mayatepek E, ésta fue modificada tomando en cuenta otras entidades no mencionadas en el rubro de trastornos lisosómicos no clasificados que al igual que el síndrome de Chediak-Higashi originalmente incluido cursan con pelos plateados<sup>2,3</sup>.

- **Mucopolisacaridosis:** Tipos I, II, III, IV, VI, VII y IX.
- **Mucolipidosis:** Tipos II, III y IV.
- **Esfingolipidosis:** Dentro de éstas se incluyen las Gangliosidosis, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann-Pick tipos A y B y leucodistrofia metacromática.
- **Trastornos por almacenamiento de lípidos:** A esta categoría corresponde la enfermedad de Niemann-Pick C, enfermedad de Wolman y las Lipofuscinosis.
- **Oligosacaridosis:** Dentro de estas se encuentra la Mucolipidosis I o Sialidosis, Fucosidosis, Manosidosis y Enfermedad de Schindler.
- **Enfermedad por depósito de glucógeno:** Glucogenosis tipo II.
- **Trastornos del transporte lisosómico:** Cistinosis y la enfermedad de Salla por almacenamiento de ácido siálico.
- Otros trastornos lisosómicos no clasificados son: El síndrome de Hermansky-Pudlak en el que hay acúmulo de lipofuscina ceroides por un defecto en la génesis de los lisosomas y organelos relacionados, el síndrome de Chédiak-Higashi cuyo defecto es en el regulador del tráfico lisosomal y el síndrome de Griscelli.<sup>3</sup>

Los órganos afectados estarán en relación con la deficiencia proteica y el lugar habitual de degradación de las moléculas relacionadas a su función; en general presentando afección neurológica, visceral, ósea,

hematológica, cutánea, auditiva y oftalmológica; con una amplia variación en la expresión fenotípica. La mayoría de estas enfermedades presentan manifestaciones oftalmológicas, principalmente, opacidad corneal, cataratas, degeneración de la retina, manchas rojo-cereza y movimientos oculares anormales. Todos estos trastornos son progresivos, muchos evolucionan a la muerte en la infancia o adolescencia y se presentan con una baja frecuencia.

### **Formas de herencia**

En su gran mayoría las enfermedades lisosomales tienen una forma de herencia autosómica recesiva, excepto el síndrome de Hunter y la enfermedad de Fabry cuya herencia es recesiva ligada a X.

### **Diagnóstico**

El diagnóstico se basa inicialmente en las características clínicas sugestivas de las enfermedades lisosomales, algunos datos clínicos son casi específicos de trastornos determinados, sin embargo la expresividad variable debe ser considerada.

La búsqueda de inclusiones citoplasmáticas en frotis de sangre periférica, médula ósea o en biopsias de órganos afectados es de gran utilidad; la microscopía electrónica permite examinar la ultraestructura del material y su localización dentro de las células, la histoquímica y el análisis bioquímico para identificación de compuestos excretados de forma patológica coadyuvan a la identificación del material de depósito. El análisis enzimático y la identificación de las mutaciones causales representan la forma más específica de diagnóstico, sin embargo no siempre es factible en nuestro medio la confirmación diagnóstica hasta este nivel.<sup>2,4</sup>

## **MUCOPOLISACÁRIDOSIS**

Las mucopolisacaridosis (MPS) son un grupo heterogéneo de enfermedades causadas por la deficiencia de enzimas lisosomales específicas involucradas en el catabolismo de glicosaminoglicanos, polímeros de carbohidratos complejos; su frecuencia global se estima en 1 en 15,000.

Tienen un patrón de herencia autosómico recesivo con excepción de la Mucopolisacaridosis II cuya herencia es recesiva ligada a X y en el caso de la Mucopolisacaridosis I (Hurler, Hurler-Scheie y Scheie) existe heterogeneidad alélica. Presentan involucro multisistémico con manifestaciones secundarias al depósito de los compuestos no degradados principalmente en el tejido conectivo del cartilago, hueso, vasos sanguíneos, válvulas cardíacas, piel, tendones, córnea, hígado y cerebro.

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos, radiográficos y del laboratorio.

### **Diagnóstico radiológico:**

Búsqueda de disostosis múltiple, caracterizada por ensanchamiento diafisario, y de la cortical, con la progresión se observa adelgazamiento de la cortical, osteopenia, fracturas secundarias y falta de remodelamiento normal.

### **Diagnóstico de laboratorio:**

Mediante el *CTAB* (*cloruro de cetilpiridinio*) y *azul de toluidina* se pueden detectar los mucopolisacáridos totales en orina pero no distingue subgrupos.

*Electroforesis uni o bidireccional* permite identificar cualitativamente el tipo de glicosaminoglicanos y por medio de la prueba 1,9-dimetil-metilenblue (DMB) para calcular la concentración de glicosaminoglicanos.

*Detección de los gránulos de Adler-Reilly* que contienen glucosaminoglicanos, estos gránulos metacromáticos se detectan en leucocitos, sangre y células de médula ósea, mediante tinción con Giemsa o azul de toluidina. El análisis enzimático y molecular permite realizar un diagnóstico más específico.

## CARACTERÍSTICAS Y MANIFESTACIONES GENERALES

|   |   |
|---|---|
| <p><b>MPS III: Hurler</b> Locus: 4p16.3<br/> <b>Deficiencia Enzimática:</b> <math>\alpha</math>-L-Iduronidasa<br/> <b>Glicosaminoglicano involucrado:</b> Dermatan sulfato, heparán sulfato</p>   | <p>Facies tosca, macroglosia, hernias umbilical e inguinales, disostosis múltiple, hepatoesplenomegalia, infecciones de vías aéreas recurrentes, hipoacusia mixta, cardiomiopatía, enfermedad coronaria difusa, retraso mental, hidrocefalia comunicante asociada a hipertensión intracraneana y muerte en la infancia. <sup>4,5,6,7,8,9</sup></p>  |
| <p><b>MPS IS: Scheie</b> Locus: 4p16.3<br/> <b>Deficiencia Enzimática:</b> <math>\alpha</math>-L-Iduronidasa<br/> <b>Glicosaminoglicano involucrado:</b> Dermatan sulfato, heparán sulfato</p>  | <p>Rigidez articular, enfermedad valvular aórtica, facies tosca, obstrucción de vías aéreas superiores, paquimeningitis cervical, inteligencia y talla normales. <sup>5,6,8</sup></p>   |
| <p><b>MPS IH/IS: S: Hurler-Scheie</b> Locus: 4p16.3<br/> <b>Deficiencia Enzimática:</b> <math>\alpha</math>-L-Iduronidasa<br/> <b>Glicosaminoglicano involucrado:</b> Dermatan sulfato, heparán sulfato</p>   | <p>Fenotipo intermedio entre IH e IS. Disostosis múltiple con poca o ninguna disfunción intelectual, rigidez articular, hipoacusia, valvulopatías, paquimeningitis, hidrocefalia comunicante y obstrucción de vías aéreas superiores. <sup>5,6,8</sup></p>  |
| <p><b>MPS II: Hunter</b> Locus: Xq28<br/> <b>Deficiencia Enzimática:</b> Iduronato sulfatasa<br/> <b>Glicosaminoglicano involucrado:</b> Dermatan sulfato, heparán sulfato</p>  | <p><b>A.</b> Facies tosca, disostosis múltiple, organomegalia, disfunción valvular, miocardiopatía, coronariopatía, diarrea crónica, retraso mental, hidrocefalia comunicante, muerte antes de los 15 años.<br/> <b>B.</b> Manifestaciones semejantes a la forma severa pero con progresión más lenta, hipoacusia, rigidez articular, inteligencia normal, talla baja, sobrevida hasta la etapa adulta o más. <sup>5,6,8,9,10</sup></p> |
| <p><b>MPS IIIA: Sanfilippo A</b> Locus: 17q25.3<br/> <b>Deficiencia Enzimática:</b> Heparán N-sulfatasa (sulfamidasa)<br/> <b>MPS IIIB: Sanfilippo B</b> Locus: 17q21<br/> <b>Deficiencia Enzimática:</b> <math>\alpha</math>-N-Acetilglucosaminidasa<br/> <b>MPS IIIC: Sanfilippo C</b> Locus: Desconocido<br/> <b>Deficiencia Enzimática:</b> Acetil-CoA: <math>\alpha</math>-glucosaminido acetiltransferasa<br/> <b>MPS IIID: Sanfilippo D</b> Locus: 12q14<br/> <b>Deficiencia Enzimática:</b> N-Acetilglucosamina 6-Sulfatasa<br/> <b>Glicosaminoglicano involucrado:</b> Heparán sulfato</p> | <p>Retraso psicomotor, demencia, hiperactividad con comportamiento agresivo, alteraciones del sueño, crisis convulsivas, hipoacusia de moderada a severa, puede haber facies tosca, hirsutismo, hepatomegalia leve, disostosis múltiple leve, diarrea recurrente, pubertad precoz. El tipo A suele tener el fenotipo más severo. <sup>5,6,8,9</sup></p>   |
| <p><b>MPS IVA: Morquio A</b> Locus: 16q24.3<br/> <b>Deficiencia Enzimática:</b> Galactosa 6-sulfatasa (N-acetilgalactosamina 6-sulfatasa)<br/> <b>Glicosaminoglicano involucrado:</b> Queratán sulfato, condroitín 6-sulfato<br/> <b>MPS IVB: Morquio B</b> Locus: 3p21.33<br/> <b>Deficiencia Enzimática:</b> <math>\beta</math>-Galactosidasa<br/> <b>Glicosaminoglicano involucrado:</b> Queratán sulfato</p>  | <p>Alteraciones esqueléticas distintivas, dientes pequeños con alteración del esmalte, facies tosca, hipoacusia, hepatomegalia, obstrucción de vías aéreas superiores, valvulopatía e hiperlaxitud en las manos. <sup>5,6,8,9</sup></p>   |
| <p><b>MPS VI: Maroteaux-Lamy</b> Locus: 5q13-q14<br/> <b>Deficiencia Enzimática:</b> N-Acetilglucosamina 4-sulfatasa (arilsulfatasa B)<br/> <b>Glicosaminoglicano involucrado:</b> Dermatan sulfato</p>   | <p>Disostosis múltiple, hernias umbilical e inguinales, detención del crecimiento hacia los 6 u 8 años, hepatomegalia, facies tosca, valvulopatía, mielopatía, inteligencia normal, sobrevida hasta la adolescencia en la forma severa, existen formas más leves. <sup>5,6,8,9</sup></p>  |
| <p><b>MPS VII: Sly</b> Locus: 7q21.11<br/> <b>Deficiencia Enzimática:</b> <math>\beta</math>-Glucuronidasa<br/> <b>Glicosaminoglicano involucrado:</b> Dermatan sulfato, heparán sulfato, condroitín 4-, 6-sulfatos</p>   | <p>Disostosis múltiple, hepatoesplenomegalia, retraso mental, hernias umbilical e inguinales. Amplio espectro de severidad, incluyendo formas fetal y neonatal. <sup>5,6,8,9</sup></p>  |
| <p><b>MPS IX</b> Locus: 3p21.2-p21.3<br/> <b>Deficiencia Enzimática:</b> Hialuronidasa<br/> <b>Glicosaminoglicano involucrado:</b> Ácido hialurónico</p>  | <p>Masas preauriculares suaves con episodios de dolor autolimitado en las mismas, masas intrarticulares, dismorfias craneofaciales y talla baja. <sup>6,8</sup></p>   |

## MANIFESTACIONES OFTALMOLOGICAS

|                           |   |
|---------------------------|---|
| <b>MPS<br/>IH</b>         | Opacidad corneal lentamente progresiva, se puede observar desde el nacimiento aunque generalmente se hace evidente hacia los 2 ó 3 años, inicialmente es difusa en forma de puntillito fino; fotofobia de aparición temprana, degeneración de la retina, atrofia óptica, excavamiento de la cabeza del nervio óptico, papiledema, y retinopatía pigmentaria. Algunos casos con megalocórnea y glaucoma de ángulo abierto, con involucro de la red trabecular. Las órbitas son poco profundas secundarias al cierre prematuro de las suturas craneales, por lo que puede observarse proptosis. Se encuentran depósitos de mucopolisacáridos en todos los tejidos oculares. Hay pérdida visual progresiva secundaria a las alteraciones oculares y neurológicas. Se encuentra disminución progresiva de la respuesta en el ERG con abolición de la misma hacia los 5 o 6 años. La córnea observada por microscopía de luz tiene apariencia de hiper celularidad debido a los depósitos masivos en los histiocitos y por medio de microscopía electrónica se pueden observar inclusiones intralisosomales en forma de vacuolas rodeadas por una sola membrana. Se ha considerado que la atrofia óptica puede ser secundaria a la hidrocefalia y a los depósitos presentes en células ganglionares, también se sugiere que el papiledema pudiera deberse por lo menos en parte a la compresión de las fibras del nervio óptico por engrosamiento posterior de la esclera. <sup>4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12</sup> |
| <b>MPS<br/>IS</b>         | Opacidad corneal difusa progresiva inicia en la periferia donde es más densa y finalmente interfiere con la visión, es evidente en ocasiones desde el nacimiento, la córnea se puede observar alargada, engrosada o edematosa; la degeneración de la retina no se presenta en todos los casos, afeción visual, ceguera nocturna progresiva, defectos campimétricos, especialmente escotoma en anillo, cambios en la pigmentación de la retina y amplitud en el ERG disminuidas o ausente. En algunos casos glaucoma. Existe un reporte de quistes iridociliares múltiples en la parte posterior del iris de ambos ojos encontrados mediante biomicroscopía por ultrasonido del iris en un paciente. Dentro de los hallazgos histopatológicos y ultraestructurales se demuestra el depósito de mucopolisacáridos en la córnea, en células epiteliales, histiocitos, queratinocitos y matriz extracelular, en un caso se reportó que las células endoteliales estaban libres de depósitos, también se encontraron rupturas frecuentes en la membrana basal epitelial, con fibras de colágena irregulares cercanas a los queratinocitos distendidos degenerados. <sup>5, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16</sup>   |
| <b>MPS<br/>IH/<br/>IS</b> | Opacidad corneal difusa progresiva con mayor densidad periférica, puede evidenciarse en la infancia e interfiere con la visión con el tiempo, degeneración pigmentaria de la retina, pérdida visual, ceguera nocturna, constricción del campo visual, también papiledema, atrofia óptica y en algunos casos glaucoma de ángulo abierto. En el E se encuentra disminución de la amplitud. Se han encontrado cambios ultraestructurales compatibles con el depósito de mucopolisacáridos en tejido obtenido en las trabeculectomías. <sup>5, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16</sup>  |
| <b>MPS<br/>II</b>         | Exoftalmos, degeneración progresiva de la retina, en ocasiones formación de espículas, atenuación arteriolar, frecuentemente presentan papiledema crónico y atrofia óptica secundaria con pérdida visual, glaucoma en algunos casos y opacidad corneal leve detectable con lámpara de hendidura en pacientes mayores, aunque existe un reporte de un paciente con la forma severa y opacidad corneal clínicamente visible y en otro caso un paciente con la forma leve y opacidad corneal fina en etapa temprana observable con lámpara de hendidura. En la forma leve se ha reportado como hallazgos poco frecuentes membranas epiretinales con tortuosidad de la vasculatura de la retina. El ERG con respuesta disminuida o extinta especialmente en la forma severa. Se encuentran cambios generalizados a nivel histopatológico y ultraestructural, se refiere engrosamiento escleral, con depósitos granulares en macrófagos y libres, pérdida de conos y bastones, retinitis pigmentosa, compresión del nervio óptico a nivel interescleral, gliosis del nervio óptico a nivel de la papila, engrosamiento de los septos de colágena en el nervio óptico con presencia de depósitos en los mismos, también se han demostrado depósitos en la coroides. <sup>5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 17</sup>   |
| <b>MPS<br/>III</b>        | Degeneración pigmentaria de la retina, nictalopia, deterioro visual, estrechamiento de la vasculatura de la retina, atrofia óptica, en algunos casos papiledema, siendo la opacidad corneal un hallazgo poco frecuente, en el tipo A por lo general no hay opacidad. Se encuentra disminución en la amplitud en el ERG en los tipos A y B. Se han reportado cambios histológicos y ultraestructurales en la córnea, esclera, retina y nervio óptico con evidencia de pérdida de fotorreceptores y acúmulo de mucopolisacáridos en prácticamente todos los tejidos oculares. <sup>9, 12, 14, 31, 43, 44, 48</sup>  |
| <b>MPS<br/>IV</b>         | Opacidad corneal difusa y leve que puede no ser evidente clínicamente hasta los 10 años, al examen con lámpara de hendidura involucro difuso del estroma con opacidades en puntillito o granulares. Cataratas subcorticales en el tipo A. Las alteraciones en el fondo de ojo no son frecuentes, se puede encontrar atrofia óptica, borramiento del disco óptico, atenuación y estrechamiento arteriolar de la retina con alteración en la respuesta en el ERG. Enoftalmos, glaucoma y midriasis, ésta última atribuida a involucro simpático. Por medio del análisis histopatológico y ultraestructural acúmulo de mucopolisacáridos en la córnea, conjuntiva y escleras. <sup>5, 6, 8, 9, 11, 12, 13</sup>  |

|                |   |
|----------------|---|
| <b>MPS VI</b>  | Opacidad corneal progresiva, generalmente evidente en los primeros años de vida, estromal con apariencia de vidrio despulido, en ocasiones de mayor densidad a nivel periférico, se pueden observar cambios epiteliales y endoteliales a la exploración con lámpara de hendidura. Papiledema y parálisis abductora en asociación con hidrocefalia, con desarrollo de atrofia óptica. Tortuosidad vascular de la retina, signos leves de degeneración de la retina ocasionalmente y una respuesta en el ERG normal por lo general. En algunos pacientes se refiere glaucoma y en un caso se reportaron quistes iridociliares. Se ha reportado disminución de la opacidad corneal posterior a trasplante de médula ósea.<br>14,43, 44, 48, 56, 66, 70 |
| <b>MPS VII</b> | Opacidad corneal en algunos casos, pudiendo observarse a simple vista o únicamente con lámpara de hendidura, retinopatía pigmentaria y papiledema, incluso en ausencia de incremento en la presión intracaneana o hidrocefalia.<br>5, 6, 8, 9, 11, 12, 14   |
| <b>MPS IX</b>  | No se encontraron.<br>El ácido hialurónico se encuentra presente en la red trabecular y está involucrado en la patofisiología del flujo de salida del humor acuoso.<br>7, 8, 18   |



Figura 1: Opacidad corneal en el Síndrome de Hurler

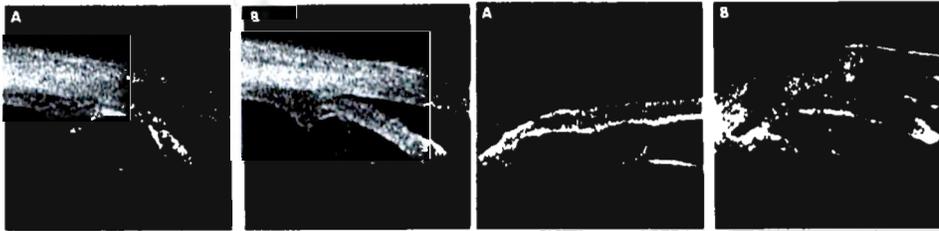


Figura 2

Figura 3

Figura 2 A y B: Biomicroscopía por ultrasonido del iris de paciente con Síndrome de Scheie. Quistes iridociliares múltiples en la parte posterior del iris de ambos ojos.<sup>16</sup>

Figura 3 A y B: Biomicroscopía por ultrasonido del iris de paciente con Síndrome de Maroteaux-Lamy. Quistes iridociliares múltiples en la parte posterior del iris de ambos ojos.<sup>16</sup>



Figura 4: Opacidad corneal en la Mucopolisacaridosis IV

### MUCOLIPIDOSIS

**Etiopatología:** Transporte enzimático anormal en células de origen mesenquimatoso, las enzimas lisosomales recién sintetizadas se secretan al medio extracelular en vez de ser dirigidas correctamente hacia los lisosomas, éste proceso está normalmente mediado por receptores que se unen marcadores de reconocimiento de manosa 6-fosfato en las enzimas. El marcador de reconocimiento se sintetiza en el complejo de Golgi, la deficiencia de las enzimas involucradas en esta síntesis son las responsables de ambos tipos de mucopolisacaridosis II y III.<sup>37</sup>

|  | <i>MANIFESTACIONES GENERALES</i>   | <i>MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS</i>   |
|--|--|---|
| <p><b><i>Mucopolisacaridosis Tipo II o Enfermedad de Células I</i></b><br/> <b>Incidencia:</b> No determinada<br/> <b>Deficiencia enzimática:</b> N-acetilglucosaminil-1-fosfotransferasa<br/> <b>Locus:</b> 4q21-23</p> | <p>Retraso psicomotor severo, talla y peso bajos pre y postnatal, facies tosca desde el nacimiento, hiperplasia gingival, macroglosia, alteraciones esqueléticas severas, limitación articular progresiva, hipotonía generalizada, cuello corto, piel engrosada, hemangiomas cavernosos cutáneos, hepatoesplenomegalia, hernias umbilicales e inguinales, infecciones respiratorias recurrentes, enfermedad valvular cardíaca, pérdida auditiva. Muerte entre los 5 y 8 años por neumonía o falla cardíaca congestiva.</p> | <p>Orbitas hipoplásicas, globos oculares prominentes, cejas delgadas, párpados engrosados, epicanto interno, opacidad corneal leve en un 40 % de los pacientes observándose con lámpara de hendidura como gránulos difusos en el estroma. Opacidad corneal con aparición generalmente tardía por acúmulo de material en el estroma corneal y leucocitos corneales. También se ha descrito degeneración de la retina.<sup>10, 11, 19, 20, 21, 22, 23</sup></p> |

|  |   |  |
|--|---|--|
| <p><b>Mucopolipidosis tipo III o Polidistrofia Pseudo-Hurler</b><br/> <b>Incidencia:</b> No determinada<br/> <b>Deficiencia enzimática:</b> N-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa.<br/> <b>Locus:</b> 4q21-23</p>   | <p>Falla en el medro en etapas tempranas de la niñez, retraso mental leve, facies discretamente tosca hacia los 6 años, rigidez articular hacia los 2-4 años, enfermedad valvular aórtica. Algunos pacientes sobreviven hasta la cuarta o quinta década de la vida.</p> | <p>Opacidad corneal, astigmatismo hiperópico y retinopatía leve forman la triada clásica de manifestaciones. Las opacidades finas del estroma corneal se hacen evidentes hacia los 6 u 8 años sin afectar de forma significativa la visión, pueden ser observables únicamente mediante lámpara de hendidura; las opacidades abarcan la parte central y periférica de la córnea, inicialmente estas pueden estar presentes en la parte anterior o posterior pero progresan hasta alcanzar todo el estroma con los años. También presentan astigmatismo hiperópico de forma constante, otras manifestaciones descritas son membranas epiretinales, tortuosidad vascular de la retina, incremento en la excavación de la cabeza del nervio óptico, elevación peripapilar, elevación nasal o temporal o incluso papiledema, maculopatía de aspecto arrugado, borramiento retiniano leve, apariencia lechosa de la retina. En aproximadamente el 6% de los casos se reporta también glaucoma.<sup>10, 11,19, 20, 21, 22, 23, 24</sup></p> |
| <p><b>Mucopolipidosis Tipo IV o Sialolipidosis o Síndrome de Berman</b><br/> <b>Prevalencia:</b> Aproximadamente 70 casos reportados<br/> <b>Defecto enzimático:</b> Probablemente la gangliósido sialidasa (neuraminidasa)<br/> <b>Locus:</b> 19p13.3-p13.2</p> | <p>Retraso psicomotor progresivo e hipotonía que se hacen evidentes durante el primer año de vida.</p>  | <p>Opacidad corneal difusa secundaria a opacidad epitelial evidente desde el nacimiento o que aparece en el primer año de vida y que puede llegar a impedir ver el fondo de ojo. Retinopatía pigmentaria con disminución de la amplitud en el ERG, atrofia óptica, vasculatura de la retina atenuada, cataratas, estrabismo, nistagmus, miopía, engrosamiento palpebral y fotofobia. Estrabismo convergente comúnmente. Se han realizado trasplantes conjuntivales para tratar la opacidad corneal.<sup>11, 13, 19, 21, 22, 23</sup></p>   |

**Diagnóstico de los tipos II y III:** Cuantificación bioquímica de los niveles de enzimas lisosomales séricas, se observa patrón característico de deficiencias enzimáticas en fibroblastos y la relación entre las actividades enzimáticas extracelulares y las intracelulares. Al análisis histopatológico se encuentra vacuolización anormal con contenido fibrilo granular en células mesenquimatosas, especialmente en fibroblastos; el estudio con microscopía electrónica también puede realizarse en biopsias conjuntivales con fines diagnósticos.<sup>20, 22, 24</sup>

**Diagnóstico del tipo IV:** Presencia de inclusiones membranosas lameladas de distribución amplia en diferentes tipos celulares.<sup>21, 22</sup>

## ESFINGOLIPIDOSIS

### *Enfermedad de Gaucher*

**Locus:** 1q21

**Deficiencia enzimática:** glucocerebrosidasa

**Incidencia:** Hay estimaciones muy divergentes entre si que van desde 1:640 hasta 1:10,000.

**Fisiopatología:** sulfatidosis en la que se acumula anormalmente glucosilceramida (glucocerebrósido), metabolito intermedio en el catabolismo de los globósidos y los gangliosidos.

**Diagnóstico:** Estudio citomorfológico para detección de la célula de Gaucher y análisis enzimático.

**Tipo 1: Forma no neuronopática**

- Afección visceral y esquelética sin afección neurológica primaria
- Inicio en la infancia o en la edad adulta
- Amplio espectro de severidad

Se reporta la presencia de lesiones semejantes a pingüéculas, en ocasiones se encuentran alteraciones maculares y perimaculares. En algunos casos se refiere degeneración de la retina, pudiéndose observar esta grisácea con manchas blanquecinas discretas, atrofia óptica y pérdida visual. También pueden encontrarse opacidad vítrea hemorragias y edema en la retina, así como alteraciones de los movimientos oculares secundarios a convulsiones y nistagmus optocinético con alteración inicial de movimientos sacádicos verticales hacia arriba o hacia abajo. Existen pocos reportes de uveitis severa anterior e intermedia y vitritis con deterioro visual secundario y remisión con reemplazo enzimático.

**Tipo 2: Forma aguda neuronopática**

- Afección neurológica severa, afección visceral y esquelética
- Inicio en la lactancia, muerte temprana

Estrabismo paralítico como la principal manifestación oftalmológica, apraxia oculomotora, endotropia, con dificultad progresiva para llevar a cabo movimientos oculares conjugados y oftalmoplejía supranuclear. También se ha reportado nistagmus optocinético con alteración inicial de movimientos sacádicos verticales hacia arriba o hacia abajo. En una familia se reporto queratocono.

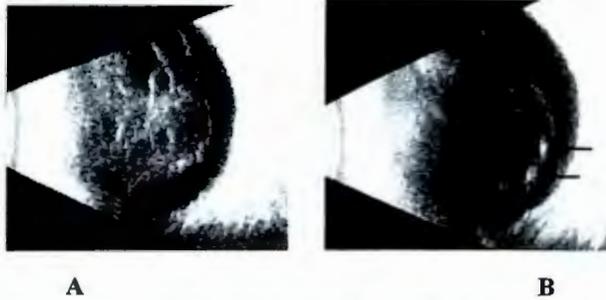
**Tipo 3: Forma subaguda neuronopática**

- Afección neurológica de inicio tardía, progresión gradual, menor severidad que en el tipo 2
- Generalmente afección visceral
- Hay alteración en los movimientos horizontales, con signos que simulan apraxia oculomotora congénita, se pueden observar pequeñas manchas blancas en la retina, la mácula grisácea, opacidad vítrea miopía y se han reportado algunos casos de opacidad del estroma corneal. También se ha reportado nistagmus optocinético con alteración inicial de movimientos sacádicos verticales hacia arriba o hacia abajo, con lentificación en la fase rápida.
- Hay 3 subtipos
  - 3a: Enfermedad neurológica progresiva con predominio de mioclonías y demencia
  - 3b: Enfermedad agresiva a nivel visceral y esquelético, manifestaciones neurológicas limitadas a parálisis de la mirada horizontal supranuclear

3c: Las manifestaciones neurológicas se limitan en gran parte a parálisis de la mirada horizontal supranuclear. calcificación de las válvulas cardíacas, opacidad corneal, en general poca afección visceral. <sup>5,6,10, 23, 25,27,28, 29</sup>



**Figura 5:** A Lesiones semejantes a pingüéculas B Retina con apariencia grisácea con manchas blanquecinas discretas presentes en un paciente con Enfermedad de Gaucher



**Figura 6:** Ultrasonido de globo ocular izquierdo de un paciente de 42 años con Enfermedad de Gaucher tipo 1. **A** uveítis y vitreítis resistente a corticosteroides, con pérdida visual ipsilateral casi total. **B** Aclaración casi completo del vítreo excepto por las 2 zonas señaladas por flechas, 5 meses posterior al inicio de terapia de remplazo enzimático con una agudeza visual de 20/30<sup>26</sup>

### *Gangliosidosis*

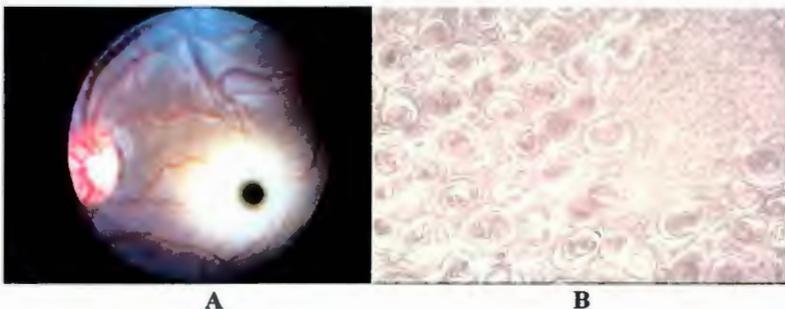
**Fisiopatología:** Sulfatidosis que ocurren por un defecto en la degradación lisosomal de los gangliósidos, que son glicoesfingolípidos que contienen ácido siálico y se encuentran normalmente en tejidos neurales y extraneurales con una alta concentración en la materia gris del cerebro.<sup>32,33</sup>

**Incidencia:** Para las GM1 se calcula de 1:3,700, para GM2 tipo I 1:320,000, para las GM2 tipo II 1:309,000 y para GM2 tipo III solo hay 6 casos reportados.<sup>32,33</sup>

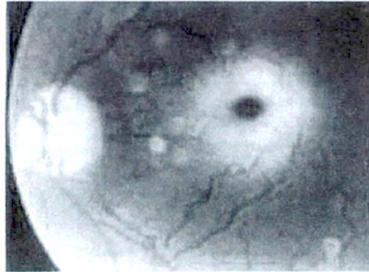
**Diagnóstico de GM1:** Determinación de  $\beta$ -galactosidasa en leucocitos o en fibroblastos. Se encuentran células espumosas y linfocitos vacuolados en médula ósea y sangre periférica.<sup>6,33</sup>

**Diagnóstico de GM2 tipos I y III:** Análisis de la actividad enzimática de la hexosaminidasa A en fibroblastos o leucocitos para diagnóstico y detección de portadores, este análisis se puede realizar también en lágrimas. El diagnóstico histopatológico resulta complicado ya que en tejidos extraneurales existen niveles bajos de gangliósidos, por lo que anteriormente se realizaban biopsias de plexo mientérico, cerebrales o bien se puede realizar análisis post mortem, observándose células ganglionares distendidas con cuerpos membranosos citoplásmicos concéntricos.<sup>6,32</sup>

**Diagnóstico GM2 tipo II:** Análisis de la actividad enzimática de la hexosaminidasa A y B en fibroblastos o leucocitos para diagnóstico y detección de portadores, este análisis se puede realizar también en lágrimas. Se puede observar acúmulo de N-acetilglucosaminil oligosacáridos en prácticamente todos los tejidos, por lo que se recomienda el análisis de oligosacáridos urinarios. En la médula ósea se encuentran células espumosas.<sup>6,32</sup>



**Figura 7: A** Mancha rojo-cereza del en la Enfermedad de Tay Sachs. **B** Observación por microscopía electrónica de la mancha rojo-cereza en la Enfermedad de Tay-Sachs del Neuropathology Mini-Course



**Figura 8:** Mancha rojo-cereza observada en una paciente de 14 años con Enfermedad de Sanhoff

|  | MANIFESTACIONES GENERALES   | MANIFESTACIONES OFTALMOLOGICAS  |
|--|---|---|
| <b>GM1: Tipo 1</b><br><b>Enzima deficiente:</b> $\beta$ -galactosidasa<br>(isoenzimas A, B y C)<br><b>Locus:</b> 3p21.33 | Falla en el medro, retraso psicomotor, facies tosca, edema facial y periférico, hirsutismo, xifosis, limitación articular, contracturas, muñecas anchas, manos anchas. Falla cardiaca congestiva, hepatoesplenomegalia. Generalmente la muerte sobreviene hacia los 2 años.   | Hipertelorismo, mancha rojo-cereza en el 50%, nistagmus en el 50%, tortuosidad vascular de la retina, hemorragias retinianas, atrofia óptica en etapas tardías, papiledema, edema retiniano y pérdida visual temprana. Estrabismo y nistagmus pendular frecuentemente. Miopía alta y opacidad corneal, los datos sobre la frecuencia de esta última divergen de acuerdo a la fuente. En algunos casos vasos conjuntivales tortuosos con microaneurismas saculares.<br>En el estudio histopatológico se demuestra la presencia de gangliosidos en la retina y mucopolisacáridos en la córnea. <sup>6,10,19,23,33</sup> |
| <b>GM1: Tipo 2</b><br><b>Enzima deficiente:</b> $\beta$ -galactosidasa<br>(isoenzimas B y C)<br><b>Locus:</b> 3p21.33    | Ataxia, demencia, convulsiones, descerebración hacia los 2 años. La muerte se presenta entre los 3 y los 10 años.   | Nistagmus, endotropia, retinopatía pigmentaria, atrofia óptica, ausencia clínica de la mancha rojo-cereza o mancha rojo-cereza atípica en raras ocasiones, pérdida visual en etapas más tardías. Cambios ultraestructurales y por microscopía depósito lisosomal en la retina y atrofia de nervio óptico en ausencia de mancha rojo cereza evidente clínicamente. <sup>6,10,19,23,33</sup>  |
| <b>GM1: Tipo 3</b><br><b>Enzima deficiente:</b> $\beta$ -galactosidasa<br><b>Locus:</b> 3p21.33                          | Edad de inicio variable que puede ser desde la infancia hasta la edad adulta. Distonía, enfermedad piramidal y extrapiramidal progresivas y displasia vertebral leve.   | Manchas rojo cereza.<br>Opacidad corneal en algunos casos. <sup>6,33</sup>  |
| <b>GM2: Tipo 1</b><br><b>Deficiencia enzimática:</b> Hexosaminidasa A<br><b>Locus:</b> 15q23-q24                         | Inicio insidioso con hiperacusia, hipotonía, dificultad para alimentarse o irritabilidad, convulsiones, macrocefalia, retraso psicomotor y demencia. Muerte a los 3 o 4 años. Existe expresividad variable de acuerdo a la mutación presente, lo que explica el retraso en la aparición de los síntomas en algunos casos desde varios años a década y un curso que también puede ser agudo, subagudo o crónico. | La mancha rojo-cereza es característica hacia los 6 meses, presente en el 100%, se trata de un anillo blanco perimacular por acumulo de material en las células ganglionares que tiende a desaparecer conforme mueren dichas células. También se observa estrechamiento de los vasos de la retina, atrofia óptica, fotofobia, pérdida visual progresiva entre los 12 y 18 meses, con ceguera completa a los 2 años, nistagmus y movimientos oculares inusuales. Hay desmielinización y degeneración del nervio óptico, el quiasma y los tractos.  |

|   |   |  |
|---|---|--|
|   |   | Los PEVTC alterados tempranamente, el ERG más tardíamente.<br>A nivel histopatológico se encuentran inclusiones citoplasmáticas membranosas en la retina. <sup>6,10,11,19,32</sup>   |
| <b>GM2; Tipo II</b><br><b>Deficiencia enzimática:</b><br>Hexosaminidasa A y B<br><b>Locus:</b> 5q13 | Demencia y manifestaciones oculares y sistémica similares a la Enfermedad de Tay Sachs, hepatoesplenomegalia. La muerte ocurre entre los 2 y los 12 años. | Mancha rojo-cereza en todos los casos, estrabismo, nistagmus, atrofia óptica y disminución de la agudeza visual hasta llegar a la ceguera. Córnea opalescente en un caso.<br>En el análisis histopatológico y ultraestructural es evidente el depósito de gangliósidos en la retina, nervio óptico y queratinocitos corneales. <sup>6,10,23,32</sup> |
| <b>GM2; Tipo III</b><br><b>Deficiencia enzimática:</b><br>Hexosaminidasa A (deficiencia parcial)    | Demencia, ataxia y espasticidad. Mueren antes de los 15 años.   | Pérdida visual de inicio tardío, atrofia óptica y retinopatía pigmentaria. <sup>19</sup>   |

### *Leucodistrofia Metacromática*

**Incidencia:** La incidencia varía ampliamente dependiendo de las poblaciones estudiadas. En la población esquimal se refiere de 1 en 2500 y en Alemania de 1:170,000.

**Deficiencia enzimática:** Arilsulfatasa A o Saposina B en raros casos. Juntas conforman la cerebrosidio sulfatasa.

**Locus:** 22q13 (Arilsulfatasa A)  
10q21-q23 (Saposina B)

**Fisiopatología:** Es una sulfatidosis con alteración en el metabolismo de la mielina

#### Clasificación y manifestaciones de la Leucodistrofia Metacromática

| Clasificación                                | Manifestaciones generales  | Manifestaciones oftalmológicas  |
|--|--|---|
| Leucodistrofia infantil tardía metacromática | Inicio en el lactante, rápido deterioro psicomotor y muerte en la infancia   | Atrofia óptica, mácula grisácea o presencia de mancha rojo cereza     |
| Leucodistrofia juvenil metacromática         | Inicio en la infancia, deterioro intelectual, ataxia progresiva, convulsiones  | Atrofia óptica es común, disminución de la respuesta pupilar a la luz |
| Leucodistrofia metacromática del adulto      | Inicio en la adolescencia o edad adulta, deterioro mental progresiva, signos piramidales y extrapiramidales progresivos, convulsiones en algunos casos | Atrofia óptica  |

Los hallazgos histopatológicos muestran atrofia óptica y desmielinización, con acúmulo de material metacromático e inclusiones citoplasmáticas en las células ganglionares de la retina y en otras capas de la retina, vacuolización de las células no pigmentadas del cuerpo ciliar y acúmulo de material metacromático en las células de Schwann en los nervios filiares, inclusiones en células epiteliales y endoteliales corneales, la red trabecular y macrófagos periféricos del iris. En la forma juvenil no se han encontrado depósitos anormales en las células ganglionares de la retina, pero hay depleción de las mismas.<sup>6,10,23,34</sup>

### *Enfermedad de Niemann-Pick A y B*

**Compuestos acumulados en los tipos A y B:** Esfingomieline, colesterol y otros lípidos metabólicamente relacionados. La esfingomieline es un fosfolípido que es un constituyente común de membranas plasmáticas, organelos celulares (retículo endoplásmico, mitocondria), cubiertas de mielina y estroma eritrocitario.<sup>30</sup>

|  | MANIFESTACIONES<br>GENERALES  | MANIFESTACIONES<br>OFTALMOLOGICAS  |
|--|---|--|
| <b>Enfermedad de Niemann-Pick A</b><br><b>Locus:</b> 11p15.1-p15.4<br><b>Deficiencia enzimática:</b><br>Esfingomielinasa ácida.<br><b>Incidencia del Tipo A:</b> 1:40,000    | Falla en el medro, hepatoesplenomegalia, deterioro neurológico rápidamente progresivo y debilidad en el lactante, muerte hacia los 2 o 3 años.  | Son más frecuentes que en el tipo B. Manchas rojo-cereza en 50% en el primero o segundo año de vida, en muchos casos la extensión del borramiento de la retina se extiende más allá de la región parafoveal de forma distintiva. En algunos casos se observa el "Síndrome halo-mácula". Opacidades leves de córnea y depósitos en el cristalino. Pérdida visual tardía. Alteración en la respuesta del ERG. <sup>6, 10, 14, 23, 30</sup> |
| <b>Enfermedad de Niemann-Pick B</b><br><b>Locus:</b> 11p15.1-p15.4<br><b>Deficiencia enzimática:</b><br>Esfingomielinasa ácida.<br><b>Incidencia del Tipo B:</b> Desconocida | Hepatoesplenomegalia en niños mayores de 2 años con poca o ninguna afección neurológica con sobrevida hasta la edad adulta, en los pacientes con mayor afección la infiltración pulmonar puede ser el problema mayor. | Maculopatía pigmentaria, es característico el "Síndrome halo-mácula" en el que se observa un anillo de opacidades granulares o cristaloides alrededor de la fovea, en ocasiones con borramiento de la mácula. Manchas rojo-cereza poco frecuentes. Los cambios en la retina en este tipo en general no se asocian a pérdida visual. <sup>6, 10, 14, 23, 30</sup>   |

**Hallazgos oftalmológicos en la microscopía óptica y electrónica:** Se han demostrado ampliamente la presencia de depósitos lipídicos. Se observa birrefringencia citoplasmática granular en los queratinocitos, células endoteliales y epiteliales corneales y esclerocitos en el epitelio del cristalino, en el epitelio ciliar no pigmentado, en los fibrositos de la coroides y células endoteliales de la vasculatura ciliar, de la coroides y de la retina, así como en, las células ganglionares de la retina, en las capas de fibras nerviosas y plexiformes y en el epitelio pigmentado de la retina. Inclusiones membranosas citoplasmáticas se han encontrado principalmente en las células ganglionares de la retina y los axones. Se han observado cambios oculares desde las 23 semanas de gestación en un feto con el tipo A.<sup>6</sup>

**Diagnóstico en los tipos A y B:** Se confirma con la medición de la actividad de la esfingomielinasa en células y extractos titulares. En médula ósea se observan "células espumosas" o "células de Niemann-Pick" con un patrón histoquímico característico.<sup>6, 30</sup>



**Figura 8:** Manchas rojo-cereza en una paciente de 8 años con Niemann-Pick A



**Figura 9:** Síndrome halo-mácula que se observa como un anillo punteado cristalinoide

## TRASTORNOS POR ALMACENAMIENTO DE LÍPIDOS

### *Enfermedad de Niemann-Pick C*

| <i>Enfermedad de Niemann-Pick C</i>   | <b>MANIFESTACIONES<br/>GENERALES</b>   | <b>MANIFESTACIONES<br/>OFTALMOLÓGICAS</b>  |
|---|--|--|
| <p><b>Locus:</b> 18q11 (95%)<br/> <b>Prevalencia:</b> 1:150,000<br/>                     (probablemente subestimada)<br/> <b>Etiología:</b> Defecto en el tráfico celular del colesterol exógeno.<br/> <b>Compuestos acumulados:</b> Colesterol no esterificado, esfingomielina, fosfolípidos y glicolípidos.</p> | <p><b>Periodo perinatal:</b> ascitis fetal, ictericia neonatal, la cual puede ser benigna y auto limitada o rápidamente fatal y hepatoesplenomegalia.<br/> <b>Lactante menor:</b> Hipotonía, retraso motor y hepatoesplenomegalia.<br/> <b>Lactante mayor:</b> "Torpeza", caídas frecuentes (ataxia) y organomegalia aislada.<br/> <b>Juvenil:</b> Discapacidad intelectual y motora fina, problemas de comportamiento, ataxia, disartria, distonía y cataplexia.<br/> <b>Adolescente y adulto:</b> Deterioro neurológico progresivo, demencia y psicosis.</p> | <p>La piedra angular de las manifestaciones es el oftalmoplejia vertical supranuclear progresiva, aunque por lo general está ausente en lactantes menores; puede asociarse a parpadeo o movimiento lateral de la cabeza al mirar hacia arriba o hacia abajo. Puede haber alteración de los movimientos oculares horizontales, puede afectarse también la convergencia, y se reporta nistagmus optocinético con alteración inicial de movimientos sacádicos verticales hacia arriba o hacia abajo. La mancha rojo cereza puede observarse ocasionalmente. Se encuentran alteraciones en los potenciales evocados visuales.<br/>                     6, 10, 23, 27, 31</p> |

**Hallazgos oftalmológicos en la microscopía óptica y electrónica:** Se observan inclusiones intracitoplasmáticas en células conjuntivales, queratinocitos, epitelio del cristalino, epitelio ciliar no pigmentado, células ganglionares de la retina, fibrositos coroidales y astrositos del nervio óptico.<sup>6</sup>

**Diagnóstico en el tipo C:** Documentación del acúmulo intralisosomal de colesterol no esterificado y medición de la esterificación del colesterol en fibroblastos cultivados.<sup>6, 31</sup>

***Lipofuscinosis Neuronal Ceroide o Enfermedad de Batten***

**Incidencia global:** 1 en 12,500 nacidos vivos.

Las formas infantil tardía y juvenil son las más frecuentes, en conjunto representan el 70-85% de los casos.

Los tres grupos principales son la forma infantil, infantil tardía y juvenil, sin embargo hay otras variantes de la enfermedad dentro de las que se incluyen 3 variantes de la forma infantil tardía, una forma del adulto y una forma de epilepsia mioclónica progresiva. Actualmente hay 6 loci confirmados.<sup>35</sup>

| TIPO   | MANIFESTACIONES GENERALES  | MANIFESTACIONES OFTALMOLOGICAS  |
|--|--|---|
| <p><b>Infantil:</b> Santavuori-Haltia<br/> <b>Deficiencia enzimática:</b><br/>                     Proteína palmitoil tioesterasa lisosomal, que remueve los ácidos grasos unidos a cistina por enlaces tioester a proteínas. <b>Locus:</b> 1p32</p> | <p><b>Edad de inicio:</b> 8-18 meses<br/>                     Demencia, hipotonía, ataxia, mioclonías y microcefalia.<br/>                     La muerte ocurre hacia los 5 ó 10 años.</p> | <p>Pérdida visual hasta llegar a la ceguera hacia los 2 ó 3 años por atrofia óptica. Degeneración de la retina caracterizada por cambios pigmentarios, ya sea hipopigmentación y/o agregación pigmentaria, atenuación de la vasculatura de la retina se puede observar maculopatía en ojo de buey y fondo de ojo con apariencia en sal y pimienta. También se han reportado cataratas.<br/>                     Disminución de la respuesta observable en el electroretinograma, a los 3 años éste se encuentra isoelectrónico y en los potenciales evocados visuales. Se ha corroborado por histopatología atrofia de la retina y el nervio óptico.<sup>6, 9, 10, 35</sup></p>   |
| <p><b>Infantil tardía:</b> Jansky-Bielschowsky<br/> <b>Deficiencia enzimática:</b><br/>                     Pepinasa (proteasa)<br/> <b>Locus:</b> 11p15</p>   | <p><b>Edad de inicio:</b> 1-4 años<br/>                     Convulsiones, ataxia de inicio temprano, demencia rápidamente progresiva. La muerte ocurre de los 8-14 años.</p>               | <p>La ceguera se produce hacia los 5 años. Se pueden observar degeneración de la retina hacia los 3 años, con cambios pigmentarios, siendo la pigmentación en forma de espículas óseas poco común. También se observa atenuación de la vasculatura de la retina, atrofia óptica, puede observarse maculopatía en ojo de buey y fondo de ojo con apariencia en sal y pimienta. Se han descrito cataratas tanto totales como corticales en pacientes de 20 años y en un caso además presentaba opacidad corneal, en forma de córnea verticillata que progresó hacia un involucro epitelial difuso<br/>                     Existe también disminución de la respuesta en el electroretinograma con aplanamiento de la misma en el momento de la ceguera.<br/>                     Mediante microscopía óptica y electrónica se han observado degeneración de fotorreceptores con depósito de lipopigmentos en la retina.<sup>6, 9, 10, 35</sup></p> |

|  |  |   |
|--|--|---|
| <p><b>Juvenil: Spielmeier-Sjögren o Batten o Batten-Spielmeier-Vogt</b><br/> <b>Deficiencia protéica:</b> Battenina, proteína de la membrana lisosomal.<br/> <b>Locus:</b> 16p12</p> | <p><b>Edad de inicio:</b> 5-10 años<br/> Los signos tempranos incluyen deterioro intelectual, cambios en el comportamiento y disfunción motora. En etapas tardías se presentan crisis convulsivas. Sobrevive hasta la segunda o tercera década de la vida.</p> | <p>La disminución de la agudeza visual secundaria a retinopatía pigmentaria es frecuentemente el signo de presentación, progresa hasta la ceguera, el fondo de ojo puede tener una apariencia en sal y pimienta. La maculopatía, frecuentemente descrita como maculopatía en ojo de buey se presenta tempranamente Existen cambios degenerativos de la retina, cambios pigmentarios dentro de los que se incluyen formaciones de espículas, gránulos o acúmulos (aglomerados), y también se observa frecuentemente atenuación de la vasculatura de la retina y atrofia óptica. También se han descrito cataratas.<br/> Hay reducción de la respuesta con disminución en la amplitud en el retinograma que llega hasta la extinción al momento de la ceguera.<br/> La acumulación de lipopigmentos está documentada en la retina.<sup>6, 9, 10, 13, 35</sup></p> |
|--|--|---|

**Diagnóstico:** Las inclusiones intracitoplasmáticas observables por microscopía electrónica tienen características distintivas para cada variedad. En la forma infantil los depósitos se observan granulares osmofílicos, en la forma infantil tardía se observan curvilíneos, con un patrón en huella digital. Estas inclusiones son observables en diversos tejidos pero se prefiere la biopsia de piel y recto. Se ha encontrado de utilidad realizar biopsia conjuntival. Se puede realizar análisis enzimático en las formas infantil e infantil tardías.<sup>6,35</sup>

### *Enfermedad de Wolman*

**Prevalencia:** No determinada. Se estima una frecuencia de 1:300,000 en Alemania.

**Deficiencia enzimática:** lipasa ácida

**Acúmulo:** ésteres de colesterol y triglicéridos

**Locus:** 10q23.2-q23.3

**Manifestaciones clínicas:** Inicio de manifestaciones en la lactancia, siendo fatal generalmente antes del año de edad. Hepatomegalia, esteatorrea, dolor abdominal, calcificaciones suprarrenales (observables en radiografías) y falla en el medro desde las primeras semanas.

**Manifestaciones oftalmológicas:** Se ha referido que no hay alteraciones en el fondo de ojo ni opacidad corneal.

**Diagnóstico:** Manifestaciones clínicas y demostración de la deficiencia de lipasa ácida en fibroblastos, linfocitos u otros tejidos. Se puede observar vacuolización no específica en linfocitos de sangre periférica y médula ósea.<sup>36</sup>

## OLIGOSACARIDOSIS

### Manifestaciones clínicas observadas en las Oligosacaridosis. <sup>2</sup>

| NOMENLATURA                  | DEFECTO ENZIMATICO             | HIDROPESIA FETAL | FACIES TOSCA<br>DISOSTOSIS MULTIPLE | HEPATOESPLENOMEGALIA | CARDIOPATIA | DEMENCIA | MIOCLONIAS | ESPASTICIDAD | NEUROPATIA | MANCHA ROJO CEREZA | OPACIDAD CORNEAL | ANGIOQUERATOMAS | LINFOCITOS | ↑ OLIGOSACARIDOS<br>PATOLOGICOS |
|------------------------------|--------------------------------|------------------|-------------------------------------|----------------------|-------------|----------|------------|--------------|------------|--------------------|------------------|-----------------|------------|---------------------------------|
| Aspartilgluco -<br>saminuria | Aspartilglucosamina            | -                | +                                   | (+)                  | (+)         | +        | -          | -            | -          | -                  | (+)              | (+)             | +          | +                               |
| Fucosidosis                  | α-Fucosidasa                   | -                | ++                                  | (+)                  | +           | ++       | +          | +            | -          | -                  | -                | (+)             | +          | +                               |
| A-Manosidosis                | α-Manosidasa                   | -                | ++                                  | +                    | -           | ++       | -          | (+)          | -          | -                  | +                | (+)             | +          | +                               |
| B-Manosidosis                | B-Manosidasa                   | -                | +                                   | (+)                  | -           | +        | -          | +            | +          | -                  | -                | (+)             | -          | +                               |
| Enfermedad<br>de Schiädler   | α-N-acetil-<br>Galactosaminasa | -                | -                                   | -                    | -           | +        | +          | +            | -          | -                  | -                | -               | -          | +                               |
| Sialidosis I                 | Sialidasa                      | (+)              | -                                   | -                    | -           | -        | ++         | +            | +          | ++                 | (+)              | -               | +          | +                               |
| Sialidosis II                | Sialidasa                      | (+)              | ++                                  | +                    | +           | ++       | (+)        | -            | -          | ++                 | -                | +               | +          | +                               |

Leyendas: ++ = importante; + = a menudo presente; (+) = variable o que aparece más tarde en la evolución de la enfermedad; - = ausente

## TRASTORNOS DEL TRANSPORTE LISOSÓMICO

### *Cistinosis*

**Incidencia:** 1:100,000 – 1:200,000

**Locus:** 17p13.

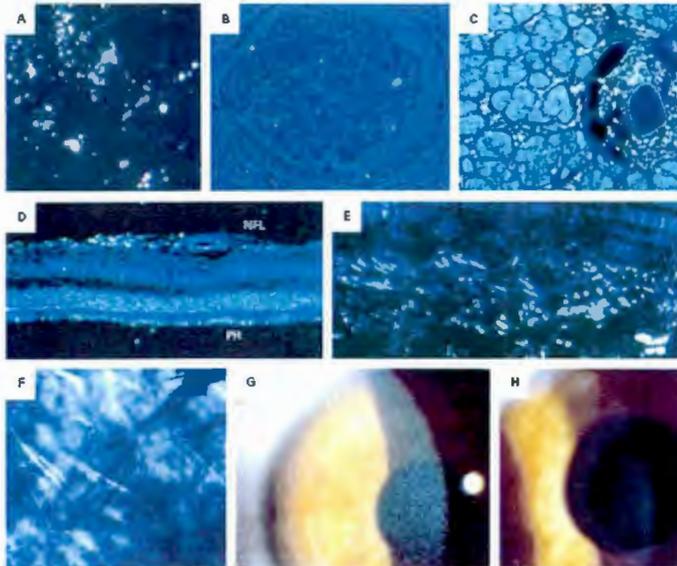
**Manifestaciones oftalmológicas:** Se observan cristales fusiformes en la córnea que involucran la porción anterior de la córnea central y en la parte periférica en todo el espesor. Los cristales se incrementan con la edad siendo visibles al año, ocasionalmente se describe un patrón en parches entre el año y los dos años. De acuerdo a la evolución natural a los 3 ó 4 años las córneas se encuentran repletas de cristales, observándose una opacidad corneal típica hacia los 20 años, desarrollándose erosiones dolorosas. El depósito de cristales de cistina en conjuntiva, iris y estroma anterior corneal periférico pueden causar fotofobia, reducción en la sensibilidad corneal y pueden predisponer a las erosiones recurrentes esto exacerbado además por una disminución en el lagrimeo demostrado por la prueba de Schirmer. Se ha reportado incremento en el grosor corneal y algún grado de queratopatía en banda. En la conjuntiva y la úvea los cristales se ven birrefringentes, hexagonales y rectangulares. Los cristales también se depositan en el cuerpo ciliar pudiendo causar una deformidad en mezeta semejantes a un diafragma que pudiese explicar el glaucoma reportado en pacientes a mayor edad; también se ha sugerido que la presencia de cristales en estos sitios pudiera relacionarse a reacciones titulares causantes de sinequias que pudieran explicar el glaucoma. También se ha reportado la presencia de cristales en la esclera y el cristalino. También se presenta retinopatía pigmentaria, los cambios inicialmente se observan en la periferia del fondo y progresan hasta involucrar la mácula; hacia los 7 años todos los pacientes con la forma infantil tienen retinopatía. Se observan áreas moteadas de despigmentación y de acúmulos de pigmento con o sin cambios de coloración amarillenta de la

mácula. Los cambios en la retina pueden preceder a la aparición de los cristales corneales. La retinopatía es más común en la forma infantil no nefropática. En general no se encuentran los datos característicos de la retinopatía pigmentaria al nacimiento, aunque se reportó un feto de 21 semanas de gestación con vacuolización de las células epiteliales pigmentarias de la retina. A pesar de la alteración pigmentaria de la retina, ésta inicialmente no causa alteraciones visuales. Puede haber una disminución en la amplitud en la respuesta del electroretinograma con el tiempo. Se ha reportado blefaroespasmó refractario en 2 pacientes, se sugiere que probablemente sea secundario a la respuesta constante a la fotofobia.<sup>40</sup>

- ❖ La *cistinosis nefropática clásica* puede ser clasificada como infantil o juvenil. Se caracteriza por talla baja, falla renal progresiva y raquitismo, conociéndose el conjunto de síntomas como enfermedad de Fanconi. Hay disfunción de las glándulas endócrinas lo que lleva a hipotiroidismo y Diabetes Mellitus, también puede haber disfgagia y disfunción neurológica. En la forma juvenil la proteinuria se presenta entre los 10 y 12 años.
- ❖ La *cistinosis ocular no nefropática* caracterizada por presencia de cristales de cistina corneales en ausencia de enfermedad renal. Los cristales son la mitad de los esperados conforme a la edad en la cistinosis nefropática clásica.

**Diagnóstico:** Los cristales corneales observados con lámpara de hendidura tienen carácter diagnóstico. Previo a la aparición de cristales el diagnóstico puede realizarse mediante la medición del contenido de cistina leucocitaria.

**Tratamiento:** Actualmente se puede dar manejo con cisteamina vía oral, de iniciarse éste de manera temprana retarda el deterioro glomerular y mejora el crecimiento. También mediante la instilación de gotas oftálmicas de cisteamina se ha logrado la regresión de los síntomas oculares en unas semanas con aclaramiento córnea en unos meses. Previamente se utilizaba queratoplastia penetrante, sin embargo había recurrencia del depósito de cristales.<sup>9, 12, 23, 37, 38, 39, 40, 41</sup>



**Figura 18 A-E:** Especímenes postmortem de niño de 8 años con cistinosis nefropática observados en fotomicrografías. A Cristales de cistina en espécimen hepático birrefringentes bajo luz polarizada cruzada. B Cristales de cistina en el glómerulo. C Cristales de cistina en un corte transversal del nervio óptico y de la arteria central de la retina. D Cristales de cistina en el lecho del nervio óptico y a nivel de los fotorreceptores. E Cristales en el estroma corneal y en la conjuntiva. F Cristales corneales. G Cristales corneales observados con lámpara de hendidura en un niño de 32 meses. H Ausencia de cristales de cistina al examen con lámpara de hendidura posterior a 25 meses de tratamiento con gotas de cisteamina.<sup>41</sup>

## TRASTORNOS LISOSÓMICOS NO CLASIFICADOS

### *Síndrome de Chédiak-Higashi*

**Defecto:** Regulador del tráfico lisosomal. Niveles anormales enzimáticos en: melanosomas, cuerpos densos plaquetarios y lisosomas

**Locus:** 1q43

**Manifestaciones generales:** Albinismo oculocutáneo, cabello plateado, inmunodeficiencia severa con neutropenia y ausencia de células NK, observándose mayor susceptibilidad a las infecciones por gram positivos y neoplasias malignas linfocitocitarias. Debido a la infiltración linfocitocitaria se observa hepatomegalia, pancitopenia, debilidad, parestesias, atrofia muscular e hiporreflexia. También se observa esplenomegalia por secuestro plaquetario. Frecuentemente se desarrolla neuropatía periférica en la infancia. Puede haber prolongación en el tiempo de sangrado.

**Manifestaciones oftalmológicas:** Hipoplasia foveal, hipopigmentación de iris y del fondo de ojo. Se han reportado fotofobia, nistagmus, disminución de agudeza en tercera dimensión y estrabismo. La palidez en el fondo de ojo discordante con el tipo racial al cual pertenece el individuo puede ser el único hallazgo. Asimetría en los potenciales evocados visuales.

En el estudio histopatológico ocular se encuentra disminución del pigmento en el iris, una marcada reducción de los gránulos pigmentarios de la retina e infiltración de la coroides por células retículo endoteliales.

**Diagnóstico:** Análisis histopatológico mediante microscopía de luz y electrónica. Los gránulos lisosomales gigantes peroxidasa positivos, observables en leucocitos, células de Schwann, mucosa gastrointestinal, riñones, médula ósea, páncreas y conjuntiva, son patognomónicos. <sup>3, 42, 43, 44, 45, 46, 47</sup>

### *Síndrome de Griscelli*

- **Tipo 1 o Síndrome de Elejalde o Enfermedad Neuroectodérmica melanolisosomal**

**Prevalencia:** Menos de 20 pacientes se han descrito. La serie más grande reportada de pacientes es de 8 en México.

**Etiopatogenia:** Mutación en el gen de la miosina Va, parece estar implicada en la distribución de los melanosomas a la periferia celular y en el movimiento local o procesamiento de organelos en regiones específicas de las neuritas.

**Locus:** 15q21

**Manifestaciones clínicas:** Cabello, cejas y pestañas plateadas, bronceado intenso posterior con la exposición solar, retraso mental severo congénito o en la etapa de lactancia, hipotonía, crisis convulsivas.

**Manifestaciones oftalmológicas:** Nistagmus, diplopia, endotropía, papiledema, hipopigmentación de la retina, arreflexia pupilar, amaurosis congénita.

**Diagnóstico:** Análisis de cabello por microscopía electrónica. Se encuentran grandes gránulos de melanina de distribución irregular en el cabello. Anormalidades en melanocitos y melanosomas, pudiendo haber cuerpos de inclusión anormales en fibroblastos. <sup>40, 43, 49, 50</sup>

- **Tipo 2**

**Prevalencia:** Desconocida

**Locus:** 15q21

**Etiopatogenia:** Mutación en un gen codificador de una GTPasa que es una proteína asociada al sistema reticular activador, relacionada con el movimiento de los melanosomas. Esta proteína interactúa con la miosina Va.

**Manifestaciones generales:** Albinismo parcial, cabello plateado, síndrome hemofagocítico inmunodeficiencia con episodios agudos de fiebre, neutropenia, trombocitopenia, hipogamaglobulinemia y hepatoesplenomegalia,

**Diagnóstico:** En la biopsia de piel se observa hiperpigmentación con acúmulos de melanina. <sup>49, 4</sup>

## **JUSTIFICACION**

Las enfermedades lisosomales constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades con baja frecuencia, sin embargo se desconoce su frecuencia en población mexicana. El Instituto Nacional de Pediatría es centro de referencia nacional, por lo que es el lugar idóneo para el reporte de este tipo de enfermedades y siendo las alteraciones oftalmológicas parte importante del espectro de manifestaciones de la mayoría de estas entidades genéticas y tomando en cuenta que las manifestaciones oculares son orientadores diagnósticos en muchos casos, consideramos relevante la descripción de las mismas y conocer su frecuencia global en nuestros pacientes.

## **OBJETIVO GENERAL**

Describir las manifestaciones oftalmológicas observadas en pacientes con enfermedades lisosomales en el Instituto Nacional de Pediatría.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Contribuir a delinear el fenotipo oftalmológico de las enfermedades lisosomales.
- Especificar hallazgos oftalmológicos no reportados previamente en la literatura.
- Determinar la frecuencia global de las manifestaciones oftalmológicas en nuestros pacientes.

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Determinar el porcentaje de pacientes con enfermedades lisosomales que no fueron valorados por el Departamento de Oftalmología.
- Determinar el porcentaje de pacientes con enfermedades lisosomales que no fueron valorados por Genética.

## **TIPO DE ESTUDIO**

Estudio clínico, descriptivo, retrospectivo parcial y transversal.

## **POBLACIÓN OBJETIVO Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Pacientes del Instituto Nacional de Pediatría que tengan diagnóstico de enfermedad lisosomal corroborado mediante análisis enzimático o análisis citopatológico y que cuenten con por lo menos una valoración oftalmológica.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Se excluyen aquellos pacientes cuyo expediente haya sido depurado o microfilmado cuando no sea posible la lectura de la información requerida.

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se calcula un aproximado de 83 pacientes de acuerdo al registro de consulta externa de Genética.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

El estudio se llevará a cabo en el Departamento de Investigación en Genética Humana y Oftalmología del Instituto Nacional de Pediatría. Se incluirán a todos los pacientes con diagnóstico establecido de enfermedad lisosomal captados a través de la base de datos del archivo clínico y de los servicios de Genética Humana, Dermatología, Hematología y Genética de la Nutrición del INP. Se describirán las manifestaciones oftalmológicas consignadas en los expedientes clínicos, éstas serán registradas en hojas de captación de datos y analizada con el paquete estadístico computacional Statistical Package for the social Science Ver12.0PSS.

## RESULTADOS

Se analizaron 289 expedientes, 86 cumplieron los criterios de inclusión y los 164 expedientes excluidos tenían un diagnóstico diferente al de enfermedad lisosomal, no tenían confirmación diagnóstica de ésta, no habían sido valorados por oftalmología o no fue posible revisar el expediente.

*Se especifica en tablas a continuación el número de pacientes por entidad diagnóstica y el sexo de los pacientes (Tablas 1-3).*

**TABLA 1. NUMERO DE PACIENTES DE ACUERDO A DIAGNOSTICO**

| ENFERMEDAD                   | TOTAL |
|------------------------------|-------|
| MPS                          | 36    |
| Gaucher                      | 9     |
| Niemann-Pick                 | 15    |
| Leucodistrofia metacromática | 4     |
| Gangliosidosis               | 6     |
| Lipofuscinosis               | 6     |
| Mucopolipidosis              | 2     |
| Colman                       | 2     |
| Cistinosis                   | 1     |
| Síndrome de pelos plateados  | 3     |
| No definido                  | 2     |
| Total                        | 86    |

**TABLA 2. DISTRIBUCIÓN DE CASOS SEGÚN EL SEXO DE LOS PACIENTES CONSIDERANDO EL DIAGNÓSTICO**

| <b>ENFERMEDAD</b>                   | <b>MASCULINO</b> | <b>FEMENINO</b> | <b>TOTAL</b> |
|-------------------------------------|------------------|-----------------|--------------|
| <b>MPS</b>                          | 30               | 6               | 36           |
| <b>Gaucher</b>                      | 6                | 3               | 9            |
| <b>Niemann-Pick</b>                 | 10               | 5               | 15           |
| <b>Leucodistrofia metacromática</b> | 1                | 3               | 4            |
| <b>Gangliosidosis</b>               | 4                | 2               | 6            |
| <b>Lipofuscinosis</b>               | 3                | 3               | 6            |
| <b>Mucopolidosis</b>                | 0                | 2               | 2            |
| <b>Wolman</b>                       | 1                | 1               | 2            |
| <b>Cistinosis</b>                   | 0                | 1               | 1            |
| <b>Síndromes de pelos plateados</b> | 1                | 2               | 3            |
| <b>No definido</b>                  | 1                | 1               | 2            |
| <b>Total</b>                        | 53               | 27              | 86           |

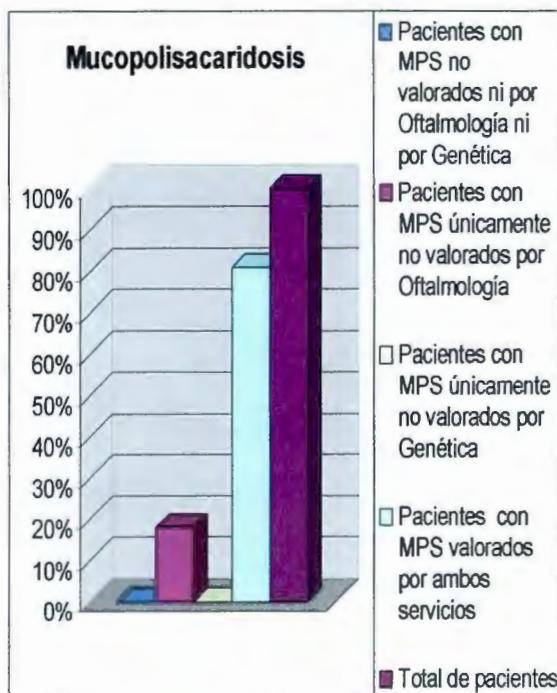
**TABLA 3. DISTRIBUCIÓN DE CASOS SEGÚN SEXO EN MUCOPOLISACÁRIDOSIS**

| <b>TIPO</b>        | <b>MASCULINO</b> | <b>FEMENINO</b> | <b>TOTAL</b> |
|--------------------|------------------|-----------------|--------------|
| <b>I</b>           | 5                | 2               | 7            |
| <b>II</b>          | 10               | 0               | 10           |
| <b>III</b>         | 3                | 0               | 3            |
| <b>IV</b>          | 6                | 2               | 8            |
| <b>VI</b>          | 3                | 0               | 3            |
| <b>No definido</b> | 3                | 2               | 5            |
| <b>TOTAL</b>       | 30               | 6               | 36           |

A continuación se muestran los pacientes no valorados por Oftalmología, no valorados por Genética y aquellos valorados por ambos departamentos (Gráfica 1-12)



**Gráfica 1.-**Distribución porcentual de los pacientes con enfermedades lisosomales de acuerdo a las valoraciones por los departamentos de Genética y Oftalmología.



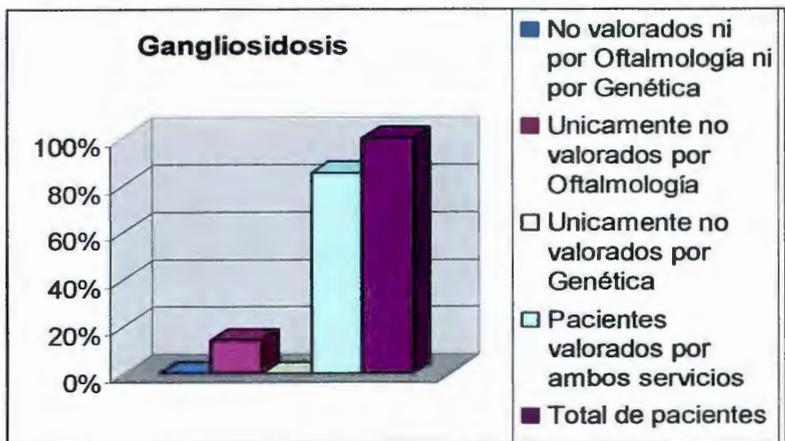
**Gráfica 2.-** Distribución porcentual de los pacientes con Mucopolisacaridosis de acuerdo a las valoraciones por los departamentos de Genética y Oftalmología.



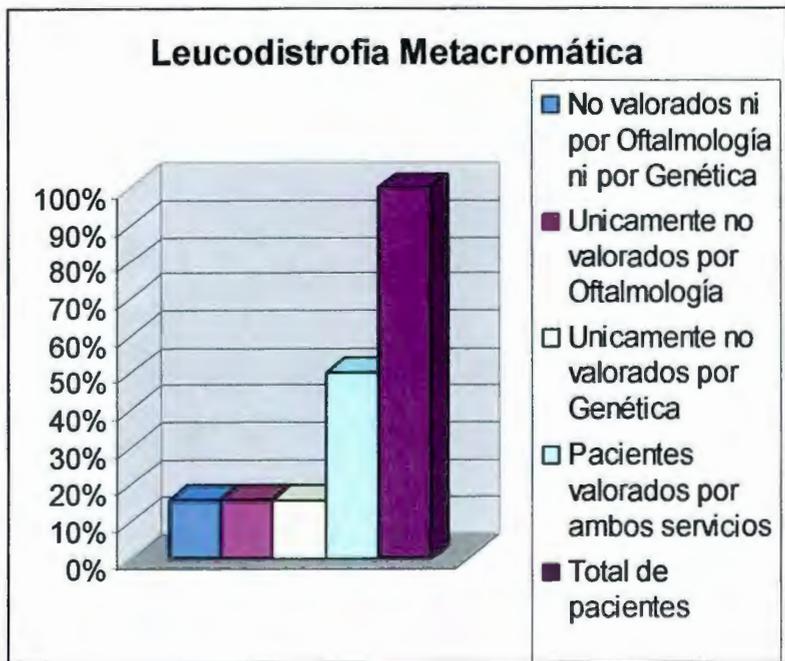
**Gráfica 3.-** Distribución porcentual de los pacientes con Enfermedad de Gaucher de acuerdo a las valoraciones por los departamentos de Genética y Oftalmología.



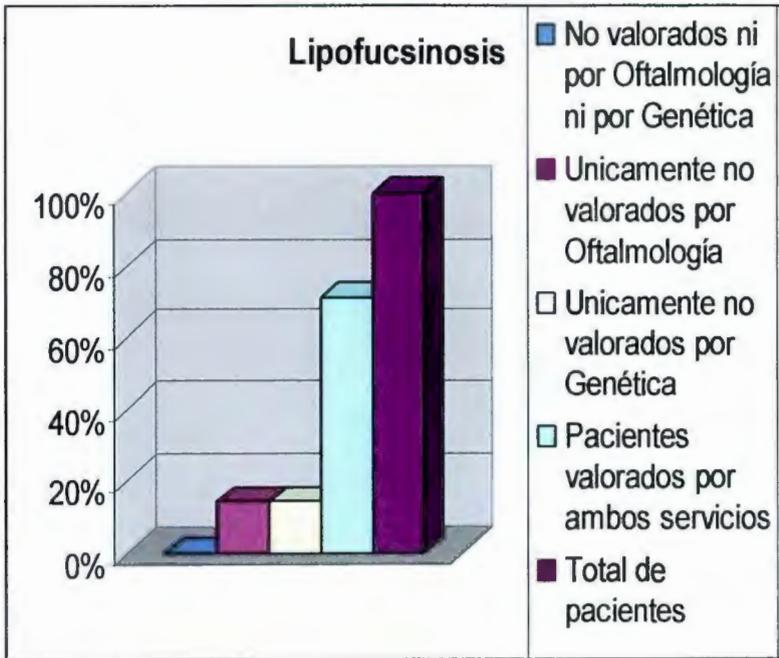
**Gráfica 4.-** Distribución porcentual de los pacientes con Enfermedad de Niemann-Pick de acuerdo a las valoraciones por los departamentos de Genética y Oftalmología.



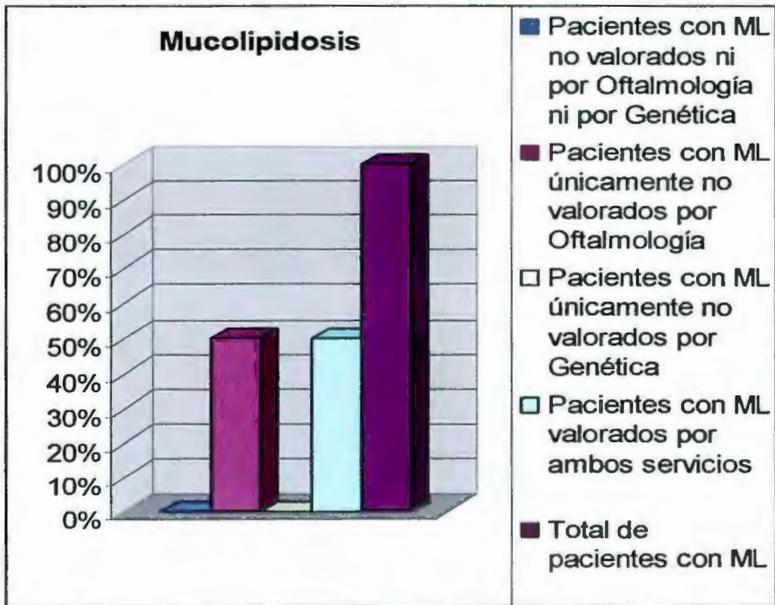
**Gráfica 5.-** Distribución porcentual de los pacientes con Gangliosidosis de acuerdo a las valoraciones por los departamentos de Genética y Oftalmología.



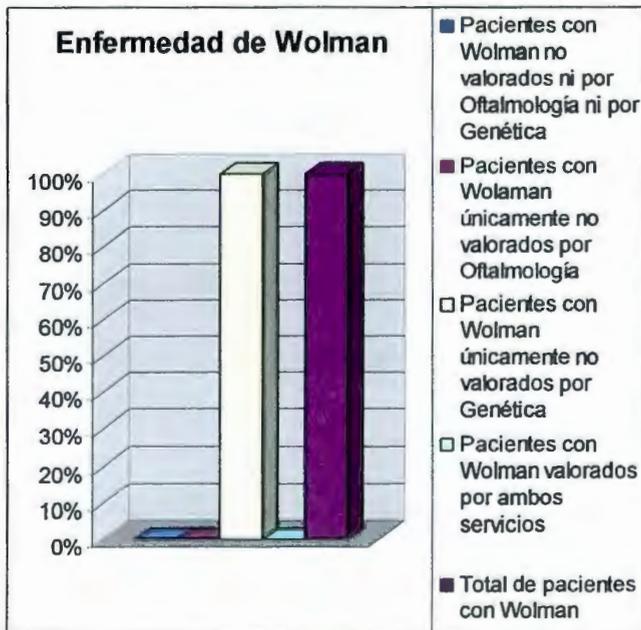
**Gráfica 6.-** Distribución porcentual de los pacientes con Leucodistrofia Metacromática de acuerdo a las valoraciones por los departamentos de Genética y Oftalmología.



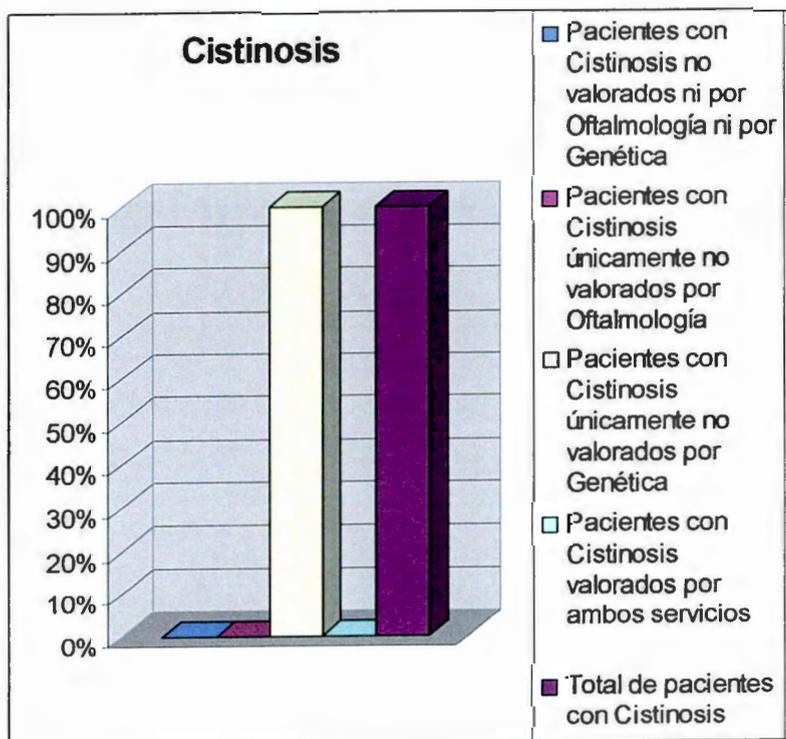
**Gráfica 7.-** Distribución porcentual de los pacientes con Lipofuscinosis de acuerdo a las valoraciones por los departamentos de Genética y Oftalmología.



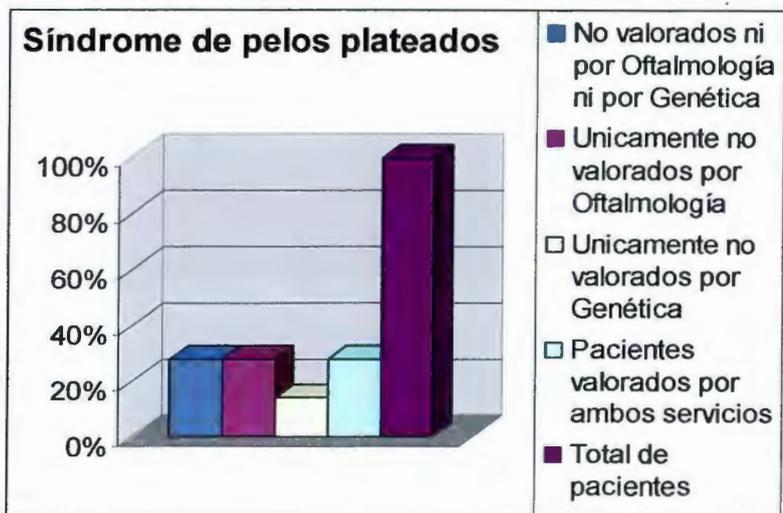
**Gráfica 8.-** Distribución porcentual de los pacientes con Mucopolipidosis de acuerdo a las valoraciones por los departamentos de Genética y Oftalmología.



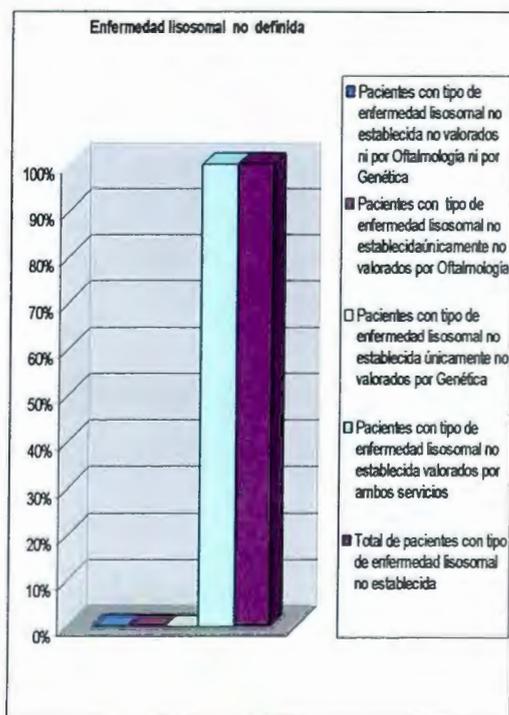
**Gráfica 9.-** Distribución porcentual de los pacientes con Enfermedad de Wolman de acuerdo a las valoraciones por los departamentos de Genética y Oftalmología.



**Gráfica 10.-** Distribución porcentual de los pacientes con Cistinosis de acuerdo a las valoraciones por los departamentos de Genética y Oftalmología.



**Gráfica 11.-** Distribución porcentual de los pacientes con Síndrome de Pelos Plateados de acuerdo a las valoraciones por los departamentos de Genética y Oftalmología.



**Gráfica 12.-** Distribución porcentual de los pacientes con enfermedad lisosomal no definida de acuerdo a las valoraciones por los departamentos de Genética y Oftalmología.

El número de pacientes que presentaron manifestaciones particulares se encuentran especificados en las tablas (no se refiere a una cuantificación ocular) y se realizan los comentarios pertinentes con respecto a edades de identificación de dichas alteraciones o de ausencia de las mismas, así como descripciones ampliadas en los casos que lo ameritaron. En caso de presentar alguna manifestación unilateralmente se hace referencia a ello. El diagnóstico se realizó con base en el cuadro clínico sugestivo de la entidad y en las siguientes tablas se especifica el número de pacientes que contaban con los estudios diagnósticos especificados que confirmaban el diagnóstico. (Tablas 4-19)

## MUCOPOLISACARIDOSIS

### Descripción de las manifestaciones observadas en los pacientes y consideraciones especiales

#### MPS I

Paciente MPS I 1: No se reportaron alteraciones oftalmológicas en valoración al año 6 meses, no contaba con estudio de refracción y no acudió a seguimiento.

Paciente MPS I 2: Refiere la madre opacidad corneal desde el nacimiento, en valoración oftalmológica al año un mes se especifica opacidad difusa en todo el estroma. se sospechó degeneración de la retina que no fue corroborada por no continuar seguimiento.

Paciente MPS I 3: Refiere la madre opacidad corneal desde el nacimiento, en valoración oftalmológica a los 6 años 10 meses se especifica ésta como difusa ++, también presentaban opacidad lenticular ++.

Paciente MPS I 4: En valoración oftalmológica a los 3 años 1 mes se detecta opacidad corneal difusa en forma de granulado fino, también presentaban opacidad lenticular + o ++.

Paciente MPS I 5: Refiere la madre opacidad corneal desde los 2 años al ser explorado a los 6 años 11 meses ésta impidió la valoración del cristalino y fondo de ojo, en este paciente además coexistía la presencia de un encefalocele.

Paciente MPS I 6: No se reportaron alteraciones oftalmológicas en valoración al año, no contaba con estudio de refracción y no acudió a seguimiento.

Paciente MPS I 7: En valoración oftalmológica al año 4 meses se detecta opacidad corneal ++, la TIO en OD 17 mmHg y en OI 18 mmHg.

#### MPS II

Paciente MPS II.1: Presentaba alteración en los PEVTC realizados a los 8 años. En ojo derecho disminución de la amplitud y en ojo izquierdo prolongación de la latencia cortical.

Paciente MPS II.2: Hipermetropía a los 8 años 5 meses con AV OD 20/30 y OI 20/40.

Paciente MPS II.3: Hipermetropía a los 11 años 11 meses con AV OD 20/30 y OI 20/30.

Paciente MPS II.4: No se reportaron alteraciones oftalmológicas en valoración a los 5 años 11 meses, no contaba con estudio de refracción y no acudió a seguimiento.

Paciente MPS II.5: Conjuntivitis alérgica e infecciosa recurrentes continúa en seguimiento, no cuenta con estudio de refracción.

Paciente MPS II.6: se observó hemorragia preretiniana sobre el nervio óptico y paramacular, esto no se refiere como manifestación de la enfermedad, sin embargo el paciente presentó un síndrome hemorragiparo maligno como parte de las complicaciones, aunque llama la atención el reporte de síndrome mielodisplásico, por lo que se consideró como manifestación relacionada con la entidad.

Paciente MPS II.7: No se reportaron alteraciones oftalmológicas en valoración a los 4 años 2 meses, no cuenta con estudio de refracción, en seguimiento actual.

Paciente MPS II 8: Tortuosidad de vasos esclerales y retinianos en ambos ojos.

Paciente MPS II 9: No se reportaron alteraciones oftalmológicas en valoración a los 4 años 2 meses, no cuenta con estudio de refracción, en seguimiento actual.

Paciente MPS II 10: Disminución de AV en AO 20/30 con mejoría 20/20 con estenopéico a los 14 años 9 meses (valoración extra INP).

#### **MPSIV**

Paciente MPS IV1: Astigmatismo miópico en OI con AV 20/30. A los 3 años sufrió mordedura en OD requiriendo iridectomía sectorial con AV ipsilateral 20/120. Sin seguimiento por mayoría de edad.

Paciente MPS IV2: Se detectó opacidad corneal periférica subepitelial en sector nasal desde los 3 años 11 meses, su AV era normal sin embargo no contaba con refracción.

Paciente MPS IV3: A los 8 años se observó opacidad estromal superficial, tenía disminución de la AV en el OD de 20/30 y corrección de 20/25 con agujero estenopéico

Paciente MPS IV4: Astigmatismo hipermetrópico, última valoración a los 14 años, no continuó seguimiento.

Paciente MPS IV5: No se reportaron alteraciones oftalmológicas 15 años 2 meses, no contaba con estudio de refracción. Fue dada de alta por mayoría de edad.

Paciente MPS IV6: La familia refiere escleras azules a los 2 años. Se detectó opacidad corneal con pérdida leve de transparencia del epitelio estromal a los 4 años, refiriéndose opalescente estromal a los 6 años, se detectó megalocórnea a los 5 años 4 meses.

Paciente MPS IV7: No se reportaron alteraciones oftalmológicas a los 9 años, AV normal sin estudio de refracción. Continúa seguimiento.

Paciente MPS IV8: Astigmatismo con AV OD 20/25 y OI 20/40 sin mejoría con estenopéico.

#### **MPSVI**

Paciente MPS VI 1: Gemelos dicigóticos de paciente MPSVI 2. Se detectó dispersión del pigmento de la retina desde los 15 años 2 meses, opacidad corneal estromal difusa desde los 17 años 2 meses e hipermetropía alta con AV OD 20/25 y 20/30.

Paciente MPS VI 2: Gemelos dicigóticos de paciente MPSVI 1, también presentó hipermetropía alta. Requirió colocación de sonda de derivación ventrículo peritoneal por hipertensión intracraneal e hidrocefalia comunicante activa a los 13 años, a los 13 años 8 meses ya se refiere amaurosis bilateral, a los 14 años 6 meses se refiere atrofia óptica atribuida a elevación de la TIO, se observó estrechez de la cámara anterior bilateralmente, a los 12 años 11 meses los PEV mostraron alteración de respuesta del sistema de bastones con buena función de los conos y función moderada del nervio óptico, daño neurológico en la vía visual pobre respuesta en OI y de moderada a pobre en OD y a los 13 años 8 meses la respuesta cortical bilateral ya ausente; el ERG a los 12 años 11 meses con pobre respuesta de la vía visual OI y moderada en OD. Se refiere la opacidad corneal estromal desde los 17 años

Paciente MPS VI 3: Se observó opacidad corneal desde los 5 años 5 meses siendo progresiva, involucrando inicialmente el estroma hasta abarcar todas las capas.

#### **MPS de tipo no especificado**

Paciente MPS NE 1: Presentó como única alteración oftalmológica conjuntivitis vernal, en éste se realizó análisis de alfa-iduronidasa cuyo resultado aunque anormal no es lo suficientemente bajo para un Hurler-Scheie.

Paciente MPS NE 2: No se encontraron datos oftalmológicos patológicos, sin embargo no cuenta con refracción. La sospecha diagnóstica acerca del tipo de mucopolisacaridosis es San Filippo Vs Maroteaux Lamy, no continuó seguimiento.

Paciente MPS NE 3: Valorado únicamente a los 4 años 4 meses, detectándose astigmatismo, no

continuó seguimiento.

**Paciente MPS NE 4:** Se detectó opacidad corneal difusa estromal a los 2 años 11 meses, se cuantificó alfa-iduronidasa, beta-galactosidasa y aril-sulfatasa B con niveles normales

**Paciente MPS NE 5:** A los 3 años 1 mes se detectó opacidad corneal estromal leve, se cuantificó alfa-iduronidasa siendo normal.

**TABLA 4. MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS OBSERVADAS EN LOS PACIENTES CON MUCOPOLISACARIDOSIS.**

| <i>Manifestaciones</i>                            | <i>I</i> | <i>II</i> | <i>III</i> | <i>IV</i> | <i>VI</i> | <i>No definido</i> |
|---|----------|-----------|------------|-----------|-----------|--------------------|
| Sin alteraciones reportadas                       | 2/7      | 3/10      | 0/3        | 2/8       | 0/3       | 1/5                |
| FCE y/o seguimiento visual normal                 | 3/6      | 10/10     | 2/2        | 8/8       | 3/3       | 5/5                |
| Fijación anormal o ausente                        | 2/7      | 0/10      | 0/2        | 0/8       | 0/3       | 0/5                |
| Blefaritis  | 0/7      | 1/10      | 0/3        | 0/8       | 0/3       | 0/5                |
| Conjuntivitis                                     | 0/7      | 1/10      | 1/3        | 0/8       | 0/3       | 1/5                |
| Tortuosidad de vasos esclerales y telangiectasias | 0/7      | 1/10      | 0/3        | 0/8       | 0/3       | 0/5                |
| Celulitis preseptal por dacriostenosis            | 0/7      | 0/10      | 1/3        | 0/8       | 0/3       | 1/5                |
| Disminución de AV                                 | 5/7      | 5/5       | 0/0        | 4/7       | 3/3       | 2/5                |
| Hipermetropía                                     | 0/0      | 1/3       | 0/0        | 0/6       | 3/3       | 0/5                |
| Miopia  | 0/0      | 0/3       | 0/0        | 1/6       | 0/3       | 0/5                |
| Astigmatismo                                      | 0/0      | 1/3       | 0/0        | 3/6       | 0/3       | 1/5                |
| Amaurosis   | 0/7      | 0/10      | 0/3        | 0/8       | 1/3       | 0/5                |
| Opacidad corneal                                  | 4/7      | 0/10      | 0/3        | 3/8       | 3/3       | 2/5                |
| Opacidad lenticular                               | 2/6      | 0/10      | 0/3        | 0/8       | 0/3       | 0/5                |
| Nistagmus   | 1/7      | 0/10      | 0/3        | 0/8       | 0/3       | 0/5                |
| Tortuosidad de la vasculatura de la retina        | 0/6      | 1/10      | 0/3        | 0/8       | 0/3       | 0/5                |
| Hemorragia pre-retiniana y paramacular unilateral | 0/6      | 1/10      | 0/3        | 0/8       | 0/3       | 0/5                |
| Glaucoma  | 0/7      | 0/3       | 0/3        | 0/8       | 1/3       | 0/5                |
| Papiledema y atrofia óptica                       | 0/6      | 0/10      | 0/3        | 0/8       | 1/3       | 0/5                |
| Dispersión del pigmento de la retina              | 0/6      | 0/10      | 0/3        | 0/8       | 1/3       | 0/5                |
| PEV alterados                                     | 0/0      | 1/1       | 0/0        | 0/2       | 1/1       | 0/1                |
| ERG alterado                                      | 0/0      | 0/0       | 0/0        | 0/2       | 1/1       | 0/0                |
| No descritas                                      | 0/7      | 0/10      | 0/3        |           |           | 0/5                |
| - Megalocórnea                                    |          |           |            | 1/8       |           |                    |
| - Cámara anterior estrecha                        |          |           |            |           | 1/3       |                    |
| Otros no relacionadas                             | 0/7      |           |            |           | 0/3       | 0/5                |
| - Conjuntivitis Alérgica                          |          | 1/10      |            |           |           |                    |
| - Orzuelo   |          |           | 1/3        |           |           |                    |
| - Herida corneal                                  |          |           |            | 1/8       |           |                    |
| <b>Total de pacientes</b>                         | <b>7</b> | <b>10</b> | <b>3</b>   | <b>8</b>  | <b>3</b>  | <b>5</b>           |

**TABLA 5. METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA UTILIZADA EN LOS PACIENTES CON MUCOPOLISACARIDOSIS.**

| <i>Mucopolisacaridosis</i>                                   | <i>I</i> | <i>II</i> | <i>III</i> | <i>IV</i> | <i>VI</i> | <i>No definido</i> |
|--|----------|-----------|------------|-----------|-----------|--------------------|
| <i>Cuantificación de mucopolisacáridos y/o ácido urónico</i> | 6/7      | 9/10      | 2/3        | 6/8       | 1/3       | 4/5                |
| <i>Análisis cualitativo de glicosaminoglicanos</i>           | 3/7      | 4/10      | 0/3        | 4/8       | 0/3       | 0/5                |
| <i>Análisis enzimático</i>                                   | 6/7      | 1/10      | 0/3        | 0/8       | 2/3       | 0/5                |
| <i>Citopatología en SP</i>                                   | 6/7      | 6/10      | 2/3        | 3/8       | 1/3       | 1/5                |
| <i>Citopatología en MO</i>                                   | 2/7      | 2/10      | 1/3        | 1/8       | 0/3       | 0/5                |
| <i>Biopsia</i>   | 0/0      | 0/0       | 0/0        | 0/0       | 1/3       | 0/5                |
| <i>Total de pacientes</i>                                    | 7        | 10        | 3          | 8         | 3         | 5                  |

### ENFERMEDAD DE GAUCHER

#### Descripción de las manifestaciones observadas en los pacientes y consideraciones especiales

##### Gaucher tipo I

Paciente EG I 1: Seguimiento oftalmológico desde los 3 meses hasta los 10 años 6 meses, misma edad a la que falleció. Se observó progresión de astigmatismo miópico con última valoración de AV AO 20/50 y con estenopéico 20/40. A los 7 años se detectó opacidad corneal estromal bilateral, impidiendo la valoración de FO del OD un año más tarde. Se observó pigmentación en conjuntiva temporal bilateral a los 10 años. En los PEVTC se reportó afección bilateral grado II en OD y III en OI a expensas de alargamiento en las latencias y dispersión de los componentes. Contaba con antecedente de traumatismo frontal a los 8 años a la exploración únicamente con equimosis de anexos bilateral con hemorragia subconjuntival 360°.

Paciente EG I 2: A los 11 años se reportó astigmatismo miópico con AV OD 20/60 y OI 20/50.

Paciente EG I 3: No se reportaron alteraciones oftalmológicas a los 5 años 2 meses, no contaba con estudio de refracción, sin seguimiento actual.

Paciente EG I 4: No se reportaron alteraciones oftalmológicas a los 4 años 2 meses, no contaba con estudio de refracción, con seguimiento actual irregular.

##### Gaucher tipo II

Paciente EG II 1: No se reportaron alteraciones oftalmológicas al año 9 meses, no contaba con estudio de refracción, sin seguimiento actual.

Paciente EG II 2: A la edad de un año se detectaron en el fondo del ojo izquierdo 3 lesiones blanquecinas sobreelevadas dentro de la arcada temporal inferior, entre la segunda y tercera bifurcaciones, manifestación previamente no reportadas en esta entidad.

Paciente EG II 3: Al año tres meses se detectó dispersión del pigmento de la retina, manifestación previamente no reportadas en esta entidad.

Paciente EG II 4: En la valoración al año se diagnosticó endotropía congénita, mostró en el estudio de refracción hipermetropía requiriendo corrección de +2.75 en AO.

Paciente EG II 5: No se reportaron alteraciones oftalmológicas al año 4 meses, no contaba con estudio de refracción, sin seguimiento actual.

**TABLA 6. MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS OBSERVADAS EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER.**

| <i>Manifestaciones</i>             | <i>I</i> | <i>II</i> |
|------------------------------------|----------|-----------|
| <i>Sin alteraciones reportadas</i> | 2/4      | 2/5       |
| <i>AV anormal</i>                  | 2/2      | 1/2       |
| <i>Fijación anormal</i>            | 0/4      | 0/5       |
| <i>Endotropia congénita</i>        | 0/4      | 1/5       |
| <i>Opacidad corneal</i>            | 1/4      | 0/5       |
| <i>PEV anormales</i>               | 1/1      | 0/0       |
| <i>No relacionadas</i>             | 1/4      | 0/5       |
| <i>No reportados</i>               | 1/4      | 2/5       |
| <i>Total de pacientes</i>          | 4        | 5         |

**TABLA 7. METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA UTILIZADA EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER.**

| <i>METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA</i>              | <i>I</i> | <i>II</i> |
|---|----------|-----------|
| <i>Citopatología en SP</i>                  | 1/4      | 0/5       |
| <i>Citopatología en MO</i>                  | 4/4      | 4/5       |
| <i>Biopsias hepática, esplénica y otras</i> | 4/4      | 5/5       |
| <i>Análisis enzimático</i>                  | 1/4      | 0/5       |
| <i>Total de Pacientes</i>                   | 4        | 5         |

## ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK

### Descripción de las manifestaciones observadas en los pacientes y consideraciones especiales

#### Niemann-Pick A

Paciente NPA 1: No se reportaron alteraciones oftalmológicas al año 4 meses, no contaba con estudio de refracción, sin seguimiento actual.

Paciente NPA 2: No se reportaron alteraciones oftalmológicas al año 9 meses, no contaba con estudio de refracción, sin seguimiento actual.

Paciente NPA 3: A la edad de 1 año 8 meses se observó en fondo de ojo la papila pálida + y dispersión de pigmento.

Paciente NPA 4: A la edad de un año se detectó aumento en la densidad nuclear del cristalino, mancha rojo-cereza y nistagmus (secundario a daño neurológico, no se refiere como manifestación característica del síndrome).

Paciente NPA 5: Se detectó la presencia de mancha rojo-cereza al año 4 meses.

Paciente NPA 6: Al año 5 meses se detectó mácula opaca con pigmento abundante, el paciente falleció al año 6 meses.

Paciente NPA 7: Se detectó la mancha rojo-cereza al año 3 meses.

#### Niemann-Pick B

En ninguno de los pacientes se valoró refracción.

Paciente NPB 1: A los 3 años se reportan máculas hipopigmentadas en área macular OI, se consideró hallazgo normal, en seguimiento actualmente.

Paciente NPB 2: No se reportaron alteraciones oftalmológicas a los 6 años, sin seguimiento actual.

Paciente NPB 3: No se reportaron alteraciones oftalmológicas a los 4 años 9 meses, sin seguimiento actual.

Paciente NPB 4: No se reportaron alteraciones oftalmológicas a los 2 años 9 meses, en seguimiento actualmente.

#### Niemann-Pick C

Paciente NPC 1: A los 3 años 7 meses presentaba rechazo a estímulos luminosos, movimientos oculares incoordinados y nistagmus ocasional

Paciente NPC 2: A los 5 años 10 meses se reporta sin seguimiento visual, en PEVTC prolongación de la respuesta cortical en forma importante bilateral, predominantemente en OI y disminución en la amplitud de OD en comparación con OI.

Paciente NPC 3: No se reportaron alteraciones oftalmológicas a los 18 años, no contaba con estudio de refracción, sin seguimiento en el INP por mayoría de edad.

#### Niemann-Pick B Vs C

El paciente fue valorado a los 3 años 3 meses reportándose sin alteraciones, no contaba con estudio de refracción.

**TABLA 8. MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS OBSERVADAS EN LOS PACIENTES CON NIEMANN-PICK.**

| <i>Manifestaciones</i>                    | <i>A</i> | <i>B</i> | <i>C</i> | <i>No definido</i> |
|---|----------|----------|----------|--------------------|
| <i>Sin alteraciones reportadas</i>        | 2/7      | 4/4      | 1/3      | 1 /1               |
| <i>AV anormal</i>                         | 0/0      | 0/3      | 1/1      | 0/0                |
| <i>Fijación anormal</i>                   | 1/7      | 0/3      | 1/3      | 0/1                |
| <i>Opacidad corneal</i>                   | 0/7      | 0/4      | 0/3      | 0/1                |
| <i>Depósitos en cristalino</i>            | 1/7      | 0/4      | 0/3      | 0/1                |
| <i>Mancha rojocereza</i>                  | 3/7      | 0/4      | 0/3      | 0/1                |
| <i>Síndrome "halo-mácula"</i>             | 2/7      | 0/4      | 0/3      | 0/1                |
| <i>Ofalmoplejía vertical supranuclear</i> | 0/7      | 0/4      | 0/3      | 0/1                |
| <i>Movimientos oculares anormales</i>     | 1/7      | 0/4      | 1/3      | 0/1                |
| <i>Nistagmus</i>                          | 1/7      | 0/4      | 1/3      | 0/1                |
| <i>PEV anormales</i>                      | 0/0      | 0/0      | 1/1      | 0/0                |
| <i>No reportados</i>                      | 0/7      | 0/4      | 0/3      | 0/1                |
| <i>Total de pacientes</i>                 | 7        | 4        | 3        | 1                  |

**TABLA 9. METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA UTILIZADA EN LOS PACIENTES CON NIEMANN-PICK.**

| <i>METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA</i>         | <i>A</i> | <i>B</i> | <i>C</i> | <i>No definido</i> |
|--|----------|----------|----------|--------------------|
| <i>Citopatología en SP</i>             | 4/7      | 2/4      | 2/3      | 0/1                |
| <i>Citopatología en MO</i>             | 4/7      | 4/4      | 3/3      | 1/1                |
| <i>Biopsias hepática y/o esplénica</i> | 4/7      | 3/4      | 1/1      | 1/1                |
| <i>Análisis enzimático</i>             | 0/7      | 0/4      | 0/3      | 0/1                |
| <i>Total de Pacientes</i>              | 7        | 4        | 3        | 1                  |

## MUCOLIPIDOSIS

### Descripción de las manifestaciones observadas en los pacientes y consideraciones especiales

#### Mucopolipidosis II

**Paciente MLII 1:** Se detectó opacidad corneal difusa en todas las capas en una paciente de 1 año 9 meses con inadecuada respuesta a midriáticos.

**Paciente MLII 2:** A los 11 meses se identificó opacidad corneal estromal anterior leve, más central que periférica, papilas elongadas, pálidas ++, se refirieron cambios pigmentarios en la retina a los 5 meses pero no se observaron a los 11 meses.

**TABLA 10. MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS OBSERVADAS EN LOS PACIENTES CON MUCOLIPIDOSIS II.**

| <i>Manifestaciones</i>                           | <i>Mucopolipidosis II</i> |
|--|---------------------------|
| <i>FCE anormal</i>                               | 0/2                       |
| <i>Astigmatismo miópico</i>                      | 1/2                       |
| <i>Reflejos pupilares normales</i>               | 2/2                       |
| <i>Disminución de la respuesta a midriáticos</i> | 1/2                       |
| <i>Opacidad corneal</i>                          | 2/2                       |
| <i>Papilas pálidas</i>                           | 1/2                       |
| <i>Papilas elongadas</i>                         | 1/2                       |
| <i>Cambios pigmentarios en la retina</i>         | 1/2                       |
| <i>Total de pacientes</i>                        | 2                         |

**TABLA 11. METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA UTILIZADA EN LOS PACIENTES CON MUCOLIPIDOSIS II.**

| <b>MUCOLIPIDOSIS</b>                   | <i>II o Enfermedad de Células I</i> |
|--|-------------------------------------|
| <i>Citopatología en SP</i>             | 2/2                                 |
| <i>Citopatología en MO</i>             | 0/2                                 |
| <i>Biopsias hepática y/o esplénica</i> | 0/2                                 |
| <i>Análisis enzimático</i>             | 0/2                                 |
| <i>Total de Pacientes</i>              | 2                                   |

## GANGLIOSIDOSIS

### Descripción de las manifestaciones observadas en los pacientes y consideraciones especiales

\*Ninguno de los pacientes con Gangliosidosis tuvieron valoración de refracción.

#### GM1 Tipo I

Paciente GM1/1.1: Se observó la presencia de mancha rojo-cereza en su primera valoración oftalmológica al año 2 meses, con papila pálida +++ y edema perimacular, presentaba además abundante secreción seborréica en las pestañas. Sus PEVTC mostraron alteración grado III por severa dispersión y disminución de la amplitud de la respuesta cortical bilateral.

Paciente GM1/1.2: Se detectó mancha rojo-cereza a los 11 meses en su primera valoración oftalmológica, ésta solo presente en OD, encontrándose retina blanquecina y opacidad corneal, el paciente falleció a la edad de su valoración

#### GM1 Tipo II

Paciente GM1/2.1: Presentaba exotropía constante a los 3 años 8 meses, manifestación previamente no referida en el padecimiento, el paciente falleció a los 4 años.

Paciente GM1/2.2: A los 2 años 11 meses, referido con seguimiento visual adecuado, ligera palidez de papila y disminución del reflejo fotomotor, sus PEVTC fueron normales.

#### GM 2 Tipo I

Los hallazgos oftalmológicos en el paciente con **GM2 Tipo I** se reportaron al año 5 meses.

#### GM2 Tipo II

La paciente con **GM2 Tipo II** fue valorada al año tres meses, con seguimiento visual anormal, rechazo a la luz, mancha rojo-cereza y papila pálida +, falleció al año 8 meses.

**TABLA 12. MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS OBSERVADAS EN LOS PACIENTES CON GANGLIOSIDOSIS.**

| <i>Manifestaciones</i>    | <i>GM1 Tipo 1</i> | <i>GM1 Tipo 2</i> | <i>GM2 Tipo I</i> | <i>GM2 Tipo II</i> |
|---------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| <i>Fijación anormal</i>   | 0/0               | 0/0               | 1/1               | 1/1                |
| <i>Opacidad corneal</i>   | 1/2               | 0/2               | 0/1               | 0/1                |
| <i>Atrofia de papila</i>  | 1/2               | ½                 | 1/1               | 1/1                |
| <i>Mancha rojocereza</i>  | 2/2               | 0/2               | 1/1               | 1/1                |
| <i>PEV anormales</i>      | 1/2               | 0/1               | 1/1               | 0/0                |
| <i>No reportadas</i>      | 0/2               | 2/2               | 0/1               | 0/1                |
| <i>No relacionados</i>    | 1/2               | 0/2               | 0/1               | 0/1                |
| <i>Total de pacientes</i> | 2                 | 2                 | 1                 | 1                  |

**TABLA 13. METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA UTILIZADA EN LOS PACIENTES CON GANGLIOSIDOSIS.**

| <i>METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA</i>         | <i>GM1 Tipo 1</i> | <i>GM1 Tipo 2</i> | <i>GM2 Tipo I</i> | <i>GM2 Tipo II</i> |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| <i>Citopatología en SP</i>             | 1/2               | ½                 | 0/1               | 1/1                |
| <i>Citopatología en MO</i>             | 2/2               | 2/2               | 0/1               | 1/1                |
| <i>Biopsias hepática y/o esplénica</i> | 0/2               | 0/2               | 0/1               | 1/1                |
| <i>Análisis enzimático</i>             | 2/2               | 0/2               | 0/1               | 0/1                |
| <i>Total de Pacientes</i>              | 2                 | 2                 | 1                 | 1                  |

## LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA

### Descripción de las manifestaciones observadas en los pacientes y consideraciones especiales

#### **Leucodistrofia Metacromática infantil**

\*Ninguno de los 2 pacientes continuó seguimiento.

Paciente LMI 1: A los 2 años los PEVTC con prolongación de la respuesta cortical bilateral.

Paciente LMI 2: A los 2 años presentaba respuesta pupilar a la luz disminuida.

#### **Leucodistrofia Metacromática juvenil**

Paciente LMJ 1: A los 5 años presentaba alteración en los PEATC, con menor amplitud en la respuesta cortical en OI con respecto al OD, se observaron papilas pálidas,

Paciente LMJ 2: A los 3 años en PEATC no se identificó respuesta en OD y presentaba alargamiento de latencias en respuesta a estímulos en OI, su AV era de 20/25 en AO.

**TABLA 14. MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS OBSERVADAS EN LOS PACIENTES CON LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA.**

| <b>LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA</b>   | <i>Infantil</i> | <i>Juvenil</i> |
|---------------------------------------|-----------------|----------------|
| <b>AV anormal</b>                     | 0/0             | 1/1            |
| <b>Fijación anormal</b>               | 0/2             | 0/1            |
| <b>Reflejos pupilares disminuidos</b> | 1/2             | 0/2            |
| <b>Papila pálida</b>                  | 0/2             | ½              |
| <b>PEVTC anormales</b>                | 1/2             | ½              |
| <b>Total de Pacientes</b>             | 2               | 2              |

**TABLA 15. METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA UTILIZADA EN LOS PACIENTES CON LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA.**

| <b>LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA</b> | <i>Infantil</i> | <i>Juvenil</i> |
|-------------------------------------|-----------------|----------------|
| <i>TAC/RMN</i>                      | 1/2             | ½              |
| <i>Biopsia de nervio</i>            | 1/2             | ½              |
| <i>Análisis enzimático</i>          | 1/2             | 2/2            |
| <i>Pacientes</i>                    | 2               | 2              |

## LIPOFUCSINOSIS

### Descripción de las manifestaciones observadas en los pacientes y consideraciones especiales

En ningún caso se contaba con refracción.

#### Lipofucsinosis infantil

Paciente LI 1: Valorada a los 2 años 4 meses por Oftalmología no había fijación de la mirada, no se valoró refracción, se observaron papilas y retina hipopigmentada, la respuesta pupilar a la luz era lenta, los PEVTC evidenciaron alteración en la respuesta cortical con disminución en la amplitud y el ERG fue normal.

Paciente LI 2: Valoración a los 2 años 5 meses presentando ausencia de fijación palidez de papilas y reflejo foveolar disminuido.

Paciente LI 3: A los 3 años 5 meses se observaron papilas discretamente pálidas, los PEVTC en rango normal.

#### Lipofucsinosis infantil tardía

Paciente LIT 1: Los PEVTC realizados a los 6 años 9 meses mostraron prolongación y dispersión del potencial con doble onda positiva, sugestivo de alteración de la vía perceptivo visomotriz y el ERG con prolongación de las latencias *a* y *b* con menor voltaje de la retina derecha.

Paciente LIT 2: Valorado a los 5 años 9 meses no tenía fijación de la mirada, se observó el reflejo fotomotor disminuido, atrofia óptica, vasos retinianos fantasmas, dispersión pigmentaria de la retina en el ojo izquierdo y acúmulo de pigmento retiniano en el derecho; los PEVTC mostraron alteración grado III por dispersión de la respuesta cortical bilateral, el ERG con dispersión del potencial en OI y en OD además bajo voltaje.

Paciente LIT 3: Valorado a los 3 años 8 meses se detectó atrofia óptica +++/++++, los PEVTC mostraron bilateralmente ausencia de integración de respuestas valorables y el ERG con severa disfunción bilateral de la vía visual prequiasmática a nivel de la retina con franco predominio derecho.

**TABLA 16. MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS OBSERVADAS EN LOS PACIENTES CON LIPOFUSCINOSIS.**

| <i>MANIFESTACIONES</i>                           | <i>Infantil</i> | <i>Infantil Tardía</i> |
|--|-----------------|------------------------|
| <b>AV anormal</b>                                | 2/2             | 3/3                    |
| <b>Fijación anormal o ausente</b>                | 2/2             | 2/2                    |
| <b>Reflejos pupilares disminuidos o ausentes</b> | 2/2             | 1/2                    |
| <b>Atrofia óptica</b>                            | 3/3             | 2/3                    |
| <b>Cambios pigmentarios de la retina</b>         | 1/3             | 1/3                    |
| <b>ERG anormal</b>                               | 0/1             | 3/3                    |
| <b>PEVTC anormales</b>                           | 1/2             | 3/3                    |
| <b>Total de Pacientes</b>                        | 3               | 3                      |

**TABLA 17. METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA UTILIZADA EN LOS PACIENTES CON LIPOFUSCINOSIS.**

| <i>METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA</i>                   | <i>Infantil</i> | <i>Infantil Tardía</i> |
|--|-----------------|------------------------|
| <b>TAC/RMN</b>                                   | 3/3             | 3/3                    |
| <b>Biopsia de piel</b>                           | 1/3             | 2/3                    |
| <b>Biopsia de recto y músculo antro pilórico</b> | 0/3             | 1/3                    |
| <b>Citopatología en SP</b>                       | 2/3             | 1/3                    |
| <b>Citopatología en MO</b>                       | 3/3             | 2/3                    |
| <b>Análisis enzimático</b>                       | 0/3             | 0/3                    |
| <b>Pacientes</b>                                 | 3               | 3                      |

## SINDROMES DE PELOS PLATEADOS

### Descripción de las manifestaciones observadas en los pacientes y consideraciones especiales

La paciente con **Síndrome de Griscelli** fue valorada a los 6 meses encontrándose palidez temporal de papilas en AO, falleció a los 7 meses.

La paciente con **Síndrome de Elejalde** fue valorada a los 11 años 10 meses se refiere buena AV y discriminación de colores y pseudopapiledema; no contaba con valoración de refracción; la paciente presentó Pseudotumor cerebri. Sus PEVTC con alteración grado I por prolongación de latencias absolutas de retina a corteza de predominio izquierdo.

Se valoró un paciente con síndrome de cabellos plateados a los 4 años, no lográndose definir tipo del mismo, con antecedente de sufrimiento fetal agudo, hemorragia intracraneal y encefalopatía hipóxico isquémica secundaria, inicialmente con retraso en el desarrollo psicomotor posteriormente su desarrollo era acorde a la edad, presentó crisis convulsivas únicamente al nacimiento, se descartaron alteraciones inmunológicas y otras alteraciones neurológicas. La valoración microscópica fue compatible con el diagnóstico, en la biopsia de piel no se encontraron alteraciones. En su valoración oftalmológica con refracción normal y presencia de conjuntivitis alérgica.

**TABLA 18. MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS OBSERVADAS EN LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE PELOS PLATEADOS.**

| <i>MANIFESTACIONES</i> | <i>Griscelli</i> | <i>Elejalde</i> | <i>No definido</i> |
|------------------------|------------------|-----------------|--------------------|
| <b>AV anormal</b>      | 0/0              | 0/0             | 0/1                |
| <b>Atrofia óptica</b>  | 1/1              | 0/1             | 0/1                |
| <b>Papiledema</b>      | 0/1              | 1/1             | 0/1                |
| <b>PEVTC</b>           | 0/0              | 1/1             | 0/1                |
| <b>No relacionado</b>  | 0/0              | 0/1             | 1/1                |
| <b>Pacientes</b>       | 1                | 1               | 1                  |

**TABLA 19. METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA UTILIZADA EN LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE PELOS PLATEADOS.**

| <i>METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA</i> | <i>Griscelli</i> | <i>Elejalde</i> | <i>No determinado</i> |
|--------------------------------|------------------|-----------------|-----------------------|
| <i>Biopsia de piel</i>         | 1/1              | 1/2             | 0/1                   |
| <i>Microscopía capilar</i>     | 1/1              | 2/2             | 1/1                   |
| <b>Pacientes</b>               | 1                | 1               | 1                     |

## SINDROME DE WOLMAN

Los dos pacientes con **Síndrome de Wolman** no presentaron alteraciones oftalmológicas a los 2 años 4 meses y 4 años 3 meses, no contaban con valoración de refacción. El diagnóstico fue realizado con base en las manifestaciones clínicas los hallazgos citopatológicos en biopsias hepática y hepática y duodenal respectivamente

## CISTINOSIS

La paciente con **Cistinosis nefropática clásica** fue valorada por oftalmología desde los 10 meses, detectándose en segmento anterior abundantes cristales refringentes en ambas córneas y fotofobia a los 2 años 4 meses, desde los 12 meses bajo tratamiento extrahospitalario con cisteamina vía oral, en el expediente se consigna el manejo que llevaba a los 3 años 5 meses con instilación de cisteamina gotas oftálmicas, a expensas de una gota en cada ojo de forma bilateral, sin embargo en su valoración oftalmológica ya no se observaron cristales por lo que el manejo debió haberlo recibido previamente, la paciente fue diagnosticada frotis de médula ósea con reporte de cristales de cistina y confirmándose por determinación de cistina (contenido leucocitario y cultivo en fibroblastos) extrahospitalariamente.

## FOTOGRAFÍAS CLÍNICAS

Las fotografías que se presentan a continuación pertenecen a los pacientes analizados en el estudio.



Foto 1. Paciente con Síndrome de Hurler



Foto 2. Paciente con Síndrome de Scheie



Fotos 3 y 4. Pacientes con Síndrome de Hunter



**Fotos 5 y 6. Pacientes con Síndrome de Sanfilippo**



**Fotos 7, 8 y 9. Pacientes con Síndrome de Morquio**



Fotos 10, 11, 12, 13 y 14. Pacientes con Síndrome de Maroteaux-Lamy



Fotos 15 y 16. Pacientes con Mucopolipidosis



Foto 17. Enfermedad de Gaucher



Foto 18 . Pacientes con Síndrome de Niemann-Pick A

## DISCUSION

Cabe destacar la presencia de manifestaciones previamente no reportadas en entidades específicas:

-Megalocórnea en un paciente con Síndrome de Morquio, siendo una manifestación previamente no descrita en esta mucopolisacaridosis, la AV y la TIO se reportaron normales en las últimas valoraciones, sin embargo a los 4 años tenía disminución de la AV a expensas de hipermetropía; la Beta-galactosidasa fue normal en este paciente por lo que se sospecha un Morquio A, la megalocórnea consideramos pudiera relacionarse con el depósito de mucopolisacáridos en la córnea que a nivel ultraestructural se ha confirmado en otros pacientes.

-En pacientes con Enfermedad de Gaucher tipo 1 no se describe pigmentación en conjuntiva temporal y opacidad corneal encontrada en un paciente.

-En pacientes con Gaucher tipo 2 no se había descrito dispersión pigmentaria en la retina, en el tipo 1 sí se describe degeneración de la retina, sin embargo este paciente tenía evidencia de daño neurológico desde el nacimiento, detectándose hepatoesplenomegalia a los 15 meses, falleció al año cuatro meses; también se describió la presencia de lesiones sobreelevadas blanquecinas las cuales se consideró pudieran corresponder al depósito de glucocerebrósidos, este tipo de lesiones solo habían sido previamente reportadas en la enfermedad de Gaucher tipo 3, la evolución sin embargo no corresponde a esta entidad ya que el paciente cursaba con retraso psicomotor con detección de hepatoesplenomegalia desde los 6 meses y miocardiopatía dilatada con evolución desfavorable sufriendo choque séptico y CID.

-En un paciente con GM1 tipo 2 se observó exotropía constante, por el contrario en estos pacientes se ha observado la presencia de endotropía y nistagmus.

Las alteraciones en la refracción se incluyeron como parte de las manifestaciones, no se registraron como manifestaciones no relacionadas aunque pudieran ser una alteración concurrente independiente de la patología lisosomal en estudio, no se conoce la frecuencia de las mismas en población general por lo que no es posible determinar si se encuentran con una frecuencia mayor a lo esperado.

## CONCLUSIONES

En nuestra serie de casos analizados el 77% tenían alguna alteración a nivel oftalmológico, lo que demuestra la importancia de que todo paciente con presencia de una enfermedad lisosomal cuente con valoraciones oftalmológicas periódicas.

Las manifestaciones observadas en estos pacientes concuerdan en general con las reportadas en la literatura, algunas están relacionadas con la coexistencia de afección neurológica.

Debido a la baja frecuencia de estas enfermedades en la población general es importante conocer la variabilidad fenotípica de las mismas, sin olvidar que lo idóneo sería la correlación fenotipo-genotipo a través de análisis molecular.

El estar familiarizado con el espectro de manifestaciones oftalmológicas observables en las enfermedades lisosomales puede orientarnos en el abordaje diagnóstico y debido al carácter progresivo de estas enfermedades se debe tener un seguimiento de la evolución y ofrecer manejo terapéutico oportuno en los casos que así lo ameriten pudiendo mejorar la calidad de vida del paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1-Cotran R, Kumar V, Robbins S. Trastornos genéticos. En: Schoen F, ed. Robbins. Patología estructural y funcional. 5a. ed. Madrid: McGraw-Hill. Interamericana, 1996:137-190.
- 2-Hoffman G, Nyhan W, Zschocke J, Kahler S, Mayatepek E. Trastornos por almacenamiento. En: Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Philadelphia:McGraw-Hill Interamericana.2002:472-487
- 3.- Olkonen V, Ikonen E. Genetic Defects of Intracellular-Membrane Transport. The New England Journal of Medicine. 2000;143(15):1095-1104
- 4.-Mabe P, Leistner S, Schwartz, Matte U, Giuliani R, Colombo M, Cornejo C, Raimann E, ed. Mucopolisacaridosis. En: Colombo M, Cornejo C, Raimann E, ed. Errores innatos en el metabolismo del niño. 2a ed. Santiago de Chile: Editorial Universitaria, 2003: 225-256
- 5- Corrent G, Rendon M. Metabolic disease. Dermatologic Clinics 1992;10(4):717-740.
- 6.-Matyn L. Metabolic diseases.En: Wright K, Spiegel P, ed. Pediatric Ophthalmology and Strabismus, 2a ed. New York: Springer-Verlag. 2002:790-822.
- 7.-Natowicz M, Short P, Wang Y, Dickersin R, Gebhardt M, Rosenthal D, Sims K, Rosenberg A. Clinical and Biochemical Manifestations of Hyaluronidase Deficiency. The New England Journal of Medicine.1996;335(14):1029-1033
- 8.-Neufeld E, Muenzer J (2001) The Mucopolysaccharidoses.En:Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, ed.The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease, 8a ed. New York: McGraw-Hill, 2001:vol III: 3421-3452
- 9.- Traboulsi E, Drack A, Salama H. Pigmentary Retinopathy and Systemic Disease. En: Traboulsi E, ed. Genetic Diseases of the Eye. New York: Oxford University Press, 1998: 629-662
- 10.-Borchert M, Ying S. Neurodegenerative Conditions of Ophthalmic Importance.En: Wright K, Spiegel P, ed. Pediatric Ophthalmology and Strabismus, 2a ed. New York: Springer-Verlag, 2002:970-990
- 11.- Michalski A, Leonard J, Taylor D.The eye and inherited metabolic disease: a review. Journal of the Royal Society of Medicine. 1988; 81:286-290.
- 12.- Vinals A, Kenyon K. Corneal Manifestations of Metabolic Disease. International ophthalmology clinics.1998;38(1):141-53.
- 13.- Harden A, Adams G, Taylor D.The electroretinogram. Archives of disease in Childhood 1989;64:1080-1087
- 14.- Poll-The B. T, Maillete de Buy Wenniger-Prick L. J, Barth P. G, Duran M. The eye as a window to inborn errors of metabolism. Journal of inherited metabolic disease. 2003; 26:229-244.
- 15.-Rummelt V, Meyer H, Naumann G. Light and Electron Microscopy of the Cornea in Systemic Mucopolysaccharidosis Type I-S (Schie's Syndrome). Cornea. 1992;11(1):86-92
- 16.-Sato S, Maeda N, Watanabe H, Tano Y, Inoue Y, Shimomura Y, Tanaka A.Multiple iridociliary cysts in patients with mucopolysaccharidoses. British Journal of Ophthalmology. 2002;86: 933-934
- 17.-Beck M, Cole G. Disc oedema in association with Hunter syndrome: ocular histopathological findings. British Journal of Ophthalmology. 1984; 68:590-594.
- 18.-Usui T, Nakajima F, Ideta R, Kaji Y, Suzuki Y, Araie M, Miyauchi S, Heldin P, Yamashita H. Hyaluronan synthase in trabecular meshwork cells. British Journal of Ophthalmology. 2003;87:357-360.
- 19.- Eibschitz-Tsimhoni M. Ocular Manifestations of Inherited Diseases. En: Wright K, Spiegel P. Pediatric Ophthalmology and Strabismus, 2a ed. New York: Springer-Verlag. 2002: 1021-1057
- 20.-Kfeld S, Sly W. I-Cell Disease and Pseudo-Hurler Polydystrophy: Disorders of Lysosomal Enzyme Phosphorylation and Localization. En: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, ed.The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease, 8a ed. New York: McGraw-Hill, 2001:vol III:3469-3482

- 21.-Kolodny E. Mucopolipidosis: aspectos clínicos y genéticos. *Revista de Neurología* 1998;27(156):337-341
- 22.- Mabe P. Oligosacaridosis y mucopolipidosis. En: Colombo M, Cornejo C, Raimann E, ed *Errores innatos en el metabolismo del niño*. 2a ed. Santiago de Chile:Editorial Universitaria.2003:277-291
- 23.- Nischal K. Corneal Abnormalities.En:Wright K, Spiegel P, ed. *Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 2a ed. New York: Springer-Verlag, 2002:391-429
- 24.- Traboulsi E, Maumenee I.Ophthalmologic Findings in Mucopolipidosis III (Pseudo-Hurler Polydystrophy) *American Journal of Ophthalmology*. 1986;102:592-597
- 25.-Beutler E, Grabowski G. Gaucher Disease. En: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, ed. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*, 8a ed. New York: McGraw-Hill, 2001:vol III:3635-3668
- 26.-Dahl S, Niederau C. Loss of Vision in Gaucher's Disease and Its Reversal by Enzyme-Replacement Therapy. *The New England Journal of Medicine*. 1988;338:1471-1472
- 27.- Garbutt S, Harris C.Abnormal vertical optokinetic nystagmus in infants and children. *British Journal of Ophthalmology*. 2000;84:451-455.
- 28.-Garbutt S, Harwood M, Harris C. Comparison of the main sequence of reflexive saccade and the quick phases of optokinetic nystagmus. *British Journal of Ophthalmology* 2001;85:1477-1483.
- 29.-Petrohelos M, Tricoulis D, Kotsiras I, Mouzoukos A. Ocular Manifestations of Gaucher's Disease. *American Journal of Ophthalmology*. 1975; 80:1006-1010
- 30.-Schuchman E, Desnick R. Niemann-Pick Disease Types A and B: Acid Sphingomyelinase Deficiencies. En: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, ed.*The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*, 8a ed. New York: McGraw-Hill, 2001:vol III: 3589-3610
- 31.-Patterson M, Vanier M, Suzuki K, Morris J, Carstea E, Neufeld E, Blanchette-Mackie J, Pentchev P. Niemann-Pick Disease Type C: A Lipid Trafficking Disorder.En: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, ed.*The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*, 8a ed. New York: McGraw-Hill, 2001:vol III: 3611-3634
- 32.-Gravel R, Kaback M, Proia R, Sandhoff K, Suzuki K, Suzuki K. The G<sub>M2</sub> Gangliosidoses. En: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, ed. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*, 8a ed. New York: McGraw-Hill, 2001:vol III:3827-3876
- 33.-Suzuki Y, Oshima A, Nanba E (2001)  $\beta$ -Galactosidase Deficiency (  $\beta$ -Galactosidosis): G<sub>M1</sub> Gangliosidosis and Morquio B Disease. En: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, ed.*The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*, 8a ed. New York: McGraw-Hill, 2001:vol III: 3775-3810
- 34.-Von Figura K, Gieselmann V, Jaeken J. Metachromatic Leukodystrophy. En: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, ed.*The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*, 8a ed. New York: McGraw-Hill, 2001:vol III: 3695-3724
- 35.- Hofmann S, Peltonen L.The Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. En: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, ed. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*, 8a ed. New York: McGraw-Hill, 2001:vol III: 3877-3894
- 36.-Assman G, Seedorf U. Acid Lipase Deficiency: Wolman Disease and Cholesteryl Ester Storage Disease. En: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, ed. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*, 8a ed. New York: McGraw-Hill, 2001:vol III:3551-3572.
- 37.-Anikster Y, Lucero C, Guo J, Huizing M, Shotelersuk V, Bernardini I, McDowell G, Iwata F, Kaiser-Kupfer M, Jaffe R, Thoene J, Schneider, Gahl W. Ocular Nonnephropathic Cystinosis: Clinical, Biochemical, and Molecular Correlations. *Pediatric Research*. 2000: 47(1):17-23.
- 38-Burk S, Jackobiec F. Metabolic Syndromes with Ocular and Renal Consequences. *Int Ophthalmol Clin*.1998;38(1)163-176
- 39.- Drack A. Patterns of Retinal Disease in Children. .En: Wright K, Spiegel P, ed. *Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 2a ed. New York: Springer-Verlag, 2002:654-671

- 40.-Gahl W, Thoene J, Schneider J (2001) Cystinosis: A disorder of Lysosomal Membrane Transport. En: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, ed. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*, 8a ed. New York: McGraw-Hill, 2001:vol III:5085-5108
- 41.-Gahl W, Thoene J, Schneider J. Cystinosis. *The New England Journal of Medicine*. 2004;347(2):111-121
- 42.- Abrams L, Traboulsi E. Albinism. En: Traboulsi E, ed. *Genetic Diseases of the Eye*. New York: Oxford University Press, 1998:697-721
- 43.- Duran-McKinster C, Rodríguez-Jurado R, Ridaura C, Orozco-Covarrubias M, Tamayo L, Ruíz Maldonado R. Elejalde Síndrome- A Melanolysoosomal Neurocutaneous síndrome. *Arch Dermatol*. 1999;135:182186
- 44.-Griscelli C, Durandy A, Guy-Grand D, Daguillard F, Herzog C, Prunieras M. A Syndrome Associating Partial Albinism and Immunodeficiency. *The American Journal of Medicine*. 1978; 65:691702
- 45.-Ivanovich J, Mallory S, Storer T, Ciske D, Hing A. 12-Year-Old Male With Elejalde Syndrome (Neuroectodermal Melanolysoosomal Disease). *American Journal of Medical Genetics*. 2001; 98:313-316
- 46.-King R, Hearing V, Creel D, Oetting W. Albinism. En: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, ed. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*, 8a ed. New York: McGraw-Hill, 2001:vol IV: 5587-5627
- 47.-Russell-Eggitt I. Albinism. *Pediatric Ophthalmology*. 2001;14(3):533-546
- 48.-Vinder A. Laboratory screening for metabolic eye disease: a review. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1981; 74:610-615.
- 49.-Anikster Y, Huizing M, Anderson P, Fitzpatrick D, Klar A, Gross-Kieselstein E, Berkun Y, Shazberg G, Gahl W, Hurvitz H. Evidence thath Griscelli Syndrome with Neurological Involment is Caused by Mutations in RAB27A, Not MYO5A. *American Journal of Human Genetics*. 2002; 71:407-414.
- 50.-Elejalde R, Holguin J, Valencia A, Gilbert E, Molina J, Marin G, Arango L. Mutations Affecting Pigmentation in Man: I. Neuroectodermal Melanolysoosomal Disease. *American Journal of Medical Genetics*. 1979;(3)65-80

## FUENTES DE ILUSTRACIONES

Algunas fuentes se encuentran incluidas dentro de la bibliografía y se especifican en los pies de las mismas. Las fotos presentadas anexadas en resultados forman parte del acervo del Departamento de Genética y del Instituto Nacional de Pediatría.

### Páginas de internet

### Páginas de internet

-Figura 1. Online Atlas of Ophthalmology

<http://www.eyeatlas.com/>

-Figuras 4, 5, 9 y 10. Online Journal of Ophthalmology.

<http://www.onlinejoph.com>

-Figura 7-A. The Robert Bendheim Digital Atlas of Ophthalmology

<http://www.nyee.edu/digiatlas.html>

-Figura 7-B. Rosenblum W, VCU. Neuropathology Mini-Course. Department of Pathology

<http://www.pathology.vcu.edu/WirSelfInst/imageindex.html>

-Figura 8. Eye Net Magazine Online

[http:// www.eyupdate.com](http://www.eyupdate.com)

# ANEXO 1

## Hoja de recolección de datos

Fecha: \_\_\_\_\_

### MANIFESTACIONES OFTALMOLOGICAS EN ENFERMEDADES LISOSOMALES

**Nombre:** \_\_\_\_\_

**Registro:** \_\_\_\_\_

**Género:** M ( ) F ( )

**Diagnóstico:** \_\_\_\_\_

**Fecha de nacimiento:** \_\_\_\_\_

**Fecha de última asistencia:** \_\_\_\_\_

**Conocido por Genética:** Si ( ) No ( )

**Conocido por Oftalmología:** Sí ( ) No ( )

#### **Antecedentes heredo familiares:**

Consanguinidad: Si ( ) No ( )      Endogamia: Si ( ) No ( )

Caso único: Si ( ) No ( )      Caso familiar: Si ( ) No ( )

Número de familiares afectados: \_\_\_\_\_

\*Números de expediente: \_\_\_\_\_

#### **Manifestaciones generales:**

**Edad de inicio de síntomas:** \_\_\_\_\_

**Fecha de diagnóstico:** \_\_\_\_\_

RPM ( ) Demencia ( )

Convulsiones ( )

Visceromegalias: hepatomegalia ( ) esplenomegalia ( )

Alteraciones esqueléticas: ( )

Alteraciones cardíacas ( )

Alteraciones pulmonares ( )

Fascies tosca ( )

Otras:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS:

-Orbita y anexos:

---

---

-AV (primera evaluación): OD \_\_\_\_\_ OI \_\_\_\_\_  
-AV (última evaluación): OD \_\_\_\_\_ OI \_\_\_\_\_  
-Ceguera (edad de inicio): OD \_\_\_\_\_ OI \_\_\_\_\_  
-Miopía: ( )  
-Astigmatismo: ( ) Especificaciones: \_\_\_\_\_  
FCE: Sí OD ( ) OI ( ) NO OD ( ) OI ( )

-PIO (evaluación inicial): \_\_\_\_\_  
-PIO(última evaluación): \_\_\_\_\_  
-Glaucoma: ángulo cerrado ( ) ángulo abierto ( )  
-Respuesta pupilar a la luz: normal ( ) anormal ( )  
Especificar: fotomotor \_\_\_\_\_ consensual \_\_\_\_\_  
Edad de detección: \_\_\_\_\_

### -Conjuntiva:

\*Normal ( )  
\*Tortuosidad vascular ( ) Edad de detección: \_\_\_\_\_  
\*Microaneurismas saculares ( ) Edad de detección: \_\_\_\_\_  
\*Telangiectasias ( ) Edad de detección: \_\_\_\_\_  
\*Lesiones semejantes a xantomias ( ) Edad de detección: \_\_\_\_\_  
\*Lesiones semejantes a pingüéculas: ( ) Edad de detección: \_\_\_\_\_  
\*Otros: \_\_\_\_\_

---

### -Córnea:

\*Normal ( )  
\*Opacidad corneal: ( ) Progresiva ( ) No progresiva ( )  
Intaepitelial ( ) Subepitelial ( )  
\*Especificar: \_\_\_\_\_  
Edad de detección: \_\_\_\_\_  
\*Córnea opalescente: ( ) Edad de detección: \_\_\_\_\_  
\*Córnea verticillata ( ) Edad de detección: \_\_\_\_\_  
\*Opacidades finas del estroma corneal ( ) Edad de detección: \_\_\_\_\_  
\*Cristales corneales ( ) Edad de detección: \_\_\_\_\_  
Fotofobia: ( ) Edad de detección: \_\_\_\_\_  
\*Megalocórnea ( ) Edad de detección: \_\_\_\_\_  
\*Otros: \_\_\_\_\_

---

**-Cristalino:**

\*Normal ( )

Catarata: nuclear ( ) madura ( ) subcapsular posterior ( ) zonular ( )

Edad de detección: \_\_\_\_\_

\*Otros: \_\_\_\_\_

**-Membranas epiretinales:** ( ) Edad de detección: \_\_\_\_\_

**FONDO DE OJO**

**-Retina:**

\*Normal ( )

\*Degeneración del pigmento de la retina: ( ) Edad de detección: \_\_\_\_\_

\*Excavación anormal de la papila (>30%): ( ) \_\_\_\_\_ Edad de detección: \_\_\_\_\_

\*Atrofia óptica: ( ) Edad de detección: \_\_\_\_\_

\*Papiledema ( ) Edad de detección: \_\_\_\_\_

\*Borramiento de la papila: ( ) Edad de detección: \_\_\_\_\_

\*Halo macular: ( ) Edad de desaparición: \_\_\_\_\_

\*Mácula grisácea ( ) Edad de detección: \_\_\_\_\_

\*Maculopatía en ojo de buey ( ) Edad de detección: \_\_\_\_\_

\*Degeneración macular: ( ) Edad de detección: \_\_\_\_\_

\*Tortuosidad de los vascular de la retina ( ) Edad de detección: \_\_\_\_\_

\*Estrechamiento de la vasculatura de la retina ( ) Edad de detección: \_\_\_\_\_

\*Oclusión de la arteria central ( ) Edad de detección: \_\_\_\_\_

\*Hemorragia ( ) Edad de detección: \_\_\_\_\_

\*Mancha rojo cereza ( ) Edad de detección: \_\_\_\_\_

\*Despigmentación de la retina ( ) Edad de detección: \_\_\_\_\_

\*Pigmentación moteada difusa ( ) Edad de detección: \_\_\_\_\_

\*Despigmentación en parches ( ) Edad de detección: \_\_\_\_\_

\*Otros hallazgos en FO:

Edad de detección: \_\_\_\_\_

**-Movimientos oculares:**

\*Normal ( )

\*Exotropia ( ) \*Endotropia ( ) Edad de detección: \_\_\_\_\_

\*Exoforia ( ) \*Endoforia ( ) Edad de detección: \_\_\_\_\_

\*Nistagmus ( ) Edad de detección: \_\_\_\_\_

\*Nistagmus pendular: ( )

Vertical ( ) Horizontal ( ) Diagonal ( ) Elíptico ( ) Circular ( )

\*Nistagmus en movimientos sacádicos:

Horizontal ( ) Horizontal rotatorio ( )

\*Estrabismo paralítico ( ) Edad de detección: \_\_\_\_\_

\*Dificultad para realizar movimientos conjugados ( ) Edad de detección: \_\_\_\_\_

\*Oftalmoplejía ( ) Edad de detección: \_\_\_\_\_

\*Parálisis en abducción: ( ) Edad de detección: \_\_\_\_\_

Desviación cerca: \_\_\_\_\_ Lejos: \_\_\_\_\_  
Ducciones: \_\_\_\_\_ Versiones: \_\_\_\_\_  
Otros: \_\_\_\_\_

PEV: \_\_\_\_\_

**METODO DIAGNÓSTICO**

Solo cuadro clínico: Si ( ) No ( )  
Manifestaciones radiológicas: Sí ( ) No ( )

- Mucopolisacáridos totales: \_\_\_\_\_ Normal ( ) Anormal ( )
  - Heparán sulfato: \_\_\_\_\_ Normal ( ) Anormal ( )
  - Dermatán sulfato: \_\_\_\_\_ Normal ( ) Anormal ( )
  - Condronintin sulfato: \_\_\_\_\_ Normal ( ) Anormal ( )
  - Queratán sulfato: \_\_\_\_\_ Normal ( ) Anormal ( )
  - Acidos urónicos: \_\_\_\_\_ Normal ( ) Anormal ( )
- Alteraciones en frotis de MO:**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Frotis en sangre periférica:** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Biopsias:** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Electroforesis:** Positiva ( ) Negativa ( )  
**Análisis enzimático:** Positivo ( ) Negativo ( ) Especificar:

\_\_\_\_\_  
Otros: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**LABORATORIO Y GABINETE**

**-TAC cerebral:** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**-RMN cerebral:**

---

---

**Otros:**

---

---

---

---

**EVOLUCIÓN:**

Seguimiento ( ) Alta por mayoría de edad ( ) Defunción ( ) Desconocido ( )

Fecha de defunción: \_\_\_\_\_

-Número de autopsia: \_\_\_\_\_

\*Hallazgos compatibles con diagnóstico previo ( )

\*Diagnóstico de la autopsia en caso de ser discordante: \_\_\_\_\_

\*Hallazgos oftalmológicos en la autopsia:

---

---