

# EL OJO Y SU RELACIÓN CON LAS ENFERMEDADES GENERALES

COLECCIÓN PROECO

ENFERMEDADES

# El ojo y su relación con las enfermedades generales

Ana Gabriela Palis  
Rafael Antonio Tissera  
*Coordinadores*

**CAO**  
EDICIONES DEL  
CONSEJO ARGENTINO  
DE OFTALMOLOGÍA

---

## COORDINADORES

---

### ***Dra. Ana Gabriela Palis***

Médica por la Universidad del Salvador, Buenos Aires.  
Oftalmóloga y profesora en Medicina.  
Jefe de la sección Educación Oftalmológica, Servicio de Oftalmología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

### ***Dr. Rafael Antonio Tissera***

Médico por la Universidad de Buenos Aires.  
Diplomado en Educación Médica.  
Profesor titular del Centro Oftalmológico Universitario de la Universidad Nacional de Tucumán.

---

## AUTORES

---

### ***Dr. Carlos Agüero***

Médico por la Universidad Católica de Córdoba.  
Oftalmólogo de la Universidad Nacional de Tucumán.  
Especialista en Retina del Centro de Especialidades Oftalmológicas, San Miguel de Tucumán.

### ***Dr. Rodolfo J. Aguirre***

Médico por la Universidad del Salvador, Buenos Aires.  
Especialista en Oftalmología infantil del Hospital Italiano de Buenos Aires.  
Director del Consultorio Oftalmológico Dr. Aguirre.

### ***Dra. Moira R. Altszul***

Médica por la Universidad de Buenos Aires.  
Oftalmóloga, especialista en Neuro-Oftalmología.  
Jefa de la Sección Neuro-Oftalmología del Servicio de Oftalmología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

### ***Dra. Ana Paula Anauati***

Médica por la Universidad Católica de Córdoba.  
Especialista en Córnea, Hospital Oftalmológico Santa Lucía, Buenos Aires.  
Médico de planta del Hospital Santa Lucía, Buenos Aires.

### ***Dr. Francisco Ceballos***

Médico por la Universidad Austral.  
Especialista en Oculoplastia, Órbita y Vías lagrimales por el Hospital Italiano de Buenos Aires.  
Médico de planta, Sección Oculoplastia, Órbita y Vías del Hospital Universitario Austral, Pilar (prov. Buenos Aires).

### ***Dr. Miguel Cruz Pimentel***

Médico por la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, Santiago, República Dominicana.  
Especialista en Retina quirúrgica por la Universidad de Toronto, Canadá.  
Clinical fellow, Pediatric Vitreoretinal Surgery and Ocular Genetics, University of Toronto.

### ***Dr. Walter Degregori***

Médico oftalmólogo por la Universidad de Buenos Aires.  
Especialista en cirugía de cataratas y refractiva.  
Codirector de la Residencia y de la Unidad Docente Hospitalaria UBA del Servicio de Oftalmología del Hospital Alemán, Buenos Aires.

### ***Dr. Emilio María Dodds***

Médico por la Universidad de Buenos Aires.  
Oftalmólogo por la Fundación Oftalmológica Argentina.  
Fellowship en Uveitis Cleveland Clinic Foundation, Estados Unidos.  
Médico de Consultores Oftalmológicos

### ***Dra. Laura Echandi***

Médica por la Universidad de Buenos Aires.  
Especialista en Oftalmología por la Universidad del Salvador, Buenos Aires.  
Directora de la sección de Enfermedades Hereditarias de la Retina y Genética Ocular en Consultores Oftalmológicos, Buenos Aires, Argentina.

***Dra. María Marcela García***

Médica por la Universidad de Buenos Aires.  
Especialista en Uveítis, Infectología y Superficie Ocular,  
Hospital Italiano de Buenos Aires.  
Jefe de la sección Uveítis del Hospital Italiano de  
Buenos Aires.

***Dr. Gonzalo Gossn***

Médico por el Instituto Universitario del Hospital Italiano  
de Buenos Aires.  
Especialista en Retina.  
Médico de planta del Hospital Italiano de Buenos Aires y  
del Hospital Pedro Lagleyze

***Dra. Daniela E. Grayeb***

Profesora asistente de la Universidad de Colorado,  
Denver Health Medical Center, Denver, Colorado, Estados  
Unidos.  
Médica de planta del Hospital Denver Health en Denver,  
Colorado, Estados Unidos.

***Dr. Elías Grayeb†***

Doctor en Medicina por la Universidad de Buenos Aires.  
Docente autorizado de Oftalmología de la Facultad de  
Medicina, Universidad de Buenos Aires.  
Fundador y miembro del Comité de Docencia e  
Investigación del Hospital Municipal de San Isidro.  
Médico de los servicios de Oftalmología de los hospitales:  
Salaberry y Fernández, ambos de Buenos Aires.  
Jefe del Servicio de Oftalmología del Hospital Municipal  
de San Isidro (prov. de Buenos Aires).

***Dr. Patricio Ignacio Grayeb***

Médico por la Universidad de Buenos Aires.  
Médico especialista en Oftalmología y docente adcripto  
de la UBA.  
Jefe de Cirugía Refractiva y Córnea del Hospital Santa  
Lucía, Buenos Aires.

***Dra. Luxme Hariharan***

Doctora en Medicina por la University of Wisconsin  
School of Medicine and Public Health, Madison, Estados  
Unidos.  
Especialista en Oftalmopediatría por el Bascom Palmer  
Eye Institute, Miami, Estados Unidos.  
Jefa de Oftalmología y oficial en jefe de Salud Poblacional,  
Dayton Children's Hospital, Dayton, Ohio, Estados Unidos.

***Dra. Paula Cecilia Holzman***

Médica por la Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes.  
Máster en Educación Virtual de Ciencias de la Salud por  
la Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes.  
Especialista en Oculoplastia por la Universidad de  
Buenos Aires.

***Dr. Alejandro Lavaque***

Jefe de la Unidad de Retina y Mácula en el Centro de  
Especialidades Oftalmológicas (CEO) de San Miguel de  
Tucumán.  
Director científico del Nuevo Instituto Tucumano de  
Investigación e Innovación en Oftalmología (NITIDO).  
Director de la Residencia en el Centro de Especialidades  
Oftalmológicas.  
Master in Business Administrator (MBA) y presidente de  
Especialidades Oftalmológicas S.A.

***Dr. Luis López Fernández***

Médico por la Universidad Nacional de Tucumán, San  
Miguel de Tucumán.  
Especialista en Oftalmología de la Facultad de Medicina,  
Universidad Nacional de Tucumán.  
Especialista en Glaucoma por Pontificia Universidad  
Católica Argentina Santa María de los Buenos Aires y  
Asociación Argentina de Glaucoma (ASAG).  
Jefe del Departamento de Investigación Científico-  
Tecnológica en Oftalmología, Cátedra de Oftalmología de  
la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de  
Tucumán.

***Dra. Anahí Lupinacci***

Médica por la Universidad de Buenos Aires.  
Médica especialista en Oftalmología por la Universidad de Buenos Aires.  
Profesora de Educación Media y Superior, especialidad Medicina, Escuela de Educación, Universidad Austral, Pilar (prov. de Buenos Aires).  
Subjefa del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Austral.

***Dra. Mariana Palavecino***

Médica oftalmóloga por la Universidad del Salvador.  
Diplomada en Docencia para las Ciencias de la Salud por Universidad Favaloro, Buenos Aires.  
Profesora adjunta de Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Santiago del Estero (UNSE).

***Dra. Ana Gabriela Palis***

Médica por la Universidad del Salvador, Buenos Aires.  
Oftalmóloga y profesora en Medicina.  
Jefe de la sección Educación Oftalmológica, Servicio de Oftalmología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

***Dr. Jason A. Penniecook***

Médico cirujano por Universidad de Montemorelos, Montemorelos, Nuevo León, México.  
Especialista en Glaucoma por Universidad de Montemorelos, Montemorelos, Nuevo León, México.  
Profesor en Investigación, Universidad de Montemorelos, Montemorelos, Nuevo León, México.

***Dra. Natalia Ramón Brim***

Médica por la Universidad Nacional de Tucumán.  
Residencia en Oftalmología en Clínica Oftalmológica de San Miguel de Tucumán.  
Jefa de la Unidad de Córnea, refractiva y superficie ocular del Centro de Especialidades Oftalmológicas de Tucumán (CEO), San Miguel de Tucumán.

***Dra. Dolores Ribero Ayerza***

Médica por la Universidad del Salvador, Buenos Aires.  
Especialista en Neurooftalmología.  
Médica de planta del Hospital Británico de Buenos Aires.

***Dra. Andrea Carolina Schimpl***

Médica oftalmóloga por la Universidad de Buenos Aires.  
Especialista en Oftalmología por la Universidad de Buenos Aires.  
Laboratorio Roche S.A., Buenos Aires.

***Dra. Eliana Segretin***

Médica por la Universidad Nacional de La Plata.  
Especialista en Infectología y Superficie Ocular y Retina en el Hospital Italiano de Buenos Aires.  
Jefe de la sección Infectología y Superficie Ocular en el Hospital Italiano de Buenos Aires.  
Médico de planta del Hospital Italiano de Buenos Aires.

***Dr. Jaime Soria Viteri***

Médico por la Universidad Católica Santiago de Guayaquil de Ecuador.  
Oftalmólogo y especialista en Retina por el INTEC y Hospital Dr. Elías Santana de República Dominicana.  
Oftalmólogo tratante en Funcrisa, Clínica Real Visión, Uniofken y Clínica Los Andes de Guayaquil, Ecuador.  
Profesor de Medicina Basada en la Evidencia y Metodología de la Investigación en la residencia de Oftalmología en CIVE de la Universidad Católica Santiago de Guayaquil.

***Dra. Lucila Tajtelbaum***

Médica por la Universidad de Buenos Aires.  
Especialista en Retina y Oncología Ocular.  
Médica asociada del Hospital Italiano de Buenos Aires.

***Dra. Idalínés Tejeda***

Médico cirujano por Universidad de Montemorelos, Montemorelos, Nuevo León, México.  
Fellow de Retina en el Instituto de la Visión, Universidad de Montemorelos, Montemorelos, Nuevo León, México.  
Ejerce en práctica privada.

***Dra. Soledad María Valeiras***

Médica por el Instituto Universitario Escuela de Medicina del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Médica oftalmóloga por el Hospital Alemán y la Universidad de Buenos Aires.

Especialista en Oculoplastia por el Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires.

Médica de planta del Hospital Alemán, Buenos Aires.

***Dr. Alejo Ricardo Vercesi***

Médico cirujano por la Facultad de Ciencias Médicas de Rosario.

Médico oftalmólogo universitario.

Director de la Carrera de Especialización en Oftalmología de la Escuela de Graduados de la Facultad de Ciencias Médicas de Rosario.

Profesor Honorario de la Universidad Nacional de Rosario.

***Dr. Pablo Jorge Wainberg***

Médico por la Universidad de Buenos Aires.

Especialista en Oftalmología por el Ministerio de Salud Pública y Acción Social de la Nación.

Director del Consultorio Oftalmológico Larrea, Buenos Aires.

Jefe de los servicios de Oftalmología de Swiss Medical, FLENI Belgrano y FLENI Escobar.

***Dr. Carlos Zeolite***

Médico oftalmólogo por la Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza.

Expresidente de la Sociedad Argentina de Retina y Vítreo (2011-2013).

Director médico de OFTAR, Mendoza.

***Dr. Ignacio Zeolite***

Médico oftalmólogo por la Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza.

Visiting fellowship en Ocular Oncology, Estados Unidos.

Máster en Gestión en Salud, Universidad Nacional de Cuyo.

Director médico de Integravisión, Mendoza.

---

## TABLA DE CONTENIDO

---

### **1 Ojo y desórdenes metabólicos hereditarios**

Anomalías de los lípidos y de las lipoproteínas

De los lípidos

De las lipoproteínas

Anomalías de los esfingolípidos

Mucopolidosis

Mucopolisacaridosis

Trastornos del metabolismo de los carbohidratos

Diabetes

Atesoramiento del glucógeno o enfermedad de von Gierke

Galactosemia

Anomalías hereditarias de los aminoácidos

Albinismo

Síndrome de Waardenburg

Alcaptonuria u ocronosis

Cistinosis

Síndrome de Fanconi

Fenilcetonuria

Homocistinuria

Síndrome óculo-cerebral de Lowe

Otras anomalías

Enfermedad de Wilson o degeneración h́epato-lenticular

Síndrome de Marfan

Hiperuricemia

### **2 Facomatosis**

Neurofibromatosis o enfermedad de von Recklinghausen

Esclerosis tuberosa o enfermedad de Bourneville

Angiomatosis encéfalo-trigeminal o enfermedad de Sturge-Weber

Angiomatosis cerebro-retinal o enfermedad de von Hippel-Lindau-Lagleyze

Hemangioma racimoso o síndrome de Wyburn-Mason

Incontinencia pigmenti o síndrome de Bloch-Sulzberger

Ataxia telangiectásica o síndrome de Louis Bar

### **3 Ojo y desórdenes esqueléticos y conectivos**

Osteogénesis imperfecta u osteogenia imperfecta

Enfermedad ósea de Paget

Policondritis recidivante

Síndrome de Marfan

#### **4 Desórdenes neuromusculares y neurológicos**

##### Desórdenes neuromusculares

- Botulismo
- Síndrome de Guillain-Barré
- Parálisis supranuclear progresiva
- Miastenia gravis
- Miopatías
- Distrofia miotónica

##### Desórdenes neurológicos

- Parkinson
- Esclerosis múltiple
- Enfermedad de Alzheimer

#### **5 Ojo y desórdenes endócrinos**

##### Disfunción tiroidea

##### Disfunción hipofisaria

##### Disfunción paratiroidea

- Hiperparatiroidismo
- Hipoparatiroidismo

##### Disfunción suprarrenal

- Hiperfunción de la corteza suprarrenal
- Hipofunción cortical
- Enfermedades de la médula suprarrenal

##### Disfunción pancreática

#### **6 Ojo y diabetes mellitus**

##### I. RETINOPATÍA DIABÉTICA

##### A. Epidemiología

##### B. Estudios colaborativos

- Diabetic Retinopathy Study (DRS), 1972-1975
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), 1980-1985
- Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS), 1976-1980
- Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)
- Estudio Blankenship
- Embarazo y retinopatía diabética
- RIDE / RISE
- Protocolo T: aflibercept, bevacizumab o ranibizumab para el tratamiento del edema macular diabético
- Protocolo S: fotocoagulación láser vs. ranibizumab en pacientes con retinopatía diabética proliferativa

##### C. Fisiopatogenia de la retinopatía diabética

##### D. Alteraciones endocrinológicas

- E. Alteraciones anatómicas
  - Engrosamiento de la membrana basal
  - Pérdida de pericitos
  - Microaneurismas
  - Alteración de la permeabilidad de la barrera hematorretinal
  - Neurodegeneración
- F. Cuadro clínico
- G. Clasificación de la retinopatía diabética
  - Retinopatía no proliferativa
  - Retinopatía proliferativa
  - Maculopatía diabética y edema macular
- H. Estudios diagnósticos complementarios en la retinopatía diabética
  - Angiografía de retina con fluoresceína sódica (retinofluoresceinografía o RFG)
  - Rol de la OCT en el manejo de la retinopatía diabética
  - La ecografía ocular en la retinopatía diabética
- I. Tratamiento
  - Tratamiento médico del edema macular diabético
  - Tratamiento quirúrgico de la retinopatía diabética proliferativa
- II. ALTERACIONES OCULARES NO RETINALES
  - Conjuntiva e infecciones
  - Córnea
  - Película lagrimal
  - Glaucoma
  - Cristalino
  - Nervio óptico
  - Pares craneales
  - Iris y cuerpo ciliar

## **7 Arterioesclerosis**

- Ateroesclerosis
- Esclerosis calcificada de la media
- Arterioesclerosis
- Manifestaciones oftalmológicas

## **8 Hipertensión arterial**

## **9 Hemopatías**

Enfermedades de la sangre y su expresión en el ojo

### **A. ALTERACIONES EN LA SERIE ROJA**

- Anemias
  - Anemias ferropénicas
  - Anemia megaloblástica
  - Anemia aplásica

Hemoglobinopatías

Hemoglobinopatías de las células falciformes o  
anemia drepanocítica

Talasemia

Policitemia

B. ALTERACIONES EN LA SERIE BLANCA

Leucemias

Leucemia aguda

Leucemia crónica

Linfomas

Linfomas no Hodgkin

Linfoma de Hodgkin

C. ENFERMEDADES DE LA SERIE PLAQUETARIA Y DE LA HEMOSTASIA

Trombopenia o trombocitopenia

Trombocitosis

Alteraciones de la coagulación

Hipocoagulación

Hipercoagulación

Coagulación intravascular diseminada

D. ALTERACIONES DEL SISTEMA PLASMÁTICO

Gammapatía monoclonal benigna o idiopática

Gammapatía monoclonal maligna

Mieloma múltiple

Enfermedad de Waldenström

Amiloidosis

E. ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA EL HUÉSPED

**10 Ojo y enfermedades reumáticas**

Artritis reumatoide

Espondilitis anquilosante

Artritis idiopática juvenil (AIJ)

Artritis reactiva

Artritis psoriásica

Enfermedad inflamatoria intestinal

Lupus eritematoso diseminado

Polimiositis-dermatomiositis

Esclerodermia

Síndrome de Sjögren

Policondritis

Poliarteritis nodosa

Arteritis de células gigantes

Enfermedad de Takayasu

Arteritis temporal

Sarcoidosis  
Enfermedad de Behçet  
Penfigoide ocular cicatricial  
Síndrome de Churg-Strauss  
Granulomatosis de Wegener  
Mieloma múltiple  
Macroglobulinemia de Waldenström  
Amiloidosis  
Esclerosis múltiple  
Enfermedad de Devic

## **11 Ojo y desórdenes infecciosos**

Endoftalmitis sépticas  
Tuberculosis  
Lepra  
Sífilis  
Fascitis necrotizante  
Infecciones fúngicas  
    Candidiasis  
    Criptococosis  
    Histoplasmosis  
    Aspergilosis  
Enfermedades parasitarias  
    Amebiasis  
    Amebiasis por entamebas no intestinales  
    Larva migrans visceralis  
    Oncocercosis  
    Hidatidosis  
    Cisticercosis  
Enfermedades virales  
    Rubeola  
    Hepatitis B  
    Parotiditis-sarampión (*Orthomyxoviridae* y *Paramyxoviridae*)  
    Clamidia

## **12 Ojo y enfermedades gastrointestinales**

Enfermedades de la boca  
    Patología lingual y gingival  
    Manifestaciones orales de las genodermatosis  
    Infecciones  
    Enfermedades inflamatorias  
Enfermedades de las glándulas salivales  
    Enfermedades autoinmunes sistémicas  
    Enfermedades neurológicas y psiquiátricas  
    Enfermedades tumorales

- Enfermedades del esófago
  - Trastornos motores del esófago
  - Cáncer de esófago
  - Tumores benignos del esófago
  - Otras enfermedades esofágicas
- Enfermedades del estómago y del duodeno
  - Infección por *Helicobacter pylori*
  - Úlcera péptica
  - Tumores gástricos y de duodeno
- Enfermedades del intestino delgado y del colon
  - Malformaciones congénitas
  - Trastornos de la motilidad intestinal
  - Malabsorción intestinal
  - Enfermedad inflamatoria del intestino
  - Tumores del intestino
  - Otras enfermedades intestinales
- Enfermedades del páncreas
  - Pancreatitis aguda
  - Cáncer de páncreas
  - Fibrosis quística
- Enfermedades de las vías biliares
  - Colestasis
- Enfermedades del hígado
  - Cirrosis hepática
  - Hepatitis vírica aguda
  - Hepatitis vírica crónica
  - Hepatopatías por tóxicos y medicamentos
  - Insuficiencia hepática aguda
  - Hepatopatías autoinmunes y colestasis crónicas
  - Tumores del hígado
  - Trasplante hepático

### **13 Ojo y enfermedades dermatológicas**

- Trastornos que afectan las cejas y pestañas
  - Trastornos de las cejas
  - Trastornos de las pestañas
- Enfermedades de la piel que afectan los párpados
  - Psoriasis
  - Dermatitis de contacto
  - Edema palpebral
  - Cambios en la pigmentación
- Dermatitis seborreica

Infecciones virales

- Molusco contagioso
- Herpes zóster
- Herpes simple

Rosácea

Tumores de párpados y de la piel de la órbita

- Tumores epiteliales
- Tumores melanocíticos
- Tumores de anexos del párpado
- Tumores estromales

Trastornos de la conjuntiva

- Eritema multiforme
- Síndrome de Stevens-Johnson
- Penfigoide de la membrana mucosa
- Pénfigo vulgar
- Epidermólisis ampollosa distrófica recesiva
- Dermatitis herpetiforme
- Hidroa vacciniforme

Trastornos de la esclera

- Escleritis

Trastornos de la córnea

- Dermatitis atópica
- Rosácea
- Psoriasis
- Epidermólisis bullosas

Trastornos del iris

- Síndrome de Behçet

Trastornos del cristalino

- Dermatitis atópica
- Síndrome de Werner
- Síndrome de Rothmund-Thomson
- Incontinencia pigmentaria
- Síndrome de Conradi-Hünemann-Happle
- Síndrome de Hallermann-Streiff
- Paquioniquia congénita

Drogas de uso dermatológico que afectan el ojo

- Isotretinoína
- Cloroquina e hidroxiclороquina
- Corticoesteroides

- 14 Ojo y enfermedades renales**
  - Síndrome de Alport
  - Síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis (TINU)
  - Glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II
  - Tumor de Wilms, síndrome WAGRO
  - Pacientes con enfermedad renal avanzada
  - Hallazgos oculares comunes en hemodiálisis
  - Pacientes trasplantados
  - Distrofias retinales hereditarias sindrómicas (ciliopatías)
  
- 15 El ojo y las etapas fisiológicas en la vida de la mujer**
  - Embarazo y sistema visual
  - Menopausia
  
- 16 Ojo y desórdenes auditivos hereditarios**
  - Síndrome de Usher
  - Síndrome de Cogan
  
- 17 Ojo y desórdenes de origen oncológico**
  - Desórdenes linfoproliferativos
  - Desórdenes linfoproliferativos postrasplantes
  - Xeroderma pigmentoso
  - Tumores orbitarios metastásicos
    - Tumores orbitarios por propagación de vecindad
  - Paraneoplasias
    - Retinopatía asociada al cáncer (CAR)
    - Retinopatía asociada al melanoma (MAR)
    - Maculopatía viteliforme
    - Proliferación melanocítica uveal difusa bilateral (BDUMP)
  
- 18 Ojo y desórdenes de origen traumático**
  - Traumatismos cefálicos
  - Lesiones por airbag
  - Síndrome de Terson
  - Maltrato infantil (*shaken baby syndrome*)
  - Maltrato en mujeres golpeada
  - Coriorretinitis esclopetaria
  - Retinopatía de Purtscher
  - Neuropatía traumática
  
- 19 Ojos y desórdenes nutricionales**

## **20 Ojo y desórdenes por tabaco y alcohol**

- Fumar afecta los ojos
  - Irritación ocular
  - Isquemia ocular
  - Degeneración macular relacionada con la edad (DMAE)
  - Catarata
  - Oftalmopatía de Graves
  - Ambliopía por alcohol y tabaco
  - Glaucoma de ángulo abierto
- Fumar y la salud ocular fetal
- Alcohol y alteraciones motoras oculares
- Neuropatía óptica tóxica por tabaco y alcohol
  - Ambliopía tabaco-alcohol

## **21 Medicamentos sistémicos y su efecto ocular**

- Antimicrobianos
  - Antibióticos
  - Antivirales
- Antihipertensivos
  - Betabloqueantes
  - Diuréticos tiazídicos
  - Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)
- Antiarrítmicos
- Fármacos antianginosos
- Fármacos hipolipemiantes
- Fármacos usados en reumatología
  - Glucocorticoides
  - Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
  - Hidroxicloroquina
- Antihistamínicos
- Inmunomoduladores
- Fármacos usados en oncología y hematología
- Fármacos usados en enfermedad urológica
  - Antagonistas alfa-adrenérgicos
  - Fármacos usados en el tratamiento de la disfunción eréctil
  - Polisulfato de Pentosán
- Fármacos usados en psiquiatría

## **22 Ojo y drogadependencia**

Toxicidad y aparato ocular

Drogas de abuso con afección ocular

Alcohol

Marihuana o Cannabis sativa

Cocaína

Crack

Pasta base: Paco

LSD

Morfina, heroína y derivados del opio

Metanfetaminas, éxtasis, anfetaminas

Tabaco

Drogadependencia en embarazadas

## **23 Ojo y envejecimiento**

Envejecimiento

Cambios oculares relacionados con la edad

La edad como factor de riesgo

El oftalmólogo y su paciente que envejece

# OJO Y DESÓRDENES METABÓLICOS HEREDITARIOS

Elías Grayeb† y Patricio Grayeb

Las alteraciones hereditarias de raigambre metabólica eran consideradas anteriormente como curiosidades o enfermedades de rara aparición. Los avances en el conocimiento de su naturaleza genética y bioquímica, así como el diagnóstico prenatal y la detección de sus portadores han contribuido a su prevención, diagnóstico de certeza y tratamiento.

Según el tipo de anomalía bioquímica predominante Sugar y Podos las agrupan en una clasificación que ellos establecieron (tabla 1)<sup>1</sup>.

## Anomalías de los lípidos y de las lipoproteínas

### De los lípidos

Las lipodosis se deben a la acumulación o al déficit de lípidos en los tejidos por la carencia de sus enzimas específicas. Las principales son:

#### Enfermedad de Refsum

Es autosómica recesiva, ocasionada por la acumulación del ácido fitánico que, ante la carencia de su hidrolasa específica, interfiere la esterificación de la vitamina A en el ciclo de la rodopsina.

Su comienzo es variable desde la niñez hasta la quinta década de la vida. Consiste primordialmente en una retinopatía pigmentaria que se instala precozmente.

La sintomatología visual, es decir la nictalopía, precede generalmente a una polineuropatía desmielinizante acompañada por una *ataxia cerebelosa*.

Un 30% de los pacientes presenta una catarata subcapsular posterior<sup>2</sup>.

Tabla 1. Errores metabólicos hereditarios.

Anomalías de los lípidos y de las lipoproteínas
Anomalías de los esfingolípidos
Mucopolipidosis
Mucopolisacaridosis
Trastornos de los carbohidratos
Anomalías de los aminoácidos
Otras anomalías (misceláneas)

Otras manifestaciones son: hipoacusia, cardiopatía o ictiosis.

Como tratamiento es necesario someterse a dietas específicamente diseñadas para reducir la acumulación de ácido fitánico y sus precursores (fitoles)<sup>3</sup>.

El curso de la enfermedad puede cambiar con plasmaféresis.

#### Déficit de acetiltransferasa lecitina-colesterol (LCAT)

Es una rara afección hereditaria descrita por primera vez en 1962 por Glomset y colaboradores<sup>4</sup>. En la actualidad la padecen sólo 70 familias en el mundo entero<sup>5</sup>.

Genera una retinopatía atenuada que se asocia a hemorragias de retina y estrías angioides<sup>6</sup>. El tratamiento principalmente consiste en transfusiones de plasma que aportan la enzima deficitaria<sup>7</sup>.

#### Colestanolosis

Es una xantomatosis cerebrotendinosa por la acumulación de colestanol y colesterol en los tendones,

**Tabla 2.** Manifestaciones oculares y sistémicas de las anomalías de los lípidos.

Enfermedad	Signos oculares	Signos sistémicos
Refsum	Retinosis pigmentaria Catarata subcapsular	Ataxia cerebelosa Polineuropatía
LCAT	Estrías angioides Arco senil	Demencia Parálisis pseudobulbar
Colestanolosis	Catarata juvenil Xantelasma	Xantomas Ataxia, demencia, parálisis pseudobulbar
Fitoesterolemia	Arco senil Xantelasma	Xantomas tuberosos Coronariopatía

piel y sistema nervioso central debido a un defecto metabólico indeterminado. Se manifiesta con ataxia cerebelosa, demencia y parálisis pseudobulbar progresiva.

Su repercusión oftálmica son xantelasma y catarata juvenil.

#### **Fitoesterolemia**

El atesoramiento de fitoesteroles es asimismo una xantomatosis.

En el ojo desarrolla xantelasma y arcos seniles prematuros. Coexisten con xantomas tuberosos y coronariopatía.

El tratamiento se basa en la administración de colestiramina y en una dieta exenta de crustáceos y esteroides vegetales.

En la tabla 2 se sintetizan los datos desarrollados en este acápite.

#### **De las lipoproteínas**

##### **Hiperlipoproteinemias**

Frecuentemente asociadas a la diabetes, ocasionan xantelasma, lipemia retinal y xantomas iridopalpebrales. Con menor incidencia, Coats en el adulto.

##### **Hipolipoproteinemias**

Entre éstas se destacan:

##### **Enfermedad de Tangier**

Es una analfalipoproteinemia por el déficit de HDL autosómica recesiva. Se manifiesta con infiltración del estroma corneal con colesterol esterificado (*haze*) y una hipertrofia amigdalina de color amarillo anaranjado. Desde el punto de vista clínico hay hepatomegalia y neuropatía periférica.

Tratamiento: dieta baja en grasa, sustitución de estrógenos y lípidos. Levostatina<sup>8</sup>.

##### **Enfermedad de Bassen-Kornzweig**

Se trata de una abetalipoproteinemia por malabsorción y esteatorrea infantil. Los niveles sanguíneos de vitamina A y de colesterol son bajos. Los eritrocitos adquieren la forma de espuelas, llamados acantocitos.

En los niños produce ataxia y en los adultos una enfermedad cardiovascular. El hallazgo ocular más frecuente es la degeneración pigmentaria retinal (fig. 1) que responde llamativamente a la terapia con vitamina A en altas dosis. Menos frecuentemente provoca una oftalmoplejía<sup>9</sup>.

En la tabla 3 se resumen las precedentes dislipoproteinemias.

### Anomalías de los esfingolípidos

Las esfingolipidosis son afecciones autosómicas recesivas por acumulación de gangliósidos en el sistema nervioso central (tabla 4).

Las principales son:

#### *Leucodistrofias*

Elas incluyen la enfermedad de Krabbe o globosa y la leucodistrofia metacromática. Ambas producen una desmielinización difusa con el consiguiente deterioro neurológico y mental y atrofia óptica<sup>10</sup>.

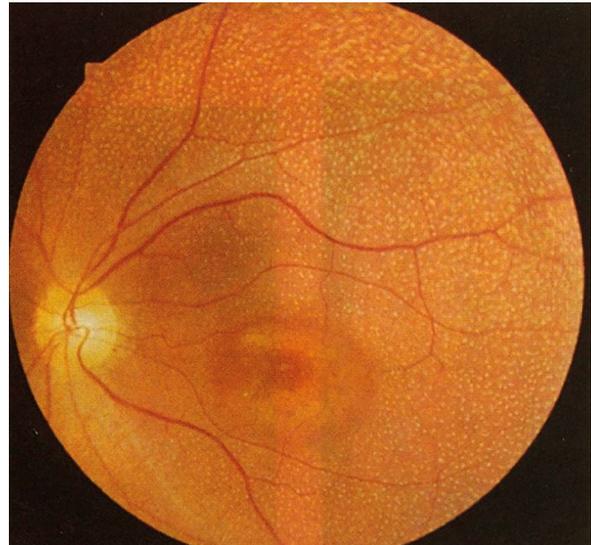


Figura 1. Retinitis punctata albescens.

Tabla 3. Dislipoproteinemias.

Enfermedad	Signos oculares	Signos sistémicos
Hiperlipoproteinemias	Lipemia retinal Xantelasma	Xantomas Arterioesclerosis
Tangier	Haze corneal Conjuntivitis amarillas	Hipertrofia amigdalina Hepatomegalia
Bassen Kornzweig	Degeneración pigmentaria Oftalmoplejía	Esteatorrea Cardiopatía

Tabla 4. Esfingolipidosis.

Enfermedad	Signos oculares	Signos sistémicos
Leucodistrofias	Atrofia óptica	Deterioro mental y neurológico
Niemann Pick	Mácula rojo cereza Ceguera	Retardo psicomotor Hepatoesplenomegalia
Gaucher	Mácula rojo cereza Estrabismo	Anemia hiperesplenismo Fracturas
Fabry	Córnea verticilada Cataratas vasos en tirabuzón	Hiperqueratosis Insuficiencia renal
Tay-Sachs	Mácula rojo cereza Atrofia óptica	Macrocefalia Convulsiones Sordera

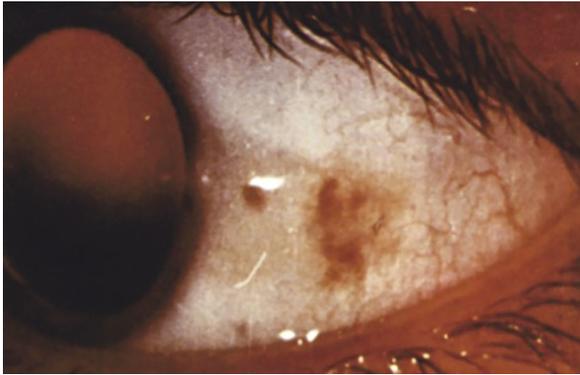


Figura 2. Pinguécula amarronada en Gaucher tipo 1.

#### **Enfermedad de Niemann Pick**

Se debe a la acumulación de esfingomielina en el cerebro y las vísceras.

La forma infantil es mortal. Coexiste retraso mental con una hepatoesplenomegalia y ceguera ocasionada por la infiltración de las células ganglionares de la retina.

El contraste del infiltrado blanquecino con la coloración coroidea produce una mácula rojo cereza.

#### **Enfermedad de Gaucher**

Se caracteriza por acumular esfingolípidos sin degradar en los histiocitos.

Aparece a cualquier edad. Predomina en los askenazis. La infiltración de la médula ósea y el hiperesplenismo generan anemia y trombocitopenia. En los huesos hay infartos locales que los erosionan, especialmente a las vértebras y el fémur. De modo que una fractura de cadera acompañada de esplenomegalia en una persona judeo-europea debe plantear la sospecha de un Gaucher.

Se puede presentar en tres formas:

**Tipo 1:** que se presenta frecuentemente en los judíos Ashkenazi, tiene una característica pinguécula amarronada a nivel de la conjuntiva nasal dada por la acumulación de células de Gaucher (fig. 2) y ocasionalmente con maculopatía.

**Tipo 2:** se caracteriza por un compromiso neurológico severo en los primeros seis meses de vida.

Presentan compromiso de los centros bulbares y estrabismo, con parálisis horizontal de la mirada. Existe una tríada diagnóstica constituida por opistótonos, trismus y estrabismo.

**Tipo 3:** se caracteriza por estrabismo y parálisis vertical de la mirada<sup>11</sup>.

El diagnóstico de certeza lo proporcionan las punciones medular y del bazo, que mostrarán la presencia de los histiocitos estriados, característicos del Gaucher. También es registrable una actividad deficiente de la glucocerebrooxidasa en los leucocitos circulantes.

Como terapia se utiliza actualmente la enzima alglucerasa, que lamentablemente tiene un costo elevado<sup>12</sup>.

#### **Enfermedad de Fabry**

Se la denomina también angioqueratoma difuso y se transmite en forma recesiva ligada al cromosoma X.

Por deficiencia de alfa-galactosidasa se acumula ceramida —que es un glucolípido en el endotelio vascular—, los glomérulos renales, el retículo-endotelio, los nervios periféricos y el miocardio. El resultado final se traduce en daño renal y patología vascular<sup>13</sup>.

Hacia la pubertad aparecen las características manchas hiperqueratósicas rojo azuladas.

El hallazgo ocular más frecuente es la opacificación bronceada verticilada de la córnea, que asimismo puede verse en las portadoras. Un 50% de los pacientes presenta cataratas radiales y suturales. En menor proporción exhiben edema periorbitario, papilar o retinal, una atrofia óptica y anomalías del calibre vascular en la retina y conjuntiva (vasos en tirabuzón).

Al no haber un daño del SNC, el tratamiento permite a través de la barrera hematoencefálica el aporte de la enzima deficitaria con la transfusión de plasma normal<sup>14</sup>.

#### **Enfermedad de Tay-Sachs**

Es la gangliosidosis más común. Predomina en los niños askenazis. De herencia autosómica recesiva, es letal antes de los tres años de edad y se debe

a la carencia de la hexosaminidasa, detectable en las lágrimas y el líquido amniótico.

El atesoramiento de gangliósidos en el SNC ocasiona debilidad muscular, convulsiones, macrocefalia y sordera.

Precozmente aparecen estrabismo y atrofia óptica con ceguera. La acumulación blanquecina de gangliósidos en las células ganglionares de la retina genera la clásica mácula rojo cereza, que por otra parte no es exclusiva del Tay-Sachs.

Si el comienzo es tardío, entre los 3 a 6 años de edad se retrasa la aparición de la atrofia del disco, no hay mácula rojo cereza pero suele en cambio desarrollarse una retinopatía pigmentaria.

### **Lipofuscinosis ceroide neuronal**

#### *Enfermedad de Batten-Mayou o de Vogt-Spielmeyer*

Es una entidad degenerativa causada por la acumulación citoplasmática en el SNC y la retina de un pigmento autofluorescente llamado cerolipofuscina. Se hereda en forma autosómica-recesiva, con poca frecuencia se la ha descrito como dominante.

Afecta ambos sexos y prevalece en los niños.

Sus formas de presentación son congénitas, juveniles o en el adulto.

La forma juvenil, llamada enfermedad de Batten-Mayou, que comienza hacia los 4-5 años, es la más frecuente.

**Sintomatología:** las manifestaciones cerebrales consisten en convulsiones, retraso mental, mioclonías, rigidez extrapiramidal y ataxia, las que se deben a una atrofia cerebral difusa.

Los oculares se evidencian por un progresivo deterioro visual y por una mácula que se asemeja a un ojo de buey. En el curso ulterior aparecen una retinopatía pigmentaria periférica con hemeralopía, atrofia óptica y adelgazamiento de los vasos retinales. En los estadios precoces la retina superior está menos afectada, pero la afección progresa hasta la pérdida de la visión.

**Diagnóstico:** se basa en el EEG con salvos de ondas lentas y agudas en un trazado de fondo de baja amplitud y desorganización.

Las RNM y el TAC evidencian la atrofia cerebral.

El ERG y los potenciales evocados, una atenuación o pérdida de la onda b. Histopatológicamente las inclusiones citoplasmáticas se tiñen positivamente para el ceroide y la lipofuscina.

La microscopía electrónica las evidencia con una configuración en huella dactilar.

No existe un tratamiento adecuado.

### **Mucopolipidosis**

Se trata de desórdenes metabólicos por la acumulación de gangliósidos como de mucopolisacáridos en los tejidos.

Las más importantes son las gangliosidosis GM tipos 1 y 2.

El tipo 1 es de presentación precoz y generalizada. Su sintomatología es semejante a la del Hurler, en tanto el tipo 2 se manifiesta en la edad juvenil.

Ambas cursan con daño cerebral progresivo por el depósito de queratán, que determina la muerte con o sin visceromegalias acompañantes.

En el ojo generan una atrofia óptica, estrabismo, retinosis pigmentaria y, en el tipo 1, una mácula rojo cereza.

### **Mucopolisacaridosis**

Esta anomalía metabólica se caracteriza por el depósito de mucopolisacáridos en los tejidos y su excreción por la vía renal.

Las más importantes son:

#### *Síndrome de Hurler o gargolismo*

Es de herencia autosómica recesiva puesto que por el déficit de la enzima L-iduronidasa se acumulan los sulfatos dermatán y heparán.

Congénitamente o poco después del nacimiento los pacientes presentan hidrocefalia y facies gargoiloide acompañadas de disostosis múltiples, retardo mental y del crecimiento, hepatoesplenomegalia y defectos cardíacos tales como insuficiencia aórtica.

Oftalmológicamente se expresa con hipertelorismo, ptosis y proptosis. Coexisten una retinopatía pigmentaria, atrofia óptica y el depósito en la



Figura 3. Enfermedad de Morquio. Tórax en barril.

córnea de sulfatos de heparán que le confieren un aspecto de vidrio molido.

El trasplante de médula ósea puede mejorar esta sintomatología ocular y aun prorrogar la muerte del paciente, que es habitual que ocurra en la adolescencia<sup>15</sup>.

#### ***Síndrome de Hunter***

Lo ocasiona una deficiencia o ausencia de la enzima iduronato-2-sulfatasa. Su sintomatología se asemeja a la del Hurler aunque en forma más atenuada.

A diferencia del resto de las mucopolisacaridosis se transmite de manera recesiva ligada al cromosoma X y no como síndrome autosómico-recesivo<sup>16</sup>.

#### ***Síndrome de Sanfilippo***

Su sustrato enzimático es sobretodo el atesoramiento de heparán al no degradarse normalmente.

Los pacientes presentan un severo retardo mental. Son menos intensas las anomalías esqueléticas o la hepatomegalia.

Los signos oftálmicos son similares a los del síndrome de Hunter<sup>17</sup>.

#### ***Síndrome de Morquio***

Diferentes defectos enzimáticos conducen a la acumulación tisular de queratán.

Hay una forma leve y otra severa. No existe retardo mental y es típica la deformidad del tórax en barril con marcado enanismo (fig. 3).

Es común que haya una atrofia óptica sin retinopatía. La córnea puede opacificarse tardíamente. En la tabla 5 se compilan las mucopolisacaridosis.

En resumen, en todos hay atrofia óptica y retinopatía pigmentaria. En el síndrome de Morquio faltan el retraso mental y la retinopatía.

### **Trastornos del metabolismo de los carbohidratos**

#### ***Diabetes***

Es la más difundida. Se tratará separadamente en el capítulo 6.

#### ***Atesoramiento del glucógeno o enfermedad de von Gierke***

Se trata de una disfunción autosómica-recesiva por deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfatasa.

Cursa con hipoglucemia e hiperlipidemia. Sus síntomas generales son: una diátesis hemorrágica, hepatomegalia y baja estatura.

La hiperlipemia genera lipemia retinal, xantomas y depósitos amarillentos paramaculares. La córnea, por la acumulación de glucógeno en los fibroblastos, suele opacificarse débilmente en su periferia.

#### ***Galactosemia***

Se acumulan galactosa y sus derivados al no degradarse a glucosa por la carencia de la fosfato-uridil-transferasa.

Sus síntomas son hepatoesplenomegalia e ictericia, convulsiones hipoglucémicas, aminoaciduria y eventual retraso mental. Todas estas manifestaciones se acentúan con la ingestión de leche.

Tabla 5. Mucopolisacaridosis.

Síndromes	Signos oculares	Signos clínicos
Hurler	Opacidad corneal Retinopatía pigmentosa Atrofia óptica	Facies gargoiloide Disostosis múltiple Hidrocefalia Retraso mental Insuficiencia aórtica
Hunter	<i>Idem</i> atenuados	<i>Idem</i> atenuados
San Filippo	Opacidad corneal Retinopatía pigmentosa Atrofia óptica	Retraso mental
Morchio	<i>Idem</i> sin retinopatía	Tórax en barril Enanismo No retraso mental

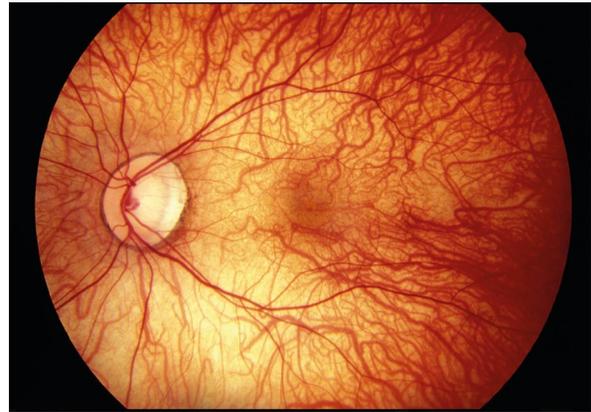


Figura 4. Fundus albino.

Un 70% de los casos desarrolla precozmente cataratas corticales, zonulares o lamelares.

Estos cambios lenticulares pueden progresar, ser prevenidos o detenidos con la supresión de la ingesta de galactosa.

### Anomalías hereditarias de los aminoácidos

Este grupo de afecciones está formado por:

#### **Albinismo**

Éste es a su vez un conjunto de entidades que tienen como común denominador la alteración del metabolismo pigmentario por déficit o mal transporte de la tirosinasa. Esta enzima es la responsable de la conversión de la aminotirosina en dopa en el proceso de síntesis de la melanina. El albinismo puede ser óculo-cutáneo o dominante o exclusivamente ocular:

#### **Albinismo óculo-cutáneo o dominante**

Hay ausencia de pigmentación melánica en la piel y el ojo al faltar la tirosinasa. Los pacientes con iris y retina acrómicos tienen una intensa fotofo-

bia, nistagmus o estrabismo. Asimismo, presentan ambliopía e importantes defectos refractivos.

#### **Albinismo exclusivamente ocular**

Es una condición ligada al sexo. Las mujeres portadoras tienen iris diáfanos y cúmulos de pigmento en la periferia retinal.

Los defectos pigmentarios no son tan intensos como en los de la forma dominante y hay un cierto grado de pigmentación (fig. 4).

#### **Síndrome de Waardenburg**

Es autosómico dominante. Se trata de un albinismo parcial caracterizado por un mechón blanco en la frente, confluencia de las cejas y heterocromía del iris, asociadas a sordera.

Stevens lo ha descrito en asociación con un lenticono<sup>18</sup>.

#### **Alcaptonuria u ocronosis**

Es una entidad autosómico-recesiva causada por el déficit de la oxidasa del ácido homogentísico que permite su acumulación en los cartílagos y en el

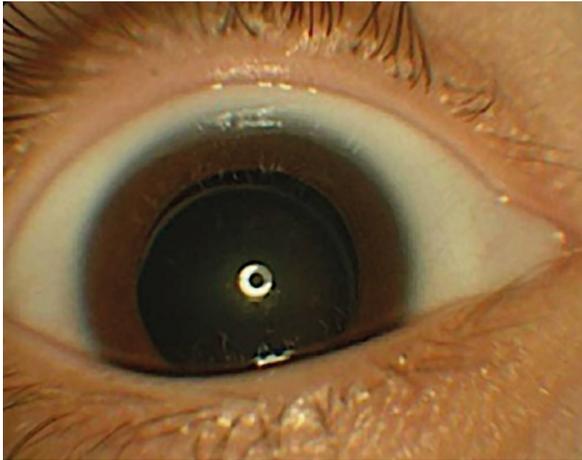


Figura 5. Homocistinuria. Ectopia del cristalino en cámara anterior.

tejido fibroso del organismo. Ello conduce a la degeneración de las articulaciones de los miembros y de la columna.

Hacia la tercera década de la vida aparece una coloración azul oscura en la piel que recubre los cartílagos (ocronosis).

El depósito del metabolito en las válvulas cardíacas produce una estenosis mitral o aórtica e incluso una insuficiencia coronaria.

La esclerótica a nivel de la inserción de los rectos laterales, la conjuntiva y la córnea se pigmentan intensamente<sup>19</sup>.

La orina se oscurece por la oxidación con el aire del ácido homogentísico excretado.

El tratamiento se basa en una reducción de la ingestión de fenilalanina y de tirosina, que son los precursores del ácido homogentísico.

Recientemente se ha demostrado que con la administración de nitisinona es posible disminuir drásticamente la excreción urinaria de ácido homogentísico<sup>20</sup>.

### **Cistinosis**

Tiene herencia recesiva autosómica. Se origina por la acumulación de cisteína, sobre todo en los riñones.

Retarda el crecimiento y por lo tanto genera un raquitismo rebelde en los niños. El pronóstico de la

cistinosis depende del diagnóstico precoz, la pronta instauración del tratamiento con cisteamina y el buen cumplimiento terapéutico<sup>21</sup>.

### **Síndrome de Fanconi**

La insuficiencia renal es de menor grado en los adolescentes y los adultos no la padecen.

La córnea, conjuntiva e iris se impregnan con los cristales policromáticos de cistina.

El diagnóstico se realiza por medio de una biopsia conjuntival o el dosaje de cistina o cisteína en los leucocitos.

Como tratamiento, para remover los cristales de la córnea, se utiliza un colirio de cisteamina. Si se fracasa se recurre a la queratoplastia<sup>22</sup>.

La insuficiencia renal hace necesario con frecuencia el trasplante del órgano.

### **Fenilcetonuria**

El déficit autosómico recesivo de la hidrolasa de la fenilalanina produce daño cerebral con convulsiones, la aparición de eczema e hipopigmentación albinoidea.

En el ojo, catarata y albinismo parcial.

Como profilaxis debe realizarse un examen de rutina de la orina e instituir un régimen alimenticio desprovisto de fenilalanina.

### **Homocistinuria**

Es una afección autosómico-recesiva en la que el cúmulo de metionina y homocisteína se debe a la inactividad de la cistationina-sintetasa.

Cursa con frecuentes episodios tromboembólicos. Un 50% de los pacientes presenta retardo mental. Otras manifestaciones son: fragilidad de la piel y cabello, rigidez articular, genu valgo o pie cavo y aracnodactilia<sup>23</sup>.

Un signo oftalmológico prominente es la ectopia del cristalino, herniado nasalmente y hacia abajo o su migración hacia la cámara anterior o al vítreo con glaucoma de bloqueo pupilar (fig. 5).

En menor proporción se observan cataratas, atrofia óptica, cambios pigmentarios en la retina periférica u oclusión vascular.

El tratamiento se sustenta en la administración de piridoxina, folatos, cisteína, antiagregantes plaquetarios y la realización de una facoéresis<sup>24</sup>.

### ***Síndrome óculo-cerebral de Lowe***

Es una aminoaciduria y proteinuria en varones jóvenes, probablemente debido a una herencia recesiva ligada al sexo.

Se manifiesta con hipotonía muscular, retraso psicomotor y raquitismo. Oftalmológicamente hay cataratas y glaucoma congénitos, buftalmo y microftalmía<sup>25</sup>.

### **Otras anomalías**

#### ***Enfermedad de Wilson o degeneración hepato-lenticular***

Es una grave disfunción hepática y neurológica progresiva por el depósito de cobre en hígado, cerebro, riñón y córnea.

Sus signos clínicos más salientes son cirrosis, corea, rigidez y psicosis que se acompañan en el ojo del típico anillo de Kayser-Fleischer, queratocócono y catarata en girasol, por el depósito de cobre en la córnea y el cristalino (fig. 6).

El anillo se ubica en la Descemet, extendido hasta el limbo sin intervalo lúcido, es de color cambiante según el ángulo de la iluminación, vira del usual amarillo-marrón al dorado, verde, rojo o azul o a una mezcla de estos colores. Aparece en el 95% de los afectados, de los cuales la totalidad tiene un compromiso neurológico. La catarata en girasol se presenta sólo en menos del 20% de los casos<sup>26</sup>.

Como tratamiento lo más efectivo consiste en la remoción de los depósitos de cobre con D-penicilamina, que además hace regresar los síntomas neurológicos y el anillo corneal.

La misma eficacia tiene el trasplante hepático.



Figura 6. Enfermedad de Wilson. Anillo de Kayser-Fleischer.

### ***Síndrome de Marfan***

Este tema se tratará separadamente en el capítulo 3.

### ***Hiperuricemia***

La gota es una hiperuricemia cuya incidencia es mayor en los hombres mayores de 50 años. Sus manifestaciones clínicas son artritis, tofos y nefrolitiasis<sup>27</sup>.

En el ojo el depósito de uratos en la córnea, conjuntiva, esclerótica e iris determina una intensa inflamación de tales estructuras.

La terapéutica habitualmente empleada es a base de agentes antihiperuricémicos tales como el alopurinol o el probenecid adicionados con antiinflamatorios como colchicina, indometacina y corticosteroides<sup>28</sup>.

### **Referencias**

1. Sugar A, Podos S. Ophthalmic aspects of inborn errors of metabolism. En: Mausolf FA. (ed.). *The eye and systemic disease*. St. Louis: Mosby, 1980.

2. Aminoff MJ. Refsum's disease. En: Tierney M Jr. *et al. Current medical diagnosis and treatment*. Connecticut: Appleton and Lange, 1995.
3. Baldwin EJ, Gibberd FB, Harley C *et al.* The effectiveness of long-term dietary therapy in the treatment of adult Refsum disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 954-957.
4. Glomset JA. The mechanism of the plasma cholesterol esterification reaction: plasma fatty acid transferase. *Biochim Biophys Acta* 1962; 65: 128-135.
5. Kunnen S, Van Eck M. Lecithin: cholesterol acyltransferase: old friend or foe in atherosclerosis? *J Lipid Res* 2012; 53: 1783-1799.
6. Norum KR. *et al.* Familial lecithin: cholesterol acetyltransferase deficiency. En: Stanbury, JB. *et al. The metabolic basis of inherited disease*. New York: McGraw Hill, 1972.
7. Saeedi R, Li M, Frohlich J. A review on lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency. *Clin Biochem* 2015; 48: 472-475.
8. Puntoni M, Sbrana F, Bigazzi F, Sampietro T. Tangier disease: epidemiology, pathophysiology, and management. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012; 12: 303-311.
9. Scott BB, Miller JP, Losowsky MS. Hypobetalipoproteinaemia: a variant of the Bassen-Kornzweig syndrome. *Gut* 1979; 20: 163-168.
10. Cogan DG, Kuwabara T, Moser H. Metachromatic leucodystrophy. *Ophthalmologica* 1970; 160: 2-17.
11. Alentado Morell N, Escrig Fernández R, Dalmau Serra J. Enfermedad de Gaucher tipo I: 10 años de experiencia en el tratamiento enzimático sustitutivo. *Acta Pediatr Esp* 2005; 63: 373-376.
12. Tsagaraki DP, Evangelidou AE, Tsilimbaris M *et al.* The significance of ophthalmologic evaluation in the early diagnosis of inborn errors of metabolism: the Cretan experience. *BMC Ophthalmol* 2002; 2: 2.
13. Samiy N. Ocular features of Fabry disease: diagnosis of a treatable life-threatening disorder. *Surv Ophthalmol* 2008; 53: 416-423.
14. Sher NA, Letson RD, Desnick RJ. The ocular manifestation in Fabry's disease. *Arch Ophthalmol* 1979; 97: 671-676.
15. Biswas J, Nandi K, Sridharan S, Ranjan P. Ocular manifestation of storage diseases. *Curr Opin Ophthalmol* 2008; 19: 507-511.
16. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolisaccharidosis. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS *et al.* (eds.). *The metabolic basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 1994.
17. Summers CG, Purple RL, Krivit W *et al.* Ocular changes in the mucopolysaccharidoses after bone marrow transplantation: a preliminary report. *Ophthalmology* 1989; 96: 977-984.
18. Stevens PR. Anterior lenticonus and the Waardenburg syndrome. *Br J Ophthalmol* 1970; 54: 621-623.
19. Ladu BN. Alcaptonuria. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS *et al.* (eds.). *The metabolic basis of inherited disease*. New York: Mac Graw-Hill, 1994.
20. Suwannarat P, O'Brien K, Perry MB *et al.* Use of nitisinone in patients with alcaptonuria. *Metabolism* 2005; 54: 719-728.
21. Ariceta G, Camacho JA, Fernández-Obispo M *et al.* Cistinosis en pacientes adolescentes y adultos: recomendaciones para la atención integral de la cistinosis. *Nefrología (Madrid)* 2015; 35: 304-321.
22. Kayser-Kupfer MI, Fujikawa L, Kuwabara T *et al.* Removal of corneal crystals by topical cysteamine in nephropathic cystinosis. *N Engl J Med* 1987; 316: 775-779.
23. Pyeritz RE. Homocystinuria. En: Beighton P (ed.). *Mac Kuskick's heritable disorders of connective tissue*. St. Louis: Mosby, 1993.
24. Wright AD, Martin N, Dodson PM. Homocysteine, folates, and the eye. *Eye (Lond)* 2008 22: 989-993.
25. Delleman JW, Bleeker-Wagemakers EM, van Veelen AW. Opacities of the lens indicating carrier status in the oculo-cerebro-renal (Lowe) syndrome. *J Pediatr Ophthalmol* 1977; 14: 205-212.
26. Scheimberg IH. Wilson disease. En: *Harrison's Principles of internal medicine*. 11th ed. New York: Mc Graw-Hill, 1987.
27. Burgos F, Capone RC. Ocular and systemic manifestations of gout. *Clin Eye Vis Care* 1996; 8: 155-163.
28. Smalley RV, Guaspari A, Haase-Statz S *et al.* Allopurinol: intravenous use for prevention and treatment of hyperuricemia. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1758-1763.

# FACOMATOSIS

Daniela Grayeb

Las facomatosis son síndromes neuroectodérmicos cuyo carácter común es el desarrollo de malformaciones pseudotumorales congénitas o posnatales precoces.

Estas anomalías tisulares o hamartomas no son primariamente neoplásicas pero en ocasiones experimentan una malignización.

Estos síndromes son:

1. Neurofibromatosis múltiple o enfermedad de von Recklinghausen
2. Esclerosis tuberosa o enfermedad de Bourneville
3. Angiomatosis encéfalo-trigeminal o enfermedad de Sturge-Weber
4. Angiomatosis neurorretinal o enfermedad de von Hippel-Lindau-Lagleyze
5. Hemangioma racemoso o síndrome de Wyburn-Mason
6. Incontinencia pigmenti o síndrome de Bloch-Sulzberger
7. Ataxia telangiectásica o síndrome de Louis Bar.

Todos ellos tienen un origen hereditario o familiar e interesan al ojo, la piel y el sistema nervioso central.

## Neurofibromatosis o enfermedad de von Recklinghausen

Fue descrita por primera vez por Von Recklinghausen en 1882 y correspondía a la forma de presentación más frecuente que es la que hoy se conoce como neurofibromatosis periférica<sup>1</sup>. Ocurre en forma familiar esporádica o con herencia autosómica dominante. Aunque es congénita y

puede manifestarse precozmente, es común que lo haga hacia la pubertad, durante el embarazo o en la menopausia.

Sus lesiones consisten en una proliferación difusa de las células de Schwann de los nervios periféricos (neuromas plexiformes), que produce nódulos subcutáneos o elefantiasis de la piel y se acompaña de manchas típicas color café con leche.

El esqueleto se afecta con erosiones e hipertrofia ósea.

Más importante es el desarrollo de tumores, meningiomas y gliomas intracraneales y oculares.

En una forma de la enfermedad predomina el compromiso del nervio acústico: tumor del ángulo pontino<sup>2</sup>. Generalmente lo acompañan otras tumores intracraneales o espinales. Con menor frecuencia los pacientes presentan retardo mental, endocrinopatías y escoliosis. Se ha observado una incidencia aumentada del feocromocitoma<sup>3</sup>.

Las manifestaciones oculares ocurren en los párpados, con hipertrofia dérmica y ptosis asociadas a pigmentaciones de la piel y anomalías de las cejas y pestañas. En conjuntiva, córnea e iris los tumores de sus nervios adoptan forma de pequeños nódulos amarrados; con mielinización y engrosamiento de ellos en el limbo corneal. Estos últimos fueron descritos por Lisch y se consideran patognomónicos<sup>4</sup>.

En la coroides y la retina los neurofibromas tienen el aspecto de los tumores blanco-grisáceos de la esclerosis tuberosa.

El nervio óptico puede ser el asiento de un glioma —generalmente un astrocitoma— que agranda el foramen óptico.

Los schwannomas de los nervios ciliares y el espesamiento de la coroides en ocasiones originan un hidrofthalmos o glaucoma congénito de ángulo abierto unilateral<sup>5</sup>.

En la órbita, por la hiperostosis de sus paredes, pueden producir una proptosis y, dado la erosión del techo orbitario, es pulsátil por la transmisión del latido cerebral.

Es importante saber que la localización ocular puede consistir en la única expresión de la neurofibromatosis<sup>6</sup>.

Los neurofibromas periféricos pueden sufrir una transformación maligna sarcomatosa.

El tratamiento es paliativo. Se escinden los tumores accesibles, se trata el glaucoma y los gliomas del óptico son pasibles de radioterapia.

### **Esclerosis tuberosa o enfermedad de Bourneville**

Fue descrita por Bourneville en 1880<sup>7</sup> y posteriormente Vogt publicó su clásica tríada de epilepsia, retardo mental y adenoma sebáceo<sup>8</sup>.

Es de patogenia desconocida, incidencia esporádica y familiar o de herencia autosómica dominante. Se caracteriza por presentar adenomas sebáceos, retardo mental, epilepsia y lesiones óculo-cerebrales.

A semejanza de la neurofibromatosis, la esclerosis tuberosa —también denominada epiloia— aparece tanto en la infancia como en la adultez.

Las lesiones cutáneas, los adenomas sebáceos o los angiofibromas de Pringle se evidencian entre los 5 y 10 años de edad. Consisten en pequeños nódulos rojizos localizados en las mejillas, los pliegues lateronasaes y labiales, mentón, frente y cuello.

Otras lesiones cutáneas son los fibromas subungueales y unas placas coriáceas y manchas blanco-cenicientas con formas de hojas, visibles en el tronco.

Las manifestaciones neurológicas consisten en convulsiones y retardo psicomotor de instalación precoz, asociadas a calcificaciones cerebrales a predominio periventricular.

Con frecuencia se asocian rabiomiomas cardíacos, quistes óseos y pulmonares o tumores viscerales benignos.

En el ojo su expresión es en forma de tumores retinales blanquecinos, hamartomas astrocíticos, únicos o múltiples, planos o elevados, con aspecto de mórulas que, si están localizados en el cerebro, se calcifican.

Se ha observado asimismo una mayor incidencia de drusen en el nervio óptico.

El tratamiento consiste en controlar las lesiones retinales sintomáticas si se presenta con edema macular o neovascularización coroidea con terapia fotodinámica, fotocoagulación con láser argón o anti-VEGF intravítreo<sup>9</sup>.

### **Angiomatosis encéfalo-trigeminal o enfermedad de Sturge-Weber**

Se trata de un síndrome caracterizado por la presencia de angiomas leptomeníngeos, faciales y coroides homolaterales.

Aparece en el nacimiento en ambos sexos, en forma esporádica y a predominio unilateral.

El angioma cutáneo se extiende en el área de distribución de las dos primeras ramas del trigémino, por la cara y el cuello y desfigura el rostro por la hipertrofia del tejido conectivo de la dermis (fig. 1).

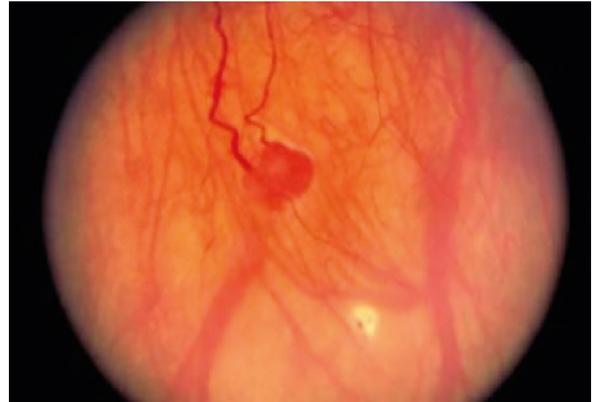
El asiento leptomeníngeo de la angiomatosis ocasiona convulsiones focales o generalizadas, hemianestias o paresias, junto con atrofas corticales cerebrales y cerebelosas.

La anomalía ocular más importante es el glaucoma congénito ipsilateral. Su incidencia varía entre el 30% y el 70% de los casos. La conjuntiva suele mostrar vasos dilatados y tortuosos. La coroides es oscura en el área del angioma y puede haber una heterocromía del iris. Al diagnóstico se llega después del segundo año cuando radiológicamente puede verse una calcificación cerebral en rieles, predominando en la región parieto-occipital<sup>10</sup>.

El tratamiento está casi exclusivamente dirigido a tratar las crisis convulsivas, el desprendimiento retinal por exudación de los hemangiomas coroides y el glaucoma. El manejo del glaucoma suele ser dificultoso debido a su aparición temprana y generalmente con daño severo del nervio óptico al momento del diagnóstico y falta de respuesta a los



**Figura 1.** Angioma facial en enfermedad de Sturge Weber.



**Figura 2.** Angiomatosis cerebro-retinal de Von Hippel Lindau Lagleyze.

tratamientos convencionales. Los hemangiomas coroideos pueden generar desprendimientos de retina exudativos por lo que su tratamiento consiste en su foto-destrucción<sup>11</sup>.

### **Angiomatosis cerebro-retinal o enfermedad de von Hippel-Lindau-Lagleyze**

Es la asociación de hemangiomas cavernosos de cerebelo y retina que en realidad son hemangioblastomas de herencia dominante irregular.

Cuando se localizan en el cerebelo o en la médula espinal producen la sintomatología correspondiente a la de lesiones ocupantes de la fosa posterior o del raquis. Ocasionalmente generan convulsiones y retardo mental.

En otras localizaciones viscerales los hemangiomas pueden transformarse en tumores malignos tales como feocromocitomas suprarrenales, carcinomas ováricos, renales, del hígado y el bazo.

Los de asiento ocular son bilaterales en un 50% de los casos.

Si el asiento es la retina la presentación es en forma de una tumoración rojiza elevada como un balón al que confluyen gruesos vasos indistinguibles como arterias o venas (fig. 2).

Un hemangioma capilar yuxtapapilar en ocasiones es la primera manifestación de un von Hippel.

Los tumores pueden sufrir exudación, hemorragias y organización, ocasionando desprendimientos de retina o glaucomas secundarios.

El pronóstico es sombrío si hay lesiones neurológicas o viscerales graves. Para estos casos se ha propuesto la utilización de anti VEGF sistémicos<sup>12</sup>.

El glaucoma debe tratarse. En los períodos iniciales es factible fotocoagulación o criocoagulación de los hemangiomas e inclusive, si son accesibles, extirparlos quirúrgicamente.

Otra alternativa es la utilización de braquiterapia o del acelerador lineal para una radiocirugía.

En los casos de localización posterior se recomienda la terapia fotodinámica con verteporfin o la aplicación intravítrea de anti VEGF o triamcinolona<sup>14</sup>.

### **Hemangioma racimoso o síndrome de Wyburn-Mason**

Es congénito, de origen desconocido y afecta a ambos sexos.

Se caracteriza por el desarrollo de hemangiomas en racimos en el cerebro medio y la retina del mismo

lado. En estas localizaciones se le asocian aneurismas arteriovenosos.

Se ha relatado su coexistencia con otras facomatosis.

Los síntomas neurológicos y oftálmicos se hacen evidentes hacia la tercera década de la vida. Los cerebrales son de expresión variable según el grado de las malformaciones: cefalea, convulsiones, parálisis de los nervios craneales, cambios psíquicos y visuales cuando compromete la vía visual.

En el ojo las anomalías arteriales ocasionan pocos síntomas, a excepción de una hemorragia vítrea, desprendimiento de retina o de un glaucoma neovascular en los casos graves<sup>15</sup>.

### **Incontinencia pigmenti o síndrome de Bloch-Sulzberger**

Es una afección rara de origen genético ligado al sexo que afecta principalmente al sistema nervioso central y a la piel aunque no infrecuentemente dientes (retraso de la dentición y dientes cónicos), pelos (alopecia en forma de corona en el cuero cabelludo), uñas (onicogrifosis) y ojos.

Es casi patrimonio de las niñas pero cuando el afectado es varón su curso clínico es mucho más severo o fatal.

Las manifestaciones cutáneas cursan en cuatro etapas denominadas vesiculosa, verrugosa, pigmentosa y atrófica. Cuando está en su estadio pigmentario —que es más característico— aparecen en piel manchas grisáceas llamadas “dermatosis en salpicadura”.

Aproximadamente un tercio de los enfermos presentan lesiones oculares, tales como estrabismo, catarata, atrofia óptica, nistagmus, hipoplasia iridiana y desprendimiento de retina. Esta última es consecuencia de proliferación vítrea neovascular y fibrosa con tracción retinal similar a la retinopatía del prematuro<sup>16</sup>.

Este final lleva a una leucocoria y como se trata de niños el diagnóstico diferencial de un retinoblastoma es mandatorio.

El tratamiento específico no existe y se emplea láser y criocoagulación para tratar principalmente

la proliferación vitreoretinal y desprendimiento traccional de retina<sup>17</sup>.

### **Ataxia telangiectásica o síndrome de Louis Bar**

Este cuadro —muy poco frecuente— se caracteriza por ataxia cerebelosa progresiva, inmunodeficiencia e infecciones recurrentes, telangiectasias óculo-cutáneas y anomalías oculomotoras.

Se inicia antes de los dos años por una mutación en el cromosoma 11q22-23 y su presentación es una ataxia de progresión lenta en las cuatro extremidades, que en la segunda década de la vida puede impedir caminar.

Como la síntesis de IgA e IgE o ambas están reducidas por defectos inmunológicos, son frecuentes las infecciones a repetición, especialmente las del tracto respiratorio.

Otras localizaciones generales de las telangiectasias son los pliegues de flexión de los miembros superiores e inferiores, dorso de la nariz y orejas.

En el ojo, los vasos de la conjuntiva bulbar no protegida por los párpados aparecen telangiectásicos y tortuosos, conocidos como “venas de araña”. Estas anomalías vasculares no tienen significación patológica como en el Von Hippel Lindau o Sturge Weber. No se han reportado casos de glaucoma. A veces a estos signos se agregan estrabismo, nistagmus y apraxia oculomotor<sup>18</sup>.

Como en otras facomatosis, en ésta también está aumentado el riesgo de padecer neoplasias (tumor del cerebro, cáncer gástrico, linfoma o leucemia), razón por la que en estos casos el consejo genético es necesario (un caso sobre cuatro embarazos).

El tratamiento consiste en la cirugía del estrabismo, la prevención de la ambliopía en pacientes con nistagmus e insuficiencia de convergencia<sup>19-20</sup>.

### **Referencias**

1. Von Recklinghausen FD. *Ueber die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen*. Berlin: Hirschwald, 1882.
2. Mulvihill JJ, Parry DM, Sherman JL *et al*. NIH conference. Neurofibromatosis 1 (Recklinghausen

disease) and neurofibromatosis 2 (bilateral acoustic neurofibromatosis): an update. *Ann Intern Med* 1990; 113: 39-52.

3. Herrera RN, Miotti JA, Fuentes CM *et al.* Feocromocitoma asociado a neurofibromatosis de von Recklinghausen. *Medicina (B Aires)* 2007; 67: 475-477.

4. Huson S, Jones D, Beck L. Ophthalmic manifestations of neurofibromatosis. *Br J Ophthalmol* 1987; 71: 235-238.

5. Korf BR. Ophthalmological issues in the neurofibromatoses. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1996; 33: 255-259.

6. Sippel KC. Ocular findings in neurofibromatosis type 1. *Int Ophthalmol Clin* 2001; 41: 25-40.

7. Bourneville DM. Sclerose tubereuse der circonvolutions cerebrales: idiotie et epilepsie hemiplegique. *Arch Neurol (Paris)* 1880; 1: 81-91.

8. Vogt H. Zur Diagnostik der tuberösen Sklerose. *Zeitschrift Erforschung jugendlichen Schwachsinn* 1908; 2: 1-16.

9. Kumari S, Arora I, Gupta DC. Ocular manifestations in tuberous sclerosis: a case report. *Int J Sci Res* 2019; 8: 64.

10. Mantelli F, Bruscolini A, La Cava M *et al.* Ocular manifestations of Sturge-Weber syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. *Clin Ophthalmol* 2016; 10: 871-878.

11. Patrianakos TD, Nagao K, Walton DS. Surgical management of glaucoma with the Sturge Weber syndrome. *Int Ophthalmol Clin* 2008; 48: 63-78.

12. Tshipursky MS, Golchet PR, Jampol LJ. Photodynamic therapy of choroidal hemangioma

in Sturge-Weber syndrome, with a review of treatments for diffuse and circumscribed choroidal hemangiomas. *Surv Ophthalmol* 2011; 56: 68-85.

13. Wong WT, Chew EY. Ocular von Hippel-Lindau disease: clinical update and emerging treatments. *Curr Opin Ophthalmol* 2008; 19: 213-217.

14. Aiello LP, George DJ, Cahill MT *et al.* Rapid and durable recovery of visual function in a patient with von Hippel-Lindau syndrome after systemic therapy with vascular endothelial growth factor receptor inhibitor su5416. *Ophthalmology* 2002; 109: 1745-1751.

15. Chew EY. Ocular manifestations of von Hippel-Lindau disease: clinical and genetic investigations. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2005; 103: 495-511.

16. Medina FM, Maia OO Jr, Takahashi WY. Rhegmatogenous retinal detachment in Wyburn-Mason syndrome: case report. *Arq Bras Oftalmol* 2010; 73: 88-91.

17. Holmström G, Thorén K. Ocular manifestations of incontinentia pigmenti. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 348-353.

18. Rahi J, Hungerford J. Early diagnosis of the retinopathy of incontinentia pigmenti: successful treatment by cryotherapy. *Br J Ophthalmol* 1990; 74: 377-379.

19. Farr AK, Shalev V, Crawford TO *et al.* Ocular manifestations of ataxia-telangiectasia. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 891-896.

20. Zee DS, Yee RD, Cogan DG *et al.* Ocular motor abnormalities in hereditary cerebellar ataxia. *Brain* 1976; 99: 207-234.