



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN  
Luis Guillermo Ibarra Ibarra  
ESPECIALIDAD EN:  
***Oftalmología***

***SÍNDROME DE STICKLER, SERIE DE CASOS***

**T E S I S**  
PARA OBTENER EL GRADO DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN:  
***Oftalmología***

**P R E S E N T A:**  
*Ma. Guadalupe Cabrera de los Cobos*

PROFESOR TITULAR  
*Dra. Elizabeth Mundo Fernández*

DIRECTORES DE TESIS  
*Dra. Dalila Rodríguez Juárez*  
*Dr. Alberto Hidalgo Bravo*



Ciudad de México Julio 2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# ***SÍNDROME DE STICKLER, SERIE DE CASOS***

---

DRA. ELIZABETH MUNDO FERNÁNDEZ  
**PROFESOR TITULAR**

---

DRA. DALILA RODRIGUEZ JUAREZ  
**DIRECTOR DE TESIS**

---

DR. ALBERTO HIDALGO BRAVO  
**ASESOR DE TESIS**

# ***SÍNDROME DE STICKLER, SERIE DE CASOS***

---

**DRA. MATILDE L. ENRÍQUEZ SANDOVAL  
DIRECTORA DE EDUCACIÓN EN SALUD**

---

**DR. HUMBERTO VARGAS FLORES  
SUBDIRECCIÓN DE EDUCACIÓN MÉDICA**

---

**DR. ROGELIO SANDOVAL VEGA GIL  
JEFE DEL SERVICIO DE EDUCACIÓN MÉDICA DE POSGRADO**

## ÍNDICE

Resumen	5
Introducción	6
Objetivo	7
Marco Teórico	8
Justificación	18
Planteamiento del problema	18
Material y Métodos	19
Resultados	28
Discusión	29
Conclusión	30
Bibliografía	31

## RESUMEN

Antecedentes: El Síndrome de Stickler es una colagenopatía multisistémica encontrada con frecuencia por los oftalmólogos debido a la alta tasa de complicaciones oculares como miopía congénita, catarata lamelar, y desprendimiento de retina. Se considera la causa más común de desprendimiento de retina familiar y la causa más común de desprendimiento de retina infantil, por lo que la detección y el diagnóstico tempranos son fundamentales para mejorar el resultado y pronóstico visual de estos pacientes. Objetivo: El objetivo de este presente estudio es reportar dos casos de pacientes, madre e hija, con Síndrome de Stickler, ambos con desprendimiento de retina, capturando las características clínicas tanto oculares como no oculares. Materiales y Métodos: se reportan dos casos de Síndrome de Stickler. Resultados: puntos para el diagnóstico clínico caso 1: 8 puntos, caso 2: 3 puntos. Discusión: El caso 1, con un resultado de 8 puntos, con criterios mayores oftalmológicos, auditivos y orofaciales, y menores en anomalías esqueléticas e historia familiar, se considera con diagnóstico clínico de Síndrome de Stickler; el caso 2 se obtuvo un resultado de 3 puntos, con un criterio mayor oftalmológico y un menor de historia familiar, se considera con sospecha clínica de Síndrome de Stickler. Conclusión: Es la principal causa de desprendimiento de retina regmatógeno hereditario y desprendimiento de retina regmatógeno en la infancia, por lo que es importante su diagnóstico pronto para evitar estas complicaciones, así como el estudio de familiares directos. El diagnóstico clínico se basa en criterios diagnósticos, sin embargo, se recomienda también el estudio genético.

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Stickler es una colagenopatía multisistémica encontrada con frecuencia por los oftalmólogos debido a la alta tasa de complicaciones oculares como miopía congénita, catarata lamelar, y desprendimiento de retina. También se encuentra afectación en el oído, como la pérdida auditiva tanto conductiva como neurosensorial de alta frecuencia; en las articulaciones como en la hipermovilidad y artritis prematura: y en la cara y paladar como la hipoplasia de la mitad de la cara, secuencia de Pierre Robin y paladar hendido.

Se considera la causa más común de desprendimiento de retina familiar y la causa más común de desprendimiento de retina infantil, por lo que la detección y el diagnóstico tempranos son fundamentales para mejorar el resultado y pronóstico visual de estos pacientes.

El Síndrome de Stickler es causado por variantes genéticas en los genes que codifican o afectan el ensamblaje de los tipos de colágeno II, IX y XI, y se puede heredar tanto en modos de herencia dominantes, siendo lo más frecuente, como recesivos, en los casos más raros.

La forma más común es el Síndrome de Stickler tipo 1, causado por variantes heterocigóticas de pérdida de función de COL2A1 que causan haploinsuficiencia. Estos pacientes tienen un riesgo muy alto de desprendimiento de retina, superior al 50 % de riesgo de por vida, y si tienen desprendimiento de retina en un ojo, tienen más del 80 % de posibilidades de desprendimiento de retina en el otro ojo.

Por lo anterior, en el presente estudio, se analizarán dos casos clínicos de dos pacientes del Instituto Nacional de Rehabilitación con el diagnóstico de Síndrome de Stickler con el objetivo de esclarecer la prevalencia, incidencia, factores de riesgo, genética, fisiopatología, presentación clínica tanto ocular como sistémica, los métodos de diagnóstico del Síndrome de Stickler y con ello lograr establecer un tratamiento temprano

y una profilaxis oportuna en las próximas generaciones para evitar el desprendimiento de retina y ceguera.

## **OBJETIVO**

### **Objetivo general:**

El objetivo de este presente estudio es reportar dos casos de pacientes, madre e hija, con Síndrome de Stickler, ambos con desprendimiento de retina, capturando las características clínicas tanto oculares como no oculares.

### **Objetivos secundarios:**

- Se hace una revisión bibliográfica sobre las alteraciones genéticas que conllevan al Síndrome de Stickler, así como las variables heredables autosómicas dominantes y recesivas.
- Se detallan las características fenotípicas oculares y no oculares de los pacientes con Síndrome de Stickler, de acuerdo con el tipo y gen alterado.
- Se explican las complicaciones que se presentan a través de la historia natural de la enfermedad, centrándonos en el desprendimiento de retina.
- Se exponen los criterios tanto clínicos como genéticos utilizados para el diagnóstico del Síndrome de Stickler.
- Se revisan las técnicas profilácticas utilizadas para evitar el desprendimiento de retina en el Síndrome de Stickler.



## MARCO TEÓRICO

El síndrome de Stickler es un trastorno hereditario del tejido conectivo, que generalmente es causado por variantes patogénicas de los genes que codifican los colágenos fibrilares II, IX y XI, que se encuentran en el humor vítreo, así como en el cartílago hialino y elástico. Afecta a 1 de cada 7500 a 9000 recién nacidos, y es la principal causa de desprendimiento de retina regmatógeno hereditario y desprendimiento de retina regmatógeno en la infancia. (1) Se informó que el 50-73% de los pacientes desarrollaron RD en su vida, y hasta el 75% de los pacientes fueron bilaterales. (2)

El síndrome es un trastorno hereditario del tejido conectivo del colágeno fibrilar asociado con megaloftalmos congénitos, desprendimiento de retina, sordera, paladar hendido, secuencia de Pierre-Robin, hiperlaxitud articular y artritis prematura. Ha surgido como la manifestación más común del espectro de colagenopatías tipo II/XI, que también incluye displasia congénita espondiloepifisaria (SEDC), displasia de Kniest, displasia metatrópica y acondrogénesis tipo II. (3)

El síndrome de Stickler fue informado por primera vez por Gunnar Stickler et al. en 1965 como “artro-oftalmopatía progresiva hereditaria”, inicialmente se pensó que era una condición monogénica autosómica dominante que afectaba tanto a las articulaciones como a los ojos. Dos años más tarde, se informó que la madre y el hijo, también padecían pérdida auditiva neurosensorial. (1)

El análisis implicó al gen COL2A1 para el colágeno tipo II en la mayoría de los casos, y la primera variante patogénica del gen fue posteriormente confirmada. Después, el análisis genético molecular también confirmó una variante patogénica COL2A1 en el pedigrí original informado por Gunnar Stickler. (3)

Snead y colaboradores fueron los primeros en informar diferentes fenotipos vítreos relacionados con la heterogeneidad genética en el síndrome de Stickler, y esto se confirmó con el primer informe de una variante patógena de COL11A1 en el síndrome de Stickler tipo 2 y COL11A2 en el tipo no ocular Síndrome de Stickler (también conocido como displasia oto-espondilo-megaepifisaria dominante (OSMED)) (3)

El Síndrome de Stickler es genéticamente complejo. Las formas más comunes son autosómicas dominantes (AD), pero otras formas se heredan de forma autosómica recesiva (AR). Además, exhibe heterogeneidad genética, ya que existen variantes patogénicas en 6 genes diferentes que pueden asociarse a este síndrome. (4)

La familia del colágeno es el grupo de proteínas más abundante, consiste en un grupo heterogéneo de glicoproteínas extracelulares que incorporan al menos un dominio de triple hélice. Las mutaciones que afectan a los genes que codifican estos tres colágenos fibrilares causan el síndrome de Stickler, pero la mayoría se debe a defectos en el componente estructural principal, el colágeno tipo II. (3)

Los tipos de colágeno se designan con números romanos y los genes que codifican sus bloques de construcción de proteínas constituyentes reciben una nomenclatura de números arábigos. A partir de esto, se verá que el colágeno tipo II (un homotrímero) solo tiene un único gen codificante, que se llama COL2A1, cuyo locus está en el brazo largo del cromosoma 12. El colágeno tipo XI se forma como un heterotrímero de tres cadenas constituyentes diferentes, cada una codificada por tres genes diferentes: COL11A1, COL11A2 y COL2A1. El colágeno tipo IX también es un heterotrímero formado por tres cadenas constituyentes diferentes codificadas por tres genes diferentes: COL9A1, COL9A2 y COL9A3. El tipo XI se expresa en formas alternativas en diferentes tejidos. Mientras que la cadena  $\alpha 1$  del colágeno tipo XI se expresa tanto en el tejido ocular como en el cartilaginoso. La cadena  $\alpha 2$  se expresa predominantemente en tejido no ocular, como en el cartílago. Los defectos que afectan a esta última proteína, por lo tanto, dan como resultado una artropatía con un fenotipo ocular no afectado o normal, mientras que los

defectos que afectan a la primera darán como resultado un síndrome de Stickler "completo" que afecta tanto a la organización ocular como al esquelético. (3)

En familias con herencia autosómica dominante, los individuos afectados tienen un 50% de posibilidades de transmitir la variante patógena a la descendencia. En familias con herencia autosómica recesiva, cada hermano de un individuo afectado tiene un 25 % de posibilidades de estar afectado, un 50 % de posibilidades de ser un portador asintomático y un 25 % de posibilidades de no estar afectado y no ser portador. (5)

En la siguiente tabla se muestran los subgrupos del Síndrome de Stickler, con herencia AD y AR: (3,6,7,8,17)

Tipo	Gen	Localización citogenética	Características distintivas
Tipo 1	COL2A1	12q13.11	Anomalía vítrea congénita membranosa tipo 1, megaloftalmos congénito, sordera, artropatía, paladar hendido. Alto riesgo de ceguera.
Tipo 2	COL11A1	1p21.1	Anomalía vítrea congénita tipo 2, megaloftalmos congénito, sordera, artropatía, paladar hendido.
Tipo 3	COL11A2	6p21.32	Forma no ocular del síndrome de Stickler. Fenotipo vítreo y ocular normal, sordera, artropatía, paladar hendido.
Tipo 4	COL9A1	6q13	Herencia recesiva, sordera neurosensorial, miopía, vitreoretinopatía, displasia epifisaria.
	COL9A2	1p34.2	

Solo ocular	COL2A1	12q13.11	Anomalía vítrea congénita membranosa tipo 1, desprendimiento de retina, megaloftalmos congénito. Sin características sistémicas. Alto riesgo de ceguera
Tipo 7	BMP4	14q22.2	Vítreo hipoplásico, desprendimiento de retina, sordera, artropatía, anomalía del paladar, displasia renal.
Tipo 8	LOXL3	2p13.1	Herencia recesiva, miopía congénita, vítreo hipoplásico, anomalía del paladar, artropatía, facies normales, audición normal.

Las causas moleculares de los síndromes de Stickler son mutaciones en el colágeno tipo II o tipo XI. (9)

Este síndrome exhibe una variabilidad fenotípica inter e intrafamiliar significativa, por lo cual, los individuos con la misma variante patogénica pueden presentar diferentes manifestaciones clínicas, incluso dentro de las familias. Sin embargo, la penetrancia parece ser completa, lo que significa que todos los individuos afectados manifestarán algunas características de la afección. (3)

La expresión fenotípica del síndrome de Stickler se manifestará en cuatro áreas distintas: ocular, orofacial, auditiva y musculoesquelética.

La mayoría de los pacientes con síndrome de Stickler, tienen miopía, esta suele ser congénita, no progresiva y de alto grado. Se asocia con la catarata en un 43% (13). Las cataratas pueden ser congénitas y muchas muestran una distribución cortical. (10)

Las anomalías de la formación del vítreo y la arquitectura del gel son patognomónicas del síndrome de Stickler. Se pueden reconocer dos fenotipos. La mayoría de los pacientes tienen una anomalía congénita característica del vítreo, el tipo 1, esto se correlaciona con defectos en el procolágeno tipo II, en el que un gel vítreo aparentemente vestigial ocupa el espacio retrolental inmediato, rodeado por una membrana plegada distinta. El resto de los pacientes tiene el tipo 2, un fenotipo diferente con haces de fibras escasas e irregularmente engrosadas a lo largo de la cavidad vítrea. (10)

Las anomalías del desarrollo del ángulo de drenaje de la cámara anterior predisponen a los pacientes al glaucoma (10), este es un hallazgo relativamente poco común y que en la mayoría de los pacientes con glaucoma, se trata de un fenómeno de cierre angular crónico progresivo que resulta del desprendimiento de retina y vitreorretinopatía proliferativa que causa oclusión secundaria del ángulo celular (3).

La complicación oftalmológica más grave se relaciona con el alto riesgo de desprendimiento de retina secundario a un desgarro gigante. El desprendimiento de retina representa una causa importante de discapacidad en pacientes con síndrome de Stickler, y algunas series han informado tasas de desprendimiento del 65 % hasta el 73%, bilateral en el 48% y unilateral el 25%. (11)

La edad promedio del desprendimiento de retina en Síndrome de Stickler es de 10 a 30 años y es una causa importante de ceguera de retina en niños. Las personas con desprendimiento de retina a menudo requieren múltiples intervenciones quirúrgicas, con una alta tasa de recurrencia y un mal pronóstico visual. Por esta razón, se ha explorado la intervención profiláctica para ayudar a preservar la visión de estas personas, y la detección y el diagnóstico tempranos son fundamentales. (4)

Clásicamente, los pacientes muestran una cara media plana con un puente nasal deprimido, protrusión nasal reducida, narinas antevertidas y micrognatia. Las características faciales son tan variables que por sí solas no son confiables para hacer un diagnóstico. (10)

Todos los subgrupos del síndrome de Stickler con compromiso sistémico pueden exhibir anomalías de hendidura del paladar duro o blando. Las anomalías del paladar duro y blando se asocian con frecuencia con deterioro de la función de la trompa de Eustaquio y deterioro del oído medio. (3)

La pérdida de audición es una característica común en el síndrome de Stickler, expresada en el 63% de todos los pacientes. Alrededor de dos tercios de estos pacientes con problemas de audición expresan una pérdida puramente neurosensorial. Esta prevalencia aumenta con la edad avanzada, muy probablemente no solo debido a la pérdida de audición relacionada con la edad. La pérdida auditiva conductiva y mixta se encuentra principalmente en niños con síndrome de Stickler y en pacientes con antecedentes de un defecto del paladar, pero también puede estar presente en adultos. (12,14)

Alrededor del 75% de todos los pacientes de Stickler tienen síndrome de Stickler tipo I, causado por mutaciones en COL2A1. Este tipo tiene el mejor pronóstico en cuanto a la audición: el 52,2% de las personas afectadas presentan hipoacusia, que en su mayoría es neurosensorial. (12)

Muchos de los pacientes tienen evidencia de displasia espondiloepifisaria leve con anomalías espinales frecuentes como escoliosis, deformidades cifóticas tipo Scheuermann y espondilolistesis. La osteoartritis prematura es común en el síndrome de Stickler y parece haber una predisposición a las complicaciones de la cabeza femoral, osteocondritis disecante, enfermedad de Osgood Schlatter, protrusión acetabular, deslizamiento de epífisis, condrolisis y osteopenia. La enfermedad de Forestier (hiperostosis esquelética difusa) es un diagnóstico radiográfico bien conocido, generalmente visto en pacientes con parámetros metabólicos anormales como diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hiperuricemia y otros. Los pacientes con inestabilidad patelar sintomática tendrán inestabilidad patelar objetiva (dislocación atraumática verdadera con una anomalía anatómica) o inestabilidad patelar potencial (dolor, atrapamiento o bloqueo de la

articulación femorrotuliana e incapacidad para rehabilitar el cuádriceps con una anomalía anatómica). (15)

Entre otras manifestaciones se encuentra el prolapso mitral, retraso mental, el cual suele ser infrecuente y en todo caso moderado o ligero y delgadez. (16)

El síndrome de Stickler debe sospecharse en individuos con una combinación de los siguientes hallazgos: (5)

- Paladar hendido
- Rasgos faciales característicos que incluyen: hipoplasia malar, puente nasal ancho o plano y micro/retrognatia
- Cambios en el vítreo o anomalías en la retina: degeneración reticular, agujero en la retina, desprendimiento de retina o desgarro en la retina
- Hipoacusia neurosensorial de alta frecuencia
- Hallazgos esqueléticos que incluyen: deslizamiento de epífisis o enfermedad similar a Legg-Perthes, escoliosis, espondilolistesis o deformidad cifótica tipo Scheuermann, osteoartritis antes de los 40 años
- Un familiar de primer grado afectado de forma independiente

Rose y colaboradores han propuesto criterios de diagnóstico clínico para el síndrome de Stickler tipo 1. Los criterios propuestos se basan en la asignación de puntos por características clínicas, datos de antecedentes familiares y datos moleculares. El síndrome de Stickler se debe considerar en individuos con  $\geq 5$  puntos y ausencia de características que sugieran un diagnóstico alternativo. (16)

Anormalidades Orofaciales (máximo 2 puntos)	
2 puntos	Paladar hendido
1 punto	Facies característica (hipoplasia malar, puente nasal ancho o bien plano, micro/retrognatia)
Anormalidades oculares	
2 puntos	Cambios vítreos característicos o anormalidades retinianas (degeneración reticular, perforación, desprendimiento, desgarro)
Anormalidades auditivas (máximo 2 puntos)	
2 puntos	Hipoacusia neurosensorial <ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad &lt; 20: umbral &gt; 20 dB en 4-8 kHz</li> <li>- Edad 20-40: umbral &gt; 30 dB en 4-8 kHz • Edad &gt; 40: umbral &gt; 40 dB en 4-8 kHz</li> </ul>
1 punto	Membrana timpánica hipermovible
Anormalidades esqueléticas (máximo 2 puntos)	
1 punto	Fracaso de la cabeza femoral (epifisiólisis, Legg-Perthes like)
1 punto	Artrosis radiográfica antes de los 40 años
1 punto	Escoliosis, espondilolistesis, deformidad cifótica similar a la de la enfermedad de Scheuermann.
Historia familiar / datos moleculares	
1 punto	Familiares de primer grado afectados o presencia de mutaciones COL2A1, COL1A1 o COL1A2 asociadas al síndrome de Stickler
Requisitos diagnósticos	5 o más puntos Al menos una manifestación mayor (2 puntos) Ausencia de manifestaciones sugestivas de una más grave displasia esquelética o de otro síndrome



Varios trastornos tienen características que se superponen con las del síndrome de Stickler como los que se describen a continuación: (5)

La vitreorretinopatía asociada al gen VCAN, que incluye al síndrome de Wagner y la vitreorretinopatía erosiva, se caracterizan por "vítreo ópticamente vacío", hebras y velos vítreos avasculares, miopía leve u ocasionalmente de moderada a severa, catarata, ceguera nocturna de grado variable asociada con atrofia coriorretiniana progresiva, tracción retiniana y desprendimiento de retina en estadios avanzados de la enfermedad, disminución de la agudeza visual. También se ha descrito inversión del nervio óptico. No se observan anomalías sistémicas. Los primeros signos generalmente se hacen evidentes durante la adolescencia temprana, pero el inicio puede ser tan temprano como a los dos años. La vitreorretinopatía relacionada con VCAN se hereda de forma autosómica dominante.

La degeneración vitreorretiniana en copos de nieve se caracteriza por cataratas, degeneración fibrilar del vítreo y anomalías retinianas periféricas que incluyen depósitos diminutos, brillantes y cristalinos que se asemejan a copos de nieve. Los individuos muestran una baja tasa de desprendimiento de retina. La degeneración vitreorretiniana en copos de nieve es causada por variantes patogénicas en KCNJ13 y se hereda de forma autosómica dominante.

El síndrome de Binder (displasia maxilonasal) se caracteriza por la retrusión del tercio medio facial y la ausencia de la espina nasal anterior en las radiografías. Si bien se han informado algunas familias con transmisión vertical, el síndrome de Binder no se considera un síndrome genético, sino una anomalía inespecífica del complejo nasomaxilar.

Secuencia Robin, aproximadamente la mitad de todos los individuos con secuencia de Robin tienen un síndrome subyacente, de los cuales el síndrome de Stickler es el más común.

Además de confirmar el diagnóstico, el análisis genético molecular es clave para estratificar el riesgo de ceguera por desprendimiento de retina y desgarros retinianos, al que son particularmente propensos los subgrupos tipo 1 y tipo 2. (17)

El tratamiento con EVBL (extended vitreous base laser) parece reducir la tasa de DR posteriores y se asocia a una mejor AV en pacientes con Síndrome de Stickler. (18)

En el mayor estudio publicado sobre la profilaxis con crioterapia, contra el desgarro gigante de retina, Fincham y colaboradores informaron los resultados de 487 pacientes con síndrome de Stickler tipo 1 genéticamente confirmado. Se comparó el tiempo hasta el desprendimiento de retina entre los pacientes que recibieron profilaxis bilateral y los que no la recibieron, con y sin emparejamiento de pacientes individuales. El emparejamiento se cegó a los eventos de resultado y los protocolos de emparejamiento de pacientes individuales ponderaron deliberadamente el sesgo en contra de la efectividad del tratamiento.. Los resultados mostraron que el grupo de control bilateral no tratado tenía un riesgo 7,4 veces significativamente mayor de desprendimiento de retina en comparación con el grupo de profilaxis; y el grupo de control bilateral emparejado tuvo un riesgo 5,0 veces significativamente mayor en comparación con el grupo de profilaxis emparejado. (17)

Para aquellos grupos de pacientes que presentaron desprendimiento de retina en su primer ojo (y, por lo tanto, recibieron profilaxis solo en el otro ojo), los ojos no tratados tenían un riesgo 10,3 veces mayor de desprendimiento de retina en comparación con los ojos que recibieron profilaxis. Los ojos emparejados sin tratar tenían un riesgo 8,4 veces mayor en comparación con los ojos que recibieron profilaxis. De manera alarmante, de aquellos pacientes con síndrome de Stickler tipo 1 confirmado genéticamente que sufren desprendimiento de retina, el 50% sufre desprendimiento de retina en su segundo ojo dentro de los 4 años posteriores al primer ojo. (17)

Morris y colaboradores, informaron una profilaxis exitosa del desprendimiento de retina en 5 ojos tratados de pacientes con síndrome de Stickler tipo 2 utilizando un láser de

cuadrícula de 2 mm en la pars plana a la ora serrata y 4 mm posteriormente, seguido de la extensión del láser en la parte posterior y entre las ampollas de la vena del vórtice, 3 meses más tarde, para proteger contra más defectos retinianos posteriores. (18)

## **JUSTIFICACIÓN**

El Síndrome de Stickler es una enfermedad de carácter hereditario con consecuencias devastadoras para la función visual en aquellos que lo padecen, el reconocimiento del mismo en fases iniciales ha mostrado mejorar el desenlace funcional de los pacientes afectados, sin embargo a pesar de conocerse sus potenciales complicaciones el diagnóstico se sigue realizando en la mayoría de los casos de manera tardía, una vez que se han presentado secuelas, por lo cual el presente trabajo expone la presentación del Síndrome de Stickler en familiares de línea directa con la finalidad de concientizar a médicos que pudieran estar a cargo de la atención de estos pacientes y describir el cuadro clásico del mismo para prevenir sus complicaciones.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Si bien el Síndrome de Stickler es una entidad poco frecuente (1:7,500-9,000), en grupos especiales, como en pacientes pediátricos representa la principal causa de desprendimiento de retina así como la principal causa de desprendimiento de retina hereditario. Debido a su patrón de herencia, el reconocimiento temprano, así como el estudio genético de aquellos afectados es de vital importancia para un tratamiento oportuno y disminuir complicaciones derivadas de diagnósticos tardíos incluyendo ceguera. Por lo que su prevención inicia con asesoría genética temprana

y su reconocimiento oportuno en la etapa prenatal y al nacimiento, en cuyo caso mejora los desenlaces funcionales a largo plazo de los pacientes afectados.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **CASO 1:**

Paciente del Instituto Nacional de Rehabilitación, femenino de 8 años, residente del Estado de México.

Como antecedentes heredofamiliares refiere padre con diabetes tipo 2; madre, abuela y tío maternos con talla baja; madre y abuela materna con ceguera de un ojo de causa desconocida.

De antecedentes oftalmológicos, usa lentes aéreos desde hace dos años y refiere ver menos del ojo izquierdo.

Antecedentes perinatales sin anormalidades.

Hitos del crecimiento y desarrollo sin alteraciones.

Peso 15 kg. Talla 93 cm. Marcha claudicante derecha.

Características clínicas: Talla baja, alteraciones en la marcha, deformidad de la extremidad pélvica derecha, cuello alado, desbalance escapular y pélvico, escoliosis. (Imagen 1)

Imagen 1.



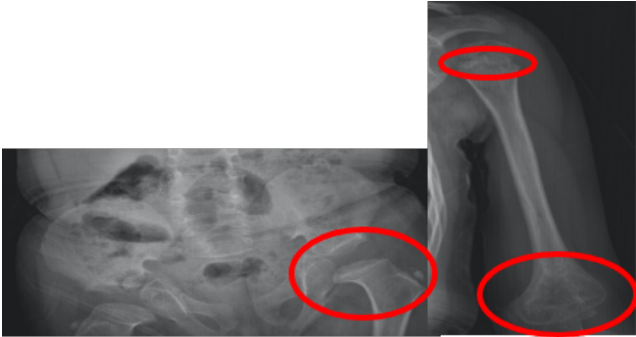
Las extremidades pélvicas con discrepancia clínica de 5 cm, genu valgus de  $32^{\circ}/7^{\circ}$ , los arcos de movilidad hiperextensión  $10^{\circ}$  en rodilla derecha. (Imagen 2)

Imagen 2



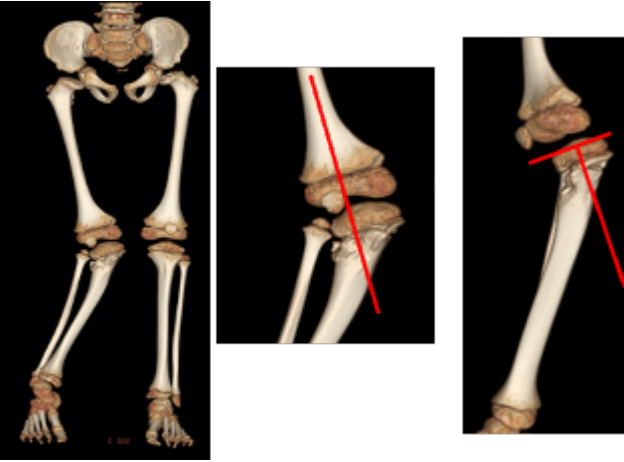
Alteraciones óseas a nivel de fisis, metáfisis y epífisis. (Imagen 3)

Imagen 3

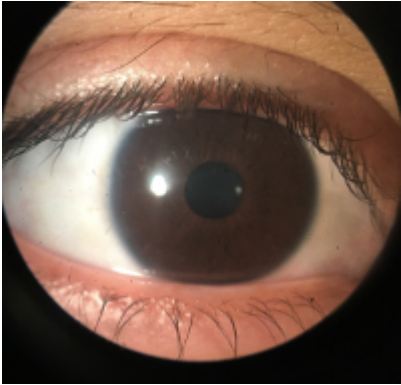
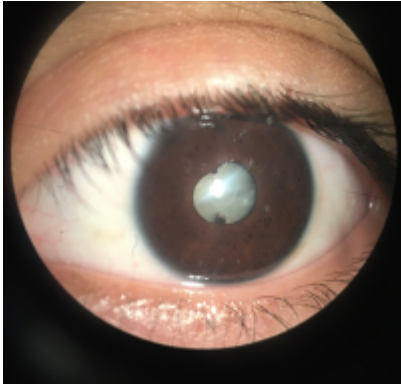


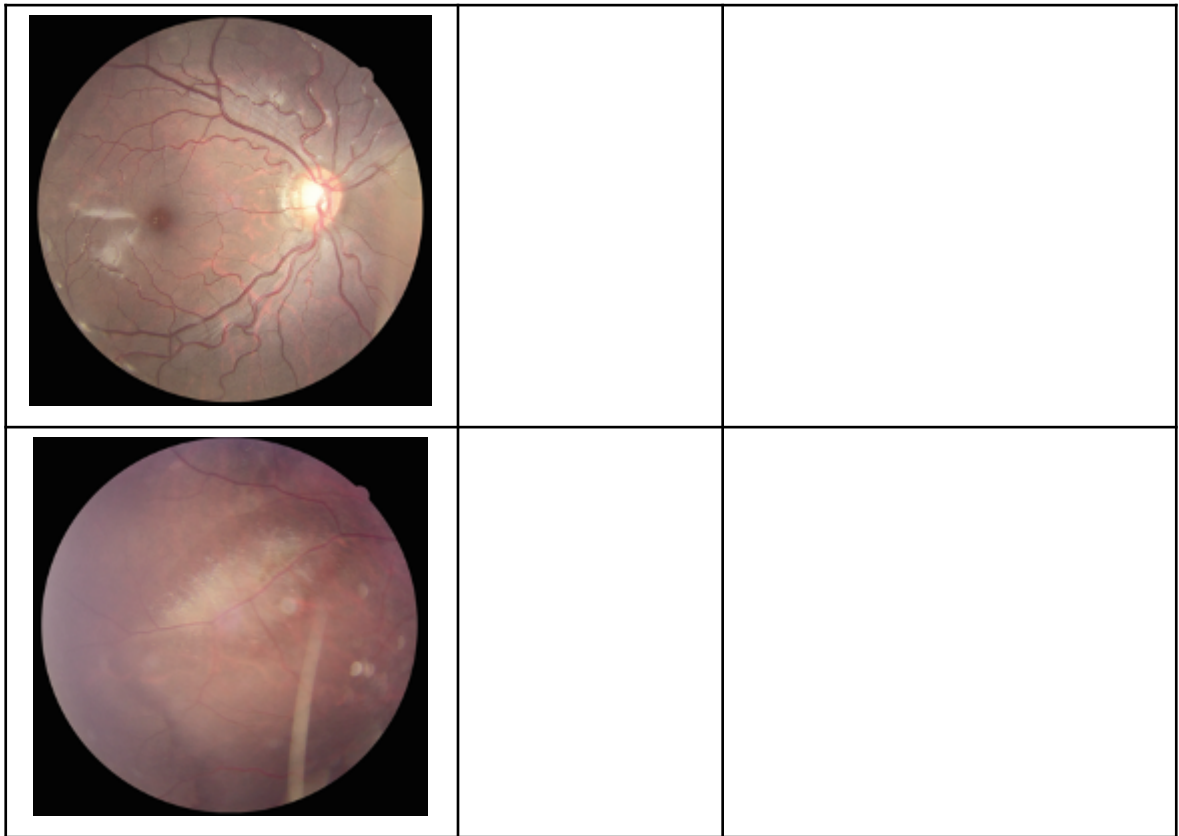
Deformidad valgo, retrocurvatum. (Imagen 4)

Imagen 4



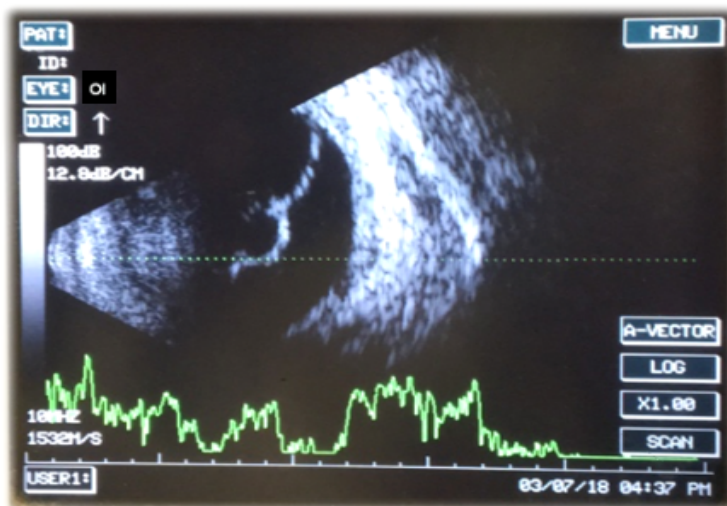
La exploración oftalmológica:

Ojo derecho		Ojo izquierdo
20/150 que mejora con refracción a 20/50	Agudeza visual por cartilla de Snellen	No percepción de luz
Esfera de -6.75 en combinación con un cilindro de -1.75	Refracción	No se logra refracción
12 mmHg	Presión intraocular	8 mmHg
Córnea transparente, cámara formada, iris reactivo, pupila redonda	Segmento anterior	Córnea transparente, cámara anterior formada, iris con sinequias posteriores en el meridiano de las VI y en el meridiano de las XI, opacidad del cristalino
		
Vítreo claro, papila naranja redonda de bordes definidos, macula con presencia de brillo foveolar, tortuosidad vascular, en sector temporal degeneración microquística, brillo de la membrana limitante interna, periferia sin lesiones, retina aplicada.	Fondo de ojo	No valorable por opacidad de medios.



Se realiza ecografía ocular modo A-B de ojo izquierdo, reportando globo ocular fáquico con ecos puntiformes móviles en cavidad vítrea y en forma de doble membrana solo adherida a ecuador desprendimiento de retina con engrosamiento de la pared posterior. (Imagen 5)

Imagen 5





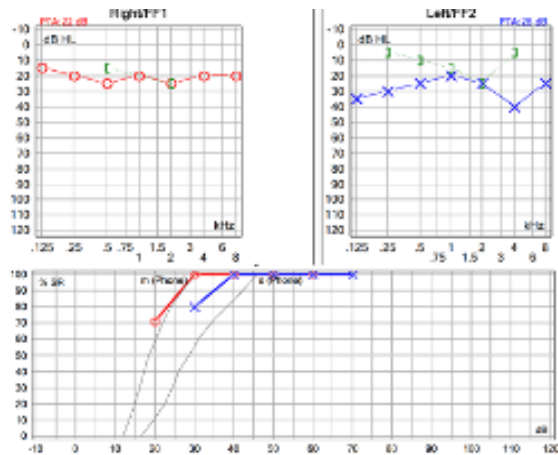
A la exploración de boca y dentadura presentaa úvula bífida, caries y paladar hendido submucoso. (Imagen 6)

Imagen 6



En cuanto a la audición se muestra una disminución neurosensorial leve. (Imagen 7)

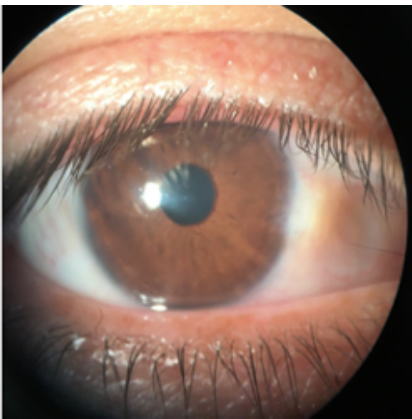
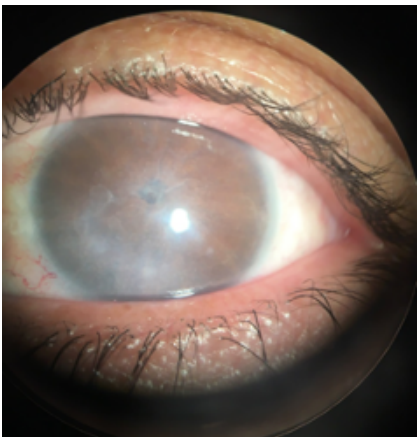
Imagen 7

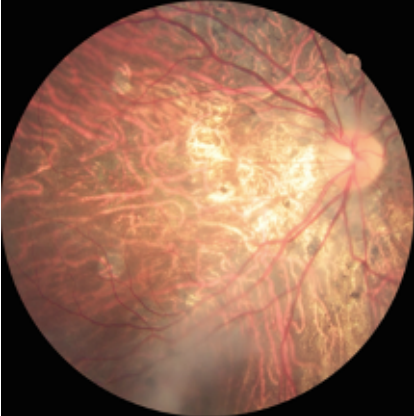
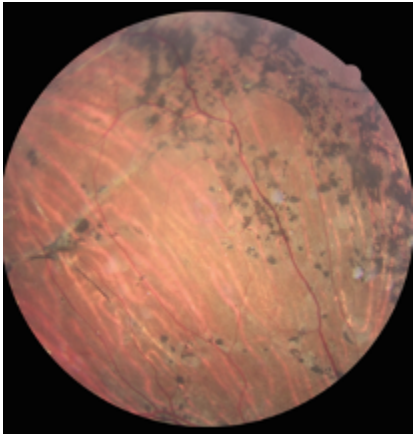


CASO 2:

Paciente del Instituto Nacional de Rehabilitación, femenino de 30 años de edad, residente del Estado de México.

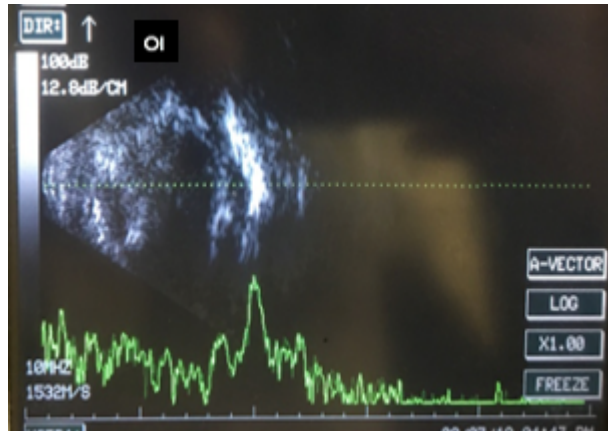
A la exploración oftalmológica:

Ojo derecho		Ojo izquierdo
20/800 que mejora a 20/400	Agudeza visual por cartilla de Snellen	No percepción de luz
Esfera de -9.00 en combinación con un cilindro de -1.50	Refracción	No se logra refracción
16 mmHg	Presión intraocular	5 mmHg
Córnea transparente, cámara formada, iris reactivo, pupila redonda	Segmento anterior	Córnea con opacidad central y hacia la periferia inferior, cámara anterior formada y estrecha, seclusión pupilar, opacidad del cristalino.
		

<p>Vítreo sinerético, papila naranja redonda, sector de papila a mácula con cambios atróficos corioretinianos, mácula con disminución de brillo foveolar, en sector temporal cambios hiperpigmentados, con zonas de fibrosis subretinianas, periferia sin lesiones predisponentes, retina aplicada.</p>	<p>Fondo de ojo</p>	<p>No valorable por opacidad de medios.</p>
		
		

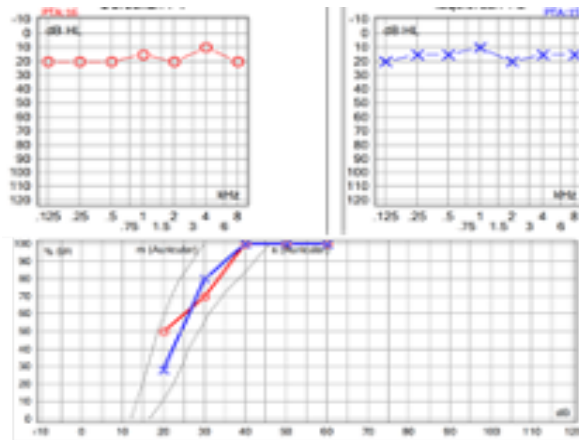
Por ecografía ocular modo A-B: globo ocular fáquico con ecos puntiformes móviles en cavidad vítrea con desprendimiento de retina total. (Imagen 8)

Imagen 8



En cuanto a la audición no se muestra alteración neurosensorial. (Imagen 9)

Imagen 9



## RESULTADOS

### CASO 1:

Anormalidades oftalmológicas	Miopía alta, desprendimiento de retina	2 puntos
Anormalidades auditivas	Hipoacusia neurosensorial leve	2 puntos
Anormalidades esqueléticas	Escoliosis	1 punto
Anormalidades orofaciales	Úvula bífida, paladar hendido submucoso	2 puntos
Historia familiar	Madre y abuela materna con características sospechosas	1 punto
	Total	8 puntos

### CASO 2:

Anormalidades oftalmológicas	Miopía alta, desprendimiento de retina	2 puntos
Anormalidades auditivas	Sin hipoacusia	0 puntos
Anormalidades esqueléticas	Sin anomalías	0 punto
Anormalidades orofaciales	Sin anomalías	0 puntos
Historia familiar	Madre con sospecha e hija con Síndrome de Stickler	1 punto
	Total	3 puntos

## DISCUSIÓN

En el año 2005 Rose y colaboradores propusieron criterios diagnósticos para el diagnóstico clínico de Síndrome de Stickler, los cuales constan de criterios mayores, a los que se les dan 2 puntos y criterios menores, con un valor de 1 punto. Para el diagnóstico se exige un total de 5 puntos.

Se realizó el conteo para establecer el diagnóstico clínico del caso 1, con un resultado de 8 puntos, con los criterios mayores oftalmológicos, auditivos y orofaciales, y menores en anomalías esqueléticas e historia familiar. Con este puntaje, el caso 1 se considera con diagnóstico clínico de Síndrome de Stickler.

En el caso 2 se obtuvo un resultado de 3 puntos, con un criterio mayor oftalmológico y un menor de historia familiar. Con este puntaje, el caso 2 se considera con sospecha clínica de Síndrome de Stickler, considerándose alta sospecha ya que su hija (caso 1) cuenta con el diagnóstico clínico del síndrome.

En ambos casos se presentó desprendimiento de retina por desgarro en uno de los ojos, Ang y colaboradores encontraron en un estudio que de los pacientes que sufrieron desprendimiento de retina, la mayoría solía ser bilateral, hasta un 48%. Lo que nos obliga a seguir de manera estrecha a los pacientes con Síndrome de Stickler realizando una valoración de fondo de ojo y periferia de la retina en búsqueda de desgarros retinianos.

En este mismo estudio se concluye que la crioterapia profiláctica reduce el riesgo de desprendimiento de retina en Síndrome de Stickler tipo 1. Por su parte Kahanna y colaboradores concluyeron que el tratamiento con láser de base de vítreo extendido parece reducir la tasa de desprendimiento de retina posteriores y se asocia a una mejor agudeza visual en pacientes con Síndrome de Stickler.

La Academia Americana de Oftalmología reporta que un 53% de los pacientes con Síndrome de Stickler, cursan con desprendimiento de retina. Por lo que además del

diagnóstico clínico, el análisis genético molecular es clave para estratificar el riesgo de ceguera por desprendimiento de retina y desgarros retinianos y así realizar una profilaxis pertinente.

## **CONCLUSIÓN**

El Síndrome de Stickler es una patología del tejido conjuntivo, específicamente del colágeno, de tipo hereditario, generalmente causado por variantes patogénicas de los genes que codifican los colágenos fibrilares II, IX y XI, que se encuentran en el humor vítreo. Afecta a 1 de cada 7500 a 9000 recién nacidos.

Es la principal causa de desprendimiento de retina regmatógeno hereditario y desprendimiento de retina regmatógeno en la infancia, por lo que es importante su diagnóstico pronto para evitar estas complicaciones, así como el estudio de familiares directos.

El diagnóstico clínico se basa en criterios diagnósticos, sin embargo, se recomienda también el estudio genético.

Existen medidas recomendadas como profilaxis para el desprendimiento de retina, como la crioterapia y el láser de argón, que ayudan a mejorar el pronóstico visual y la calidad de vida de los pacientes con Síndrome de Stickler.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Soh Z, Richards AJ, McNinch A, Alexander P, Martin H, Snead MP. Dominant Stickler syndrome. *Genes (Basel)* [Internet]. 2022;13(6):1089. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/genes13061089>
2. Wang D-D, Gao F-J, Hu F-Y, Zhang S-H, Xu P, Wu J-H. Mutation spectrum of stickler syndrome type I and genotype-phenotype analysis in East Asian population: A systematic review. *BMC Med Genet* [Internet]. 2020;21(1):27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12881-020-0963-z>
3. Snead MP, McNinch AM, Poulson AV, Bearcroft P, Silverman B, Gomersall P, et al. Stickler syndrome, ocular-only variants and a key diagnostic role for the ophthalmologist. *EYE* [Internet]. 2011;25(11):1389–400. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/eye.2011.201>
4. Boothe M, Morris R, Robin N. Stickler Syndrome: A review of clinical manifestations and the genetics evaluation. *J Pers Med* [Internet]. 2020;10(3):105. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jpm10030105>
5. Robin NH, Moran RT, Warman M. Stickler Syndrome. *Gene Reviews*. Agosto 2005. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/picrender.fcgi?book=gene&&partid=1302&blobtype=pdf>.
6. Soh Z, Richards AJ, McNinch A, Alexander P, Martin H, Snead MP. Dominant Stickler syndrome. *Genes (Basel)* [Internet]. 2022;13(6):1089. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/genes13061089>
7. Nixon TRW, Richards AJ, Martin H, Alexander P, Snead MP. Autosomal recessive stickler syndrome. *Genes (Basel)* [Internet]. 2022;13(7):1135. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/genes13071135>



8. Van Camp G, Snoeckx RL, Hilgert N, van den Ende J, Fukuoka H, Wagatsuma M, et al. A new autosomal recessive form of Stickler syndrome is caused by a mutation in the COL9A1 gene. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2006;79(3):449–57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1086/506478>
9. Rose PS, Levy HP, Liberfarb RM, Davis J, Szymko-Bennett Y, Rubin BI, et al. Stickler syndrome: clinical characteristics and diagnostic criteria. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2005;138A(3):199–207. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.30955>
10. Snead MP, Yates JR. Clinical and Molecular genetics of Stickler syndrome. *J Med Genet*. 1999;36(5):353–9.
11. Ang A, Poulson AV, Goodburn SF, Richards AJ, Scott JD, Snead MP. Retinal detachment and prophylaxis in type 1 Stickler syndrome. *Ophthalmology* [Internet]. 2008;115(1):164–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.03.059>
12. Acke FRE, Dhooge IJM, Malfait F, De Leenheer EMR. Hearing impairment in Stickler syndrome: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2012;7(1):84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-7-84>
14. Stickler GB, Hughes W, Houchin P. Clinical features of hereditary progressive arthro-ophthalmopathy (Stickler syndrome): a survey. *Genet Med* [Internet]. 2001;3(3):192–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/00125817-200105000-00008>
15. Al Kaissi A, Chehida FB, Ganger R, Kenis V, Zandieh S, Hofstaetter JG, et al. Radiographic and tomographic analysis in patients with stickler syndrome type I. *Int J Med Sci* [Internet]. 2013;10(9):1250–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7150/ijms.4997>
16. Matute GR, Alonso ER. Síndrome de Stickler. *Sem Fund Es Reumatol* [Internet]. 2009;10(3):83–6. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1577-3566\(09\)72129-3](http://dx.doi.org/10.1016/s1577-3566(09)72129-3)

17. Snead M, Martin H, Bale P, Shenker N, Baguley D, Alexander P, et al. Therapeutic and diagnostic advances in Stickler syndrome. *Ther Adv Rare Dis* [Internet]. 2020;1:2633004020978661. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/2633004020978661>
18. Morris RE, Parma ES, Robin NH, Sapp MR, Oltmanns MH, West MR, et al. Stickler syndrome (SS): Laser prophylaxis for retinal detachment (modified Ora Secunda cerclage, OSC/SS). *Clin Ophthalmol* [Internet]. 2021;15:19–29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/OPHTH.S284441>
19. Kim SJ. 2021-2022 basic and clinical science course, section 12: Retina and vitreous. San Francisco, CA, Estados Unidos de América: American Academy of Ophthalmology; 2023.

