



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO DE OFTALMOLOGÍA
FUNDACIÓN "CONDE DE VALENCIANA"

ESTUDIO GENÉTICO DE PACIENTES MEXICANOS CON
FIBROSIS CONGÉNITA DE MÚSCULOS EXTRAOCULARES

TESIS DE POSGRADO

Que para obtener el diploma de especialidad en
OFTALMOLOGÍA

Presenta la

DRA. NAIRA CITLALLI PEREYRA MUÑOZ

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Juan Carlos Zenteno Ruiz

ASESORA

Dra. Claudia E. Murillo Correa

México, D.F

2009





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Agradecimientos

Gracias a mi papá por su cariño, por su apoyo y por su ejemplo.

Gracias a mi mamá por cuidarme cuando lo he necesitado.

Gracias a Jaini por las risas y tristezas compartidas.

Gracias a Julieta por caer del techo en una guardia de domingo y alegrarme la vida con sus maullidos.

Gracias al QFB Héctor Pérez Cano por su ayuda en cada experimento y su paciencia inagotable.

Gracias a mis asesores el Dr. Juan Carlos Zenteno y la Dra Claudia E. Murillo por sus consejos invaluable y guía constante.

Gracias a la persona anónima que pagó mi colegiatura en el Colegio Alemán, me abrió las puertas al mundo.

Índice

Introducción.....	1
Planteamiento del problema.....	6
Justificación.....	7
Objetivo.....	7
Material y Método.....	7
Resultados.....	10
Discusión.....	16
Bibliografía.....	18

Introducción

El estrabismo tiene formas concomitantes e incoMITantes. En el estrabismo concomitante, el ángulo de desviación se mantiene constante en todas las posiciones de la mirada. El estrabismo incoMITante, se caracteriza por una diferencia en el ángulo de desviación en las diferentes posiciones de la mirada.

El 5% de los estrabismos son incoMITantes y estos incluyen a las diferentes formas del síndrome de Duane, a la parálisis de la mirada horizontal y a la fibrosis congénita de músculos extraoculares (FCMEO). Una de las primeras descripciones de la FCMEO fue hecha por Baumgarten en 1840, pero fue hasta 1879 cuando Heuck reportó la ocurrencia familiar en un paciente con esta condición. En 1950, Brown acuñó el nombre de "síndrome de fibrosis general" para describir a pacientes con fibrosis de tres o más músculos extraoculares (MEO). Fue también Brown quien propuso que los estrabismos congénitos con oftalmoplejia no progresiva, limitación activa y restricción pasiva de los movimientos oculares resultaban de cambios fibrosos en los músculos y sus vainas tendinosas. Esta hipótesis se veía apoyada porque en el momento de la cirugía los músculos se sentían tensos y porque en los especímenes de biopsias se encontraba tejido conectivo. Sin embargo, autopsias de estos pacientes revelaron ausencia de la rama superior del nervio oculomotor, confirmando que estos desórdenes son el resultado de una inervación aberrante¹.

La FCMEO es una alteración no progresiva de la motilidad ocular que se acompaña de blefaroptosis. La incidencia y prevalencia de estos síndromes se desconoce. Existen reportes de casos tanto aislados como familiares. En los casos familiares la herencia puede ser autosómica dominante con penetrancia parcial o completa, o autosómica recesiva².

Se distinguen tres fenotipos: FCMEO1, FCMEO2 y FCMEO3. Engle postuló que existe una correlación entre el fenotipo y el genotipo³.

La FCMEO1 se hereda de forma autosómica dominante. La alteración genética se encuentra en el locus FEOM1, situado en la región pericentromérica del cromosoma 12 (12p11.2-q12)⁴, en el gen KIF21A que codifica para una proteína motora de kinesina. Los pacientes con FCMEO1 tienen ptosis congénita bilateral no progresiva y oftalmoplejia externa. Se caracteriza por elevación del mentón por limitación a la supraducción y ojos fijos en hipotropía. Es común el estrabismo horizontal y se presenta frecuentemente con movimientos aberrantes de convergencia o divergencia en el intento de elevación. Puede asociarse a fenómeno de Marcus-Gunn o a regeneración aberrante de la rama superior del III nervio craneal o del trigémino. Estudios electromiográficos muestran disparos aberrantes de los MEO y co-contracción. Tiene una penetrancia completa con poca variabilidad en el cuadro clínico. En estudios de autopsia se encontró ausencia de la rama superior del nervio oculomotor e hipoplasia profunda del músculo elevador del párpado superior y el recto superior³.

La FCMEO2 se hereda de forma autosómica recesiva. El gen se localiza en el cromosoma FCMEO2 localizado en 11q13.1. La FCMEO2 se caracteriza por ptosis bilateral congénita y exotropía con limitación en todas las ducciones, principalmente la aducción y la depresión. El único MEO que funciona normalmente es el recto lateral innervado por el abducens ⁵. Adicionalmente, cada ojo puede llegar a encontrarse en hipotropía o hipertropía discreta ⁶. Los reflejos centrales de la motilidad ocular (optocinético y vestibuloocular) están conservados, sin embargo la convergencia, así como los reflejos pupilares fotomotor y de cerca están ausentes. Los músculos esfínter y dilatador del iris son normales y responden de la manera esperada con pruebas farmacológicas. Nakano y colaboradores identificaron a ARIX, previamente llamado PHOX2A, como el gen mutado en la FCMEO2. PHOX2A codifica para una proteína homeodominio de un factor de transcripción, restringido a neuronas en diferenciación del sistema nervioso central y periférico. Se piensa que la FCMEO2 es causada por hipoplasia de los nervios oculomotor y troclear. Esto está en concordancia con el conocimiento de que ARIX es un factor de transcripción esencial para el desarrollo de los núcleos oculomotor y troclear en ratones y peces zebra⁷. Por lo tanto, la mutación de ambas copias de ARIX se manifiesta como FCMEO2⁸.

La FCMEO3 se hereda de forma autosómica dominante con expresividad variable y penetrancia incompleta. El gen responsable se localiza en el cromosoma 16q24.2-q24.3. Los individuos severamente afectados tienen ptosis no progresiva y oftalmoplejía de severidad variable. En la posición al

frente los pacientes están en hipotropía y/o exotropía con limitaciones de diferente magnitud a la supraducción y aducción.

Los individuos pueden ser moderadamente a severamente afectados. Generalmente, los pedigríes con FCMEO3 presentan una mayor variabilidad en el fenotipo que aquellos con FCMEO1 o 2. Los pacientes con FCMEO3 pueden tener afección unilateral o incluso capacidad residual para la mirada hacia arriba. Existen familias con individuos con FCMEO1 y otros con FCMEO3. Esto se explica porque algunos pacientes con FCMEO3 tienen una mutación en KIF21A⁹.

Engle y colaboradores encontraron heterogeneidad genética en 11 pedigríes de FCMEO1¹⁰. Todos mostraron herencia autosómica dominante, 9 estaban ligados a FMEO1 y 2 a FMEO3. Yamada y colaboradores, reportaron que los pacientes con FCMEO1 tienen mutaciones de sentido equivocado heterocigotas de una proteína motora de kinesina codificada por KIF21A. KIF21A es una proteína miembro de la familia de las kinesinas (KIFs) que se definen por su homología con un dominio motor globular que contiene sitios de unión para microtúbulos y ATP. Las kinesinas son proteínas que utilizan la energía derivada de la hidrólisis de ATP para desplazarse a lo largo de los microtúbulos. Están involucradas en el transporte de vesículas y cargos mitocondriales, deslizamiento intermicrotúbulos, y el ensamble y motilidad de husos mitóticos y meióticos. KIF21 tiene 3 dominios. El primero es un dominio motor N-terminal que contiene al sitio de unión a los microtúbulos. El segundo, el dominio tallo, es un conector flexible entre el motor y la cola, que contiene repetidos alfa-hélice gracias a los cuales la kinesina puede formar homo o

heterodímeros y “caminar” por el microtúbulo. Finalmente, el dominio cola C terminal, que es donde se cargan las vesículas para ser transportadas, esto a través de proteínas adaptadoras o que funcionan como andamios¹¹. Las neuronas transportan los componentes celulares esenciales por medio de las proteínas motoras dependientes de microtúbulos kinesina y dineína a lo largo de microtúbulos axonales y dendríticos. Existen dos kinesinas muy similares entre sí, KIF21A y KIF21B. La proteína KIF21A se localiza en toda la extensión de la neurona, mientras que KIF21B se concentra en las dendritas¹². KIF21A tiene 38 exones que codifican para una proteína de 1674 aminoácidos. Los principales hotspots se encuentran en el dominio tallo de la proteína.

Hasta la fecha se han identificado 11 mutaciones distintas en KIF21A que afectan sólo a 6 aminoácidos de la proteína: Arginina 954 (responsable del 86% de los casos), metionina 356 y glutamato 944, metionina 947, alanina 1008 e isoleucina 1010¹³.

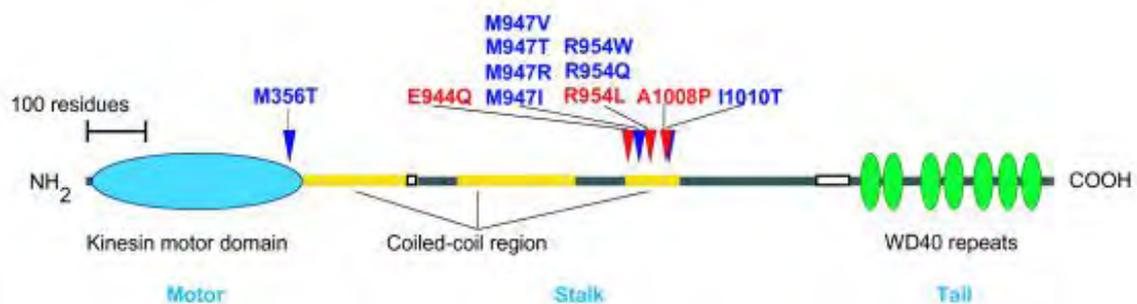


Figura 1. Estructura de la proteína KIF21A. La gran mayoría de las mutaciones se localizan en la región “coiled-coil” que se encuentra en el tallo de la proteína: arginina 954 (responsable del 86% de los casos), metionina 356 y glutamato 944, metionina 947, alanina 1008 e isoleucina 1010 (figura tomada de Chan WM et al. BMC Genetics 2007;8:26).

La tomografía computada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) son auxiliares en el diagnóstico. En la TAC lo que típicamente se encuentra es una disminución en el tamaño de los músculos, particularmente de los rectos superiores y una forma anormal del globo ocular, y en muy raros casos se ha encontrado asimetría ventricular ^{14,15}. En estudios de RMN en pacientes con FCMEO tipo 1, se encontró una disminución de 60% en el volumen del recto superior y de 30% del recto medial en comparación con pacientes sanos. La RMN también detectó una inervación anormal de todos los MEO en pacientes con FCMEO¹⁶.

Planteamiento del problema

La FCMEO es una enfermedad rara que causa alteraciones severas en los movimientos oculares y ptosis, los cuales tienen un impacto en la función visual y cosmesis de quienes la padecen. Hasta ahora se desconoce la fisiopatología exacta de esta enfermedad, y en consecuencia la terapéutica es limitada. A pesar de que frecuentemente se realizan varios procedimientos quirúrgicos en estos pacientes los resultados funcionales y estéticos no son completamente exitosos. Para que se pueda progresar en el tratamiento de esta enfermedad, es indispensable encontrar la alteración genética responsable de ella. Otros grupos de investigación han identificado mutaciones en el gen KIF21A como las causales de esta entidad.

Justificación

Aún no existe ningún estudio genético del la FCMEO en población mexicana.

Objetivo

El objetivo de este estudio fue identificar las mutaciones en KIF21A en pacientes mexicanos con FCMEO1 y tipo 3.

Pacientes y método

Estudio clínico:

Se incluyeron 6 pacientes con diagnóstico de FCMEO identificados en la consulta del Departamento de Oftalmología Integral y del Departamento de Estrabismo del Instituto de Oftalmología “Fundación Conde de Valenciana” de 2000 a 2007. El diagnóstico de FCMEO se realizó de acuerdo a la clasificación propuesta por E. C. Engle^{5, 6}. Se excluyó a pacientes que no cumplieran con el diagnóstico de FCMEO o que no estuvieran dispuestos a participar en el estudio. Los criterios de eliminación fueron que no contáramos con la exploración oftalmológica completa o con el DNA del paciente.

A todos los pacientes se les realizó historia clínica, árbol genealógico y una exploración oftalmológica completa que incluía: agudeza visual, refracción, exploración estrabológica, biomicroscopía, tonometría de aplanación y fundoscopia. Todos los pacientes contaron con estudio de tomografía computada (TAC) de órbitas.

Estudio Genético:

Previa aprobación del Comité de Bioética del Instituto y otorgamiento de consentimiento informado de cada paciente o de los padres en caso de ser menor, se obtuvieron por punción venosa 5 ml de sangre periférica a partir del cual se realizó extracción de DNA. El análisis genético del gen KIF21A se realizó a partir de DNA genómico extraído de leucocitos de una muestra de sangre periférica en cada uno de los afectados. La extracción de DNA se realizó siguiendo procedimientos estandarizados y detallados por el fabricante

del sistema Quickgene (fujifilm). A partir del DNA extraído se procedió a realizar la amplificación por reacción en cadena de la polimerasa, PCR, de los exones 8, 20 y 21 del gen KIF21A, regiones en donde se han descrito la totalidad de las mutaciones a nivel mundial.

Cada reacción de amplificación de PCR tuvo un volumen final de 25 microlitros y contuvo buffer para PCR 1X, de 50-100 ngs del DNA genómico, 0.2 mM de cada uno de los cuatro dNTP's, 2.5 unidades de enzima Taq Polimerasa (HotStart, Qiagen), 1mM del oligonucleótido correspondiente (sentido y antisentido), MgCl₂ entre 1 y 3 mM y agua bidestilada c.b.p. 25 microlitros. Se utilizó un programa de temperaturas que incluye 1 ciclo de 15 min a 95°C para la desnaturalización inicial, 35 ciclos con 1 min de desnaturalización a 95°C, 1 min de alineamiento a temperaturas específicas para cada par de oligonucleótidos y 1 min a 72°C para la extensión. Por último, se realizó 1 ciclo a 72°C por 10 min para la extensión final.

Los productos obtenidos por amplificación de PCR se separaron mediante electroforesis en geles de agarosa al 1.2% con tinción de bromuro de etidio para identificar las bandas específicas con los productos amplificados, utilizando como referencia un marcador estándar de peso molecular de 100 pb. Se reconocieron las bandas de interés y se escindieron del gel para la purificación del producto de DNA amplificado utilizando el método de purificación por columna (Qiagen). La concentración del DNA amplificado obtenido de la purificación se determinó por medio de la comparación de la intensidad de las bandas obtenidas con respecto a un marcador de masa estándar (Low DNA Mass Ladder, Invitrogen) en un minigel de agarosa al 1.2%

teñido con bromuro de etidio y se procedió a la secuenciación nucleotídica directa de los productos de PCR.

Secuenciación automatizada de los productos de PCR: Se realizaron nuevas reacciones de PCR para la secuenciación nucleotídica de cada uno de los 3 fragmentos génicos en DNA de cada paciente. Cada reacción se llevó a un volumen final de 10 microlitros conteniendo 2 microlitros de BigDye Terminator Cycle Sequencing kit (Applied Biosystems) con los cuatro dideoxinucleótidos trifosfatados (ddNTPs) marcados por fluorescencia, deoxinucleótidos trifosfatados (dNTPs) no marcados, Tris-HCl (Ph 9.0), $MgCl_2$ y la enzima ampliTaQ polimerasa; se agregó además 1 microlitro del oligonucleótido correspondiente a una concentración de 10 micromolar, 10-20 ngs del DNA de cada producto de PCR como templado y agua bidestilada. Para esta reacción de PCR se utilizó un programa de 25 ciclos que incluyen 30 segundos a 97°C para la desnaturalización, 15 seg a 50°C para el alineamiento y 4 min a 60°C para la extensión.

Los productos de esta segunda amplificación de PCR se purificaron por medio de columnas Centri-Sep (Applied Biosystems) para eliminar el exceso de oligonucleótidos y de ddNTPs fluorescentes. Cada muestra se resuspendió en 20 microlitros de formamida y posteriormente se desnaturalizó a 95°C por 5 min. Los productos se analizaron por electroforesis capilar en un secuenciador automático ABI Prism 310 (Applied Biosystems) y las secuencias obtenidas del DNA de los sujetos enfermos se compararon con las secuencias normales de KIF21A para identificar posibles mutaciones.

Resultados

A todos los pacientes y a sus familiares se les realizó un interrogatorio dirigido con el fin de poder construir un árbol genealógico. Sin embargo, todos los casos fueron esporádicos por lo que no fue posible evidenciar ningún tipo de herencia. El rango de edad de los pacientes estudiados iba de 1 a 20 años. Tres eran hombres y tres mujeres (Tabla 1). Dos de los pacientes (pacientes 4 y 6) reunían todos los criterios para la FCMEO tipo 1. Una tercera paciente (la paciente 1) presentaba un cuadro de FCMEO tipo 1, motivo por el cual había sido operada en 2 ocasiones previas de MEO. No sabemos qué tipo de procedimientos se realizaron, puesto que se llevaron a cabo en otra institución. Esta fue la única paciente que tuvo una mutación en el gen KIF21A. En ninguno de los otros pacientes se encontraron mutaciones en KIF21A. Los otros tres pacientes (pacientes 2, 3 y 5) no tenían un cuadro de FCMEO típica y clasificable. Los tres casos mostraban una asimetría importante del cuadro, lo cual permitiría clasificarlos como FCMEO tipo 3, sin embargo se asociaban a endotropía. Asimismo, el paciente 2 presentaba enoftalmos, y los pacientes 3 y 5 no cursaban con ptosis. A pesar de esto, todos los pacientes tuvieron diagnóstico de FCMEO por tomografía computada (Tabla 2).

A continuación se muestran dos tablas que resumen los resultados clínicos y moleculares de los pacientes estudiados.

Nro. Paciente	Edad	Género	Herencia	Tipo de FCMEO	Mutación en KIF21A
1	19 a	Femenino	Esporádica	Tipo 1	R954W
2	2 a	Femenino	Esporádica	No clasificable	No
3	6 a	Masculino	Esporádica	No clasificable	No
4	20 a	Femenino	Esporádica	Tipo 1	No
5	8 a	Masculino	Esporádica	No clasificable	No
6	1 a	Masculino	Esporádica	Tipo 1	No

Tabla 1. Se muestra el resumen de las características demográficas, el tipo de FCMEO y los hallazgos genéticos de los 6 pacientes estudiados. a = años.

Vale la pena mencionar algunas características más sobre cada paciente. Como se dijo anteriormente, la paciente 1 ya había sido intervenida quirúrgicamente en 2 ocasiones previas y presentaba ojo seco en OD secundaria al tratamiento de la ptosis.

Nro. Paciente	Capacidad visual	Tratamiento quirúrgico previo	Estrabismo	Movimientos oculares	Ptosis	TAC	Tratamiento quirúrgico adicional	Cuadro clínico posterior a Cirugía
1	OD 20/25 OI 20/40	2	ET 60Dp	Limitación en todas las direcciones AO, mayor limitación supraducciones	Sí AO	Adelgazamiento de complejos musculares superiores AO	RARM dinámico + avanzamiento dinámico de RL AO Tira cantal + riendas al frontal	XT consecutiva 25 Dp Limitación supra e infraducción
2	OD 20/400 OI 20/40 (a los 6 a)	No	ET 65 Dp Enoftalmos OD	Limitación OD > OI	Si AO	Fibrosis de MEO generalizada OD>OI	RARM+ Placa de silicón piso orbitario OD	OD ojo fijo ET 8 Dp
3	OD 20/50 OI 20/40	No	ET 15 Dp	Restricción en todas las direcciones OD excepto ADD	No	Fibrosis de MEO AO	No	_____
4	OD 20/200 OI 20/20	No	ET 15Dp	Limitación en todas las direcciones AO, mayor limitación a supraducciones	Si AO	Fibrosis de MEO AO	No	_____
5	OD 20/25 OI 1/200	No	ET25Dp	OD limita a la ABD OI limita en todas direcciones	No	Fibrosis de MEO OI	No	_____
6	AO sigue y fija objetos	No	ET 95Dp	AO limitan a las supraducciones y a la ABD	Si AO	Fibrosis de MEO AO	No	_____

Tabla 2. Se muestra un resumen de los resultados clínicos de los pacientes estudiados. OD= ojo derecho, OI = ojo izquierdo, AO = ambos ojos, ET = endotropia, Dp= dioptrías prismáticas, ADD = aducción, ABD = abducción, RARM = retroinserción de ambos rectos mediales, RL = recto lateral, XT = exotropia.



Figura 2. TAC de órbitas de la paciente Nro 1. Se evidencian el adelgazamiento de los complejos musculares superiores y la endotropia.

La paciente 2 tenía 2 años al momento del diagnóstico. Presentaba enoftalmos y una menor agudeza visual en OD. Por esto último se solicitaron potenciales visuales evocados, los cuales se encontraron alterados en OD. A los 6 años de edad, con uso de lentes aéreos con su máxima corrección alcanzaba una agudeza visual de 20/400.

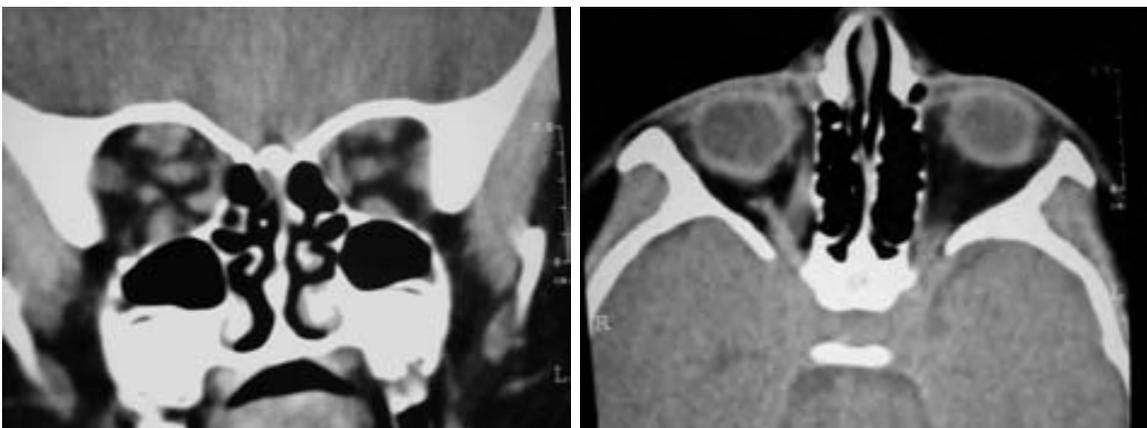


Figura 3. TAC de órbitas de la paciente No. 2. Se observan el recto interno fusionado con el recto inferior que está engrosado y complejos musculares superiores engrosados

El paciente 3 presentaba además encurvamiento de huesos largos y talla baja con probable displasia ósea asociada, por lo que se refirió al Centro Nacional de Rehabilitación.

La paciente 4 mostraba asimetría facial, con distancia orocantal derecha de 80 mm e izquierda de 73 mm, braquidactilia importante en manos con hipoplasia del 4^o metacarpiano bilateral.

El paciente 6 presentaba debilidad facial, hipotonía, epicanto bilateral, retrognatia, mala oclusión, mordida cruzada, criptorquidia izquierda, hiperlaxitud de articulaciones, manchas mongólicas, clinodactilia bilateral de quintos dedos de manos, pie plano bilateral y movimientos de manos y brazos no clasificables pero que llamaban la atención.

La mutación en KIF21A en la paciente 1 (Figura 4) , es la mutación más frecuentemente descrita en la literatura, en la que se sustituye una citosina por una timina en el codón 954, de tal forma que el triplete CGG que codifica para arginina cambia a TGG que codifica para triptofano (R954W). Esta mutación causa una alteración en la conformación del dominio tallo de la proteína, lo cual la hace disfuncional.

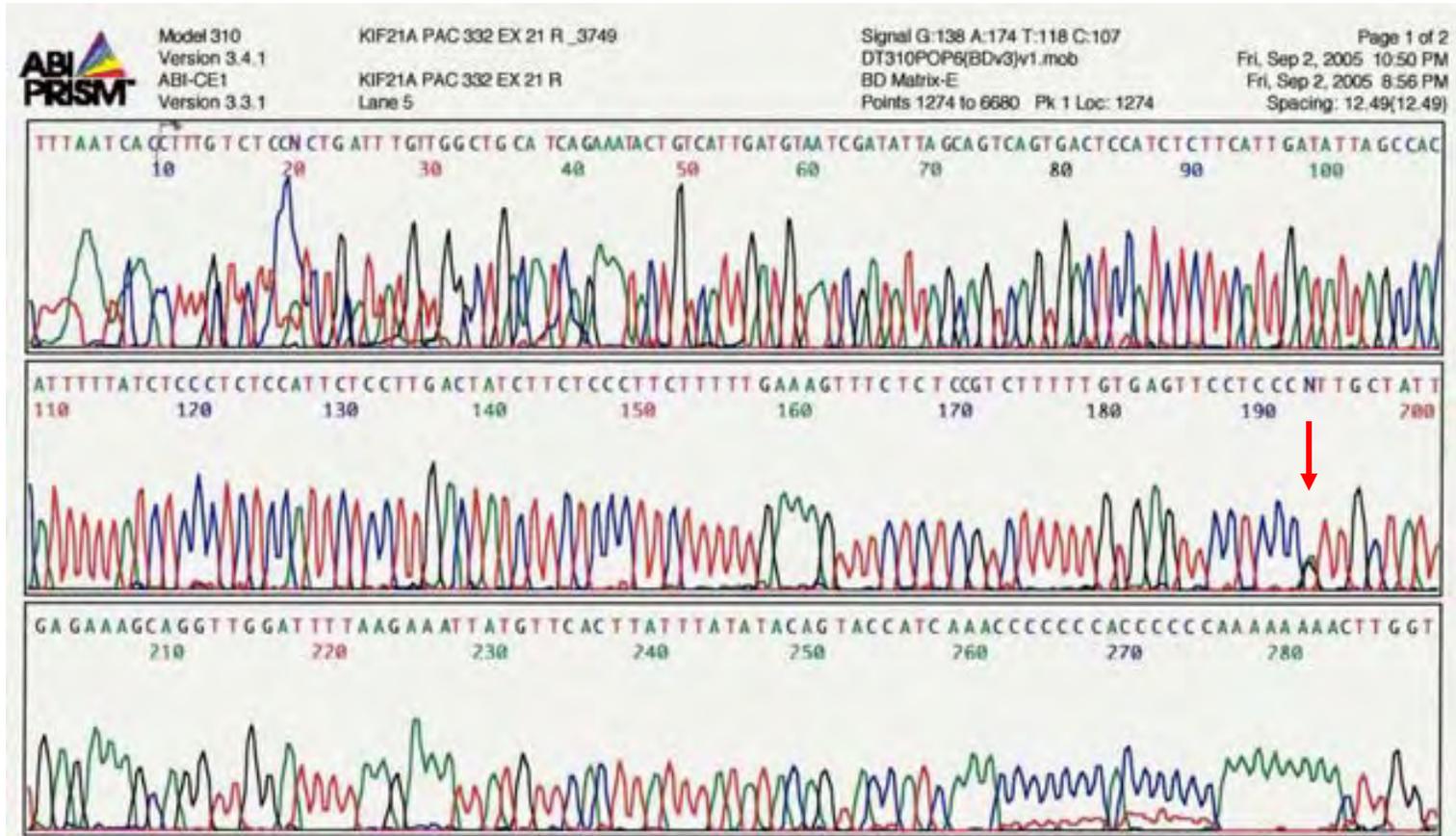


Figura 4. Secuenciación del exón 21 del gen KIF21A. La flecha indica la sustitución de citosina por timina, lo que origina un cambio de un codón CGG (arginina) a TGG (triptofano).

Discusión

Los diversos cuadros clínicos de los pacientes de esta serie resaltan la naturaleza variable de estos síndromes. A pesar de que es un pequeño número de pacientes, la mitad de ellos tienen FCMEO tipo 1, lo cual está en acuerdo con lo reportado en la literatura que dice que la FCMEO tipo 1 es la más común de todas las FCMEO¹⁷. Llama la atención que todos los casos sean esporádicos. A pesar de que hay reportes de casos de FCMEO que se acompañan de Síndrome de Marcus-Gunn, hipoplasia del nervio óptico, microftalmos, coloboma, hernias inguinales bilaterales, criptorquidia unilateral, síndrome de Joubert o síndrome de Prader-Willi, es inusual encontrar involucro sistémico en los pacientes con FCMEO. En esta serie, tres de los pacientes tuvieron alteraciones sistémicas aunadas a la FCMEO: El paciente 3 presentaba además encurvamiento de huesos largos y talla baja con probable displasia ósea asociada. La paciente 4 tenía asimetría facial, braquidactilia con hipoplasia del 4º metacarpiano bilateral. Finalmente el paciente 6 tenía debilidad facial, hipotonía, retrognatía, mordida cruzada, criptorquidia izquierda, hiperlaxitud de articulaciones, manchas mongólicas, clinodactilia bilateral de quintos dedos de manos y pie plano bilateral. Es posible que la FCMEO en estos pacientes con manifestaciones sistémicas se deba a la alteración de otra proteína, que participa también en la correcta formación de las otras estructuras afectadas. Posiblemente, sea por eso que tenemos cuadros no clasificables. Debe recordarse que las kinesinas son sólo algunas de las proteínas involucradas en el transporte de vesículas a lo largo de los

microtúbulos, y que para la formación y migración de dendritas se requiere de muchas otras proteínas. Es decir, los pacientes en quienes no se encuentra la mutación en KIF21A, muy probablemente tengan alterada una proteína relacionada o que participa en el mismo sistema de transporte.

Para poder realizar más avances en el tratamiento de la FCMEO, es necesario reunir una mayor cantidad de casos, así como dilucidar cuáles son las alteraciones subyacentes en los pacientes con diagnóstico de FCMEO pero sin mutación en KIF21A. Así podrá realizarse en el futuro una terapia dirigida a corregir la alteración específica a nivel molecular.

Bibliografía

- ¹ Traboulsi, EI. (2004) Congenital Abnormalities of Cranial Nerve Development: Overview, Molecular Mechanisms, and Further Evidence of Heterogeneity and Complexity of Syndromes with Congenital Limitation of Eye Movements. *Trans Am Ophthalmol Soc*; 102:373-389.
- ² Yazdani A., Traboulsi EI. (2004) Classification and Management of patients with Congenital Fibrosis of the Extraocular Muscles. *Ophthalmology* 111:1035-1042.
- ³ Engle, EC. (2002) The molecular basis of the congenital fibrosis syndromes. *Strabismus* 10:125-128.
- ⁴ Engle, EC, Kunkel, LM, Specht, LA, , Beggs AH. (1994) Mapping a gene for congenital fibrosis of the extraocular muscles to the centromeric region of chromosome 12. *Nat Genet* 7: 69-73.
- ⁵ Wang SM, Zwaan J, Mullaney PB, Jabak MH, Al-Awad A, Beggs AH, Engle EC. (1998) Congenital fibrosis of the extraocular muscles type 2, an inherited exotropic strabismus fixus, maps to distal 11q13. *Am J Hum Genet* 63: 517-525.
- ⁶ Doherty EJ, Macy ME, Wang SM, Dykeman CP, Melanson MY y Engle EC (1999). CFEOM3: A new extraocular congenital fibrosis syndrome that maps to 16q24.2-q24.3. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40:1687-1694.
- ⁷ Bosley TM, Oystreck DT, Robertson RL, al Awad A, Abu-Amero K y Engle EC. (2006) Neurological features of congenital fibrosis of the extraocular muscles type 2 with mutations in PHOX2A. *Brain* 129, 2363-2374.
- ⁸ Yazdani A, Chung DC, Abbaszadegan MR, Al-Khayer K, Chan WM, Yazdani M, Ghodsi K, Engle EC, Traboulsi EI. (2003) A novel PHOX2/ARIX mutation in an Iranian family with congenital fibrosis of extraocular muscles type 2 (CFEOM2). *Am. J. Ophthalmol.* 136 (5):861-5.
- ⁹ Lu S, Zhao C, Zhao K, Li N y Larsson C. (2008) Novel and recurrent KIF21A mutations in congenital fibrosis of the extraocular muscles type 1 and 3. *Arch Ophthalmol*; 126(3): 388-394.
- ¹⁰ Engle EC, McIntosh I, Yamada K, Lee BA, Johnson R, O'Keefe M, Letson R, London A, Ballard E, Ruttum M, Matsumoto N, Saito N, Collins ML, Morris L, Del Monte M, Magli A, de Berardinis T. (2002) CFEOM1, the classic familial form of congenital fibrosis of the extraocular muscles, is genetically heterogenous but does not result from mutations in ARIX. *BMC Genet* 3:3.
- ¹¹ Engle, EC. (2007) Genetic Basis of Congenital Strabismus. *Arch Ophthalmol* 125:189-195.
- ¹² Yamada, K, Andrews C, Chan WM, McKeown CA, Magli A, de Berardinis T, Loewenstein A, Lazar M, O'Keefe M, Letson R, London A, Ruttum M, Matsumoto N, Saito N, Morris L, Del Monte M, Johnson RH, Uyama E, Houtman WA, de Vries B, Carlow TJ, Hart BL, Krawiecki N, Shoffner J, Vogel MC, Katowitz J, Goldstein SM, Levin AV, Sener EC, Ozturk BT, Akarsu AN, Brodsky MC, Hanisch F, Cruse RP, Zubcov AA, Robb RM, Roggenkämper P, Gottlob I, Kowal L, Battu R, Traboulsi EI, Franceschini P, Newlin A, Demer JL, Engle EC. (2003) Heterozygous mutations of the

kinesin KIF21A in congenital fibrosis of the extraocular muscles type1 (CFEOM1). *Nat Genet* 35:318-21.

¹³ Chan WM, Andrews C, Dragan L, Fredrick D, Armstrong L, Lyons C, Geraghty MT, Hunter DG, Yazdani A, Traboulsi EI, Pott JW, Gutowski NJ, Ellard S, Young E, Hanisch F, Koc F, Schnall B, Engle EC. (2007) Three novel mutations in KIF21A highlight the importance of the third coiled-coil stalk domain in the etiology of CFEOM1. *BMC Genetics*; 8:26.

¹⁴ Reck AC, Manners R y Hatchwell E. (1998). Phenotypic heterogeneity may occur in congenital fibrosis of the extraocular muscles *Br. J. Ophthalmol.* 82;676-679.

¹⁵ Hupp SL, Williams JP, Curran JE. (1990) Computerized tomography in the diagnosis of the congenital fibrosis syndrome. *J Clin Neuro-ophthalmol* 10:135–9.

¹⁶ Demer JL, Clark RA y Engle EC.(2005) Magnetic resonance imaging evidence for widespread orbital dyssinnervation in congenital fibrosis of extraocular muscles due to mutations in KIF21A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46:530-539.

¹⁷ Yazdani A, Traboulsi E. (2004) Classification and surgical management of patients with familial and sporadic forms of congenital fibrosis of the extraocular muscles. *Ophthalmology* 111:1035-1042.