

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD

**MANIFESTACIONES OCULARES
EN OSTEOGENESIS IMPERFECTA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD EN CIRUJANO
OFTALMOLOGO

PRESENTA:

DRA. LORENA ELIZABETH CÁRDENAS GÓMEZ

TUTORES DE TESIS:

DR. ABELARDO RODRIGUEZ REYES

DRA. CRISTINA VILLANUEVA MENDOZA

MEXICO D.F., FEBRERO 2009



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.

AGRADECIMIENTOS

Expreso mi entero agradecimiento primeramente a Dios por darme la oportunidad de vivir, por todo lo que tengo y darme una familia maravillosa.

A mi padre por ser ejemplo de trabajo, dedicación y excelencia. A mi madre por su alegría, su fuerza y optimismo. A mis hermanos y amigos casi hermanos por el apoyo incondicional que me han dado desde siempre y por creer en mí.

Gracias a cada uno de mis maestros de estos tres años, por permitirme trabajar con ellos, dedicarme horas de trabajo y transmitirme sus conocimientos, que estoy segura me serán de utilidad en el futuro, tanto en mi vida profesional como personal.

Gracias a mis amigos, por su apoyo constante, por su paciencia y su buen humor. Gracias por sus oraciones y su confianza.

INDICE

ANTECEDENTES.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
MARCO TEORICO.....	2
HISTOLOGIA.....	5
ANATOMIA Y EMBRIOLOGIA.....	7
FISIOPATOLOGIA.....	8
CASO CLINICO.....	11
DISCUSIÓN.....	13
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	15

MANIFESTACIONES OCULARES EN OSTEÓGENESIS IMPERFECTA

HISTORIA

La osteogénesis imperfecta(OI) también conocida como síndrome de Lobstein, osteopsatirosis idiopática o enfermedad de Hoeve (1,4), fue descrita por primera vez en 1788, pero no fue sino hasta en 1831 cuando se describió la esclerótica azul y la sordera, posteriormente en 1832 se describió un caso con microftalmos.

En 1841 Von Ammon describió el adelgazamiento de la esclerótica demostrado en ojos disecados, explicando así el color azulado de esta. En 1846 se describe la relación de estas manifestaciones con la fragilidad ósea (2).

En resumen aunque originalmente la patología fue descrita a finales del siglo XVIII no fue totalmente integrado como un síndrome, sino hasta 1919 por Van Der Hoefer.

INTRODUCCIÓN

La osteogénesis imperfecta (OI) es un trastorno hereditario que provoca fragilidad de los huesos a causa de una disminución generalizada de la masa ósea (osteopenia). Se caracteriza por fragilidad ósea, escleróticas azules, alteraciones dentales y pérdida progresiva de la audición (1, 2, 16).

De acuerdo con las manifestaciones clínicas se ha utilizado la siguiente clasificación:

tipo	Fragilidad ósea	Escleróticas azules	Dentición anómala	Perdida de audición	Herencia
I	Leve	Presentes	Ausente IA Presente IB	Presente	AD

II	Extrema	Presentes	Ocasional	?	AD
III	Grave	Al nacimiento	Ocasional	Presente	AD, AR(poco frecuente)
IV	Variable	Ausentes	Ausente/presente	Presente	AD

La OI tipo I tiene una incidencia de 1 por cada 50,000 habitantes, mientras que la tipo II se presenta en 1 de cada 60,000. La etiología es genética con un patrón hereditario autosómico dominante para la variedad I, y tanto dominante como recesivo para la II (16).

Dentro de sus manifestaciones observamos principalmente alteraciones esqueléticas: fracturas patológicas, deformación de huesos largos, xifosis y escoliosis.

Oftalmológicamente se observan escleróticas azules, también se ha descrito embriotoxon posterior, megalocornea y queratocono. Desde el punto de vista odontológico se observa una coloración ambar y son de tamaño pequeño, tienden a tener una forma acampanada y pueden fracturarse con facilidad. El defecto de la dentina se atribuye al hecho de que esta es rica en colágeno tipo I. Las manifestaciones óticas se caracterizan por pérdida de la audición que puede ser sensitivoneural o mixta, tinnitus y vértigo. Entre otras manifestaciones asociadas se han descrito: piel fina, atrófica, las cicatrices tienden a ser hipertróficas y laxas, laxitud articular con luxaciones permanentes y manifestaciones cardiovasculares que no son tan frecuentes y pueden ser calcificaciones en arterias periféricas e insuficiencia valvular.

Se puede realizar diagnóstico prenatal con una ecografía que detecta a los fetos gravemente afectados hacia la decimosexta semana de gestación (16).

Los diagnósticos diferenciales son con padecimientos que cursan con fracturas patológicas como el síndrome de niño maltratado y algunas deficiencias nutricionales, acondrogénesis y displasia tanatofórica, entre otros.

El tratamiento no es satisfactorio en la etapa temprana de la enfermedad. Se han tratado las fracturas con inmovilización, dietas (altas dosis de vitamina C, D, Ca, P y F), esteroides anabólicos, disminuyendo la incidencia de fracturas pero sin cambiar el curso de la enfermedad. El tratamiento es ineficaz, pero muchos pacientes pueden desarrollar una actividad satisfactoria a pesar de tener graves deformidades (esto depende de la variedad).

La OI es una enfermedad hereditaria de carácter autosómico dominante y en algunos casos recesivo (tipo III) del tejido conectivo causada por defectos en la síntesis y estructura del colágeno tipo I (7, 12), la cual se encuentra principalmente en piel, tendón, hueso y arterias entre otras estructuras.

Pese a sus múltiples clasificaciones, básicamente se divide en 2 síndromes distintivos:

La congénita; de manifestación temprana en la vida y con muerte perinatal, la tardía; que comienza a manifestarse en la adolescencia y puede tener un curso prolongado y no fatal.

Los defectos esqueléticos congénitos son detectables al nacimiento o en útero; presentándose principalmente con extremidades deformes, pequeñas y deformes como resultado de anomalías óseas. El caput membranaceum (cráneo deformado aumentado en su longitud y plano, en estos casos la muerte ocurre por hemorragia intracraneal; puede presentarse hidrocefalia por anomalía del cráneo. Las fracturas en las costillas con otras anomalías son comunes. La masa muscular está reducida, y la hipotonía muscular ocurre por la deficiente inserción del tendón al hueso. Si los pacientes logran sobrevivir, sus extremidades serán cortas y anormales. Las fracturas son extremadamente comunes y ocurren con cualquier mínimo traumatismo.

La variedad tardía es más variada en su presentación; su principal signo es una fractura que puede ocurrir entre los 2-4 años, asociadas con dolor leve. Se presenta con hendiduras óseas principalmente en cráneo y con pseudoartrosis tardíamente, es frecuente la escoliosis y otras anomalías vertebrales, siendo el dolor de espalda muy característico. Las deformidades esqueléticas son menos frecuentes y severas en la pubertad durante la premenopausia. Se ha observado que en esta variedad puede limitarse a cambios solo radiológicos combinados con manifestaciones oculares.

HISTOLOGIA

Los tejidos corporales tienen tres componentes: células, **sustancias intercelulares** y líquidos. Las sustancias intercelulares son inertes y forman la matriz o molde en que viven las células, proporcionan solidez y sirven de sostén a los tejidos actúan como medio para la difusión de líquido tisular entre los capilares sanguíneos y las células para permitir el metabolismo celular. Existen dos tipos de sustancias: la amorfa (permite la difusión entre células y capilares) y la fibrosa (da fuerza y apoyo a los tejidos) dentro de esta última encontramos las fibras de **colágeno** y reticulares.

Las fibras de colágeno se encuentran en todos los tipos de tejido conectivo e incluyen la proteína colágena. Esta, está compuesta de tres cadenas de polipéptidos de 1000 unidades de aminoácidos unidos entre sí, cada cadena tiene una configuración helicoidal para formar una gran hélice conocida como la molécula de tropocolágena. En el colágeno natural estas moléculas están dispuestas en hileras paralelas, en la misma dirección y entre las hileras hay una imbricación de $\frac{1}{4}$ de longitud de la molécula de tropocolágena, el cual forma una microfibrilla o fibra unitaria de colágeno. Estas son incoloras y muestran estrías

longitudinales. Según la composición bioquímica de las cadenas que constituyen la triple hélice de la molécula de colágeno, se han descrito unos 14 tipos de colágeno. Los tipos I, II, III son los colágenos fibrilares o intersticiales. Los tipos IV, V, VI son amorfos se observan en tejidos intersticiales y en las membranas basales.

TIPO	CADENAS	CARACTERISTICAS	DISTRIBUCIÓN
I	$\alpha 1(1)$ $\alpha 2(1)$	Fibras delgadas, resistentes	Piel(80%),hueso(90%), tendones y > parte del resto de órganos
II	$\alpha 1(II)$	Finas, estructural	Cartílago (50%), humor vítreo
III	$\alpha 1(III)$	Finas, flexibles	Vasos sanguíneos, útero, piel(10%)
IV	$\alpha 1,2,3,4,5,6$	Amorfo	Todas las membranas basales
V	$\alpha 1,2,3(VI)$	Amorfo, fibras finas	Tejidos intersticiales, vasos sanguíneos, tejidos intersticiales
VI	$\alpha 1,2,3(VI)$		
VII	$\alpha 1(VII)$	Filamento de anclaje	Unión dermo-epidérmica
VIII	$\alpha 1,2(VIII)$	Probablemente amorfo	Endotelio y Descement
IX	$\alpha 1,2,3(IX)$	Actividad en la maduración del cartílago	Cartílago
X	$\alpha 1(X)$		
XI	$\alpha 1,2(XI)$		

Las fibras reticulares tienen un diámetro menor y se ramifican para formar una trama de apoyo o retículo, alrededor de los vasos sanguíneos pequeños, fibras musculares, nerviosas y células grasa, especialmente entre los límites entre el tejido conectivo y otros tipos tisulares. Estas presentan continuidad con las fibras

de colágeno y parece haber una transición gradual de una a otra. La coloración de las fibras reticulares por impregnación argéntica ha conducido al término argirofilia (15,16).

Las fibras de colágeno están bien formadas y compactas y tienen un color rojo con la tinción de plata. Las fibras reticulares están completamente desconfiguradas.

Varios autores sugieren que las fibras reticulares hacen el papel de tejido precolágeno apoyándose en varios factores: a) déficit de fibras de colágeno, aparición de fibras argirofilias (nombre que se les da a las fibras reticulares por impregnación argéntica) en la formación de de tejido colágeno y como probable estadio inmaduro de estas; b) numerosas fibras reticulares bien diferenciadas con el resto del tejido mesenquimatoso y un incremento en mucopolisacáridos (3,7).

La OI es un grupo de trastornos que se deben a deficiencias en la síntesis del colágeno tipo I. Los defectos genéticos residen en mutaciones de los genes que codifican las cadenas $\alpha 1$ y $\alpha 2$ de la molécula del colágeno. Las mutaciones suelen ser sustituciones puntuales o deleciones. Las mutaciones que dan lugar a una producción de colágeno cualitativamente normal pero que se sintetiza en cantidades insuficientes e traducen en anomalías esqueléticas relativamente leves. Los fenotipos más graves o incluso mortales e deben a defectos genéticos que conllevan la producción de moléculas de colágeno anormal que no puede formar la triple hélice (16).

EMBRIOLOGIA Y ANATOMIA

La esclerótica se desarrolla a expensas del mesénquima que rodea la copa óptica, es formada como una condensación de la cresta neural del mesodermo confundiendo su estructura con la de la córnea. La inserción muy anterior de los cuatro músculos rectos contribuye a consolidar esta etapa inicial que se

extenderá hacia el polo posterior, alcanzando el nervio óptico y penetrándolo, para iniciar la formación de la lámina cribosa hacia el quinto mes (14).

La esclerótica está compuesta por 3 capas: epiesclera, esclerótica y lámina fusca (capa interna, adherida a la coroides).

La epiesclera es una capa delgada compuesta por colágeno, que continúa al estroma escleral y vasos. El componente estromal de la esclerótica, está compuesto por tejido extracelular, principalmente por colágeno tipo I. Este difiere del colágeno corneal por la variabilidad en el diámetro sus fibras, así como la deficiencia relativa de mucopolisacáridos hidrofílicos (que le dan su transparencia a la cornea).

El espolón escleral es una modificación de la esclerótica interna anterior que sirve como sitio de unión a la musculatura ciliar y su función es mantener la presión intraocular. La esclerótica es más gruesa en la región circundante al nervio óptico, donde se continúa con la duramadre del mismo, mientras que la región más delgada está en el ecuador, limbo, lámina cribosa, y la zona posterior a la inserción de los músculos rectos. En su porción posterior es penetrada por canales emisarios (canal óptico) y colectores del canal de Schlem.

FISIOPATOLOGIA

Las principales manifestaciones clínicas en la OI son: escleróticas azules, sordera y múltiples fracturas principalmente en los huesos largos. Otras características son: desarrollo anormal del cráneo, aducción de los pulgares, hipoplasia pulmonar, petequias en piel y pleura, disgenesia renal, hematopoyesis hepática masiva, hemorragia epi-subdural o aracnoidea, efusión pericárdica, cardiomegalia, acortamiento y deformidad de extremidades (5).

Las anomalías oculares son una variedad más de este síndrome. La OI se ha asociado prácticamente a escleróticas azules, aunque se han descrito reporte de casos de otras anomalías oculares, desde su forma de presentación más típica con escleróticas azules hasta desprendimientos de retina severos, ceguera y el reporte de un caso con anomalía de Rieger, todo esto relacionado con defectos en el colágeno tipo I por mutaciones en COL1A1 o COL1A2 (6). Estas mutaciones producen una disminución en la cantidad de síntesis de procolágeno (16).

La rigidez ocular es una medida de distensibilidad de las capas del ojo cuando la cornea es indentada con peso (tonómetro de Shiot'z). Esta se ha asociado con miopía. Los ojos con OI tienden a ser pequeños en su diámetro corneal y su longitud axial, y en estos casos no se ha encontrado una relación con su alta rigidez ocular (10). Al haber una disminución de rigidez escleral, la región perilímbica puede verse más blanca que el resto de la esclera produciendo un "anillo de Saturno" (como resultado de la deficiencia de pigmento en el tejido uveal detrás de la esclerótica).

Las escleróticas azules son debidas a la transparencia de esta capa, ya que es muy delgada hasta en 1/3 parte de lo de una esclerótica normal, mientras que el grosor corneal mide la 1/2 de una cornea normal (4), Holger describió la ausencia de la capa de Bowman en esta patología, aclarando que no interfiere con su estabilidad (7,9). Estos pacientes a pesar de tener menor cantidad de colágeno, mantienen una estabilidad normal, en contraste a los pacientes sanos (8).

La transparencia escleral se ha propuesto que se debe a varios factores, entre ellos: una capa fibrosa muy delgada, deficiencia en las fibras de colágeno por su débil entrecruzamiento lo que reduce la dispersión de la luz, y el incremento en su densidad sugiere la posibilidad de un componente mucoide (3).

En general la deficiencia de colágeno y retención de fibras inmaduras (fibras reticulares) se ha observado, en diferentes grados de severidad (3), se ha postulado que las fibras de colágeno son aproximadamente un 50% -75% más delgadas pero más uniformes que las de ojos normales (7). Teniendo en cuenta

que la cornea y la esclerótica están compuestas principalmente por colágeno, hasta en un 85% (7), también se ven afectadas, ya que las fibras de colágeno son patológicamente inmaduras, puesto que no presentan su típica estriación, lo que le da mayor transparencia, originando el color azulado que se observa clínicamente, permitiendo mayor traslucidez y visualización de la uvea subyacente.

Entre otros reportes de casos también se ha visto la asociación de la baja rigidez ocular en el queratogloblo (7,11) y su consecuente hipotensión. Se ha descrito su asociación con megalocornea y queratocono, hipermetropía, catarata zonular (12) y embriotoxon posterior, y neuritis retrobulbar, presentándose el glaucoma con menos frecuencia (12).

El tracto uveal y la retina se han observado normales, mientras que se ha descrito atrofia óptica por compresión del nervio óptico como consecuencia de papiledema crónico, o afección en la excavación del nervio óptico, probablemente causada por el desarrollo deficiente de la lámina cribosa (4).

Se concluye que en esta entidad la esclerótica es más delgada de lo normal. Puesto que por microscopía electrónica las fibras esclerales parecen inmaduras, ya que está disminuido su grosor y son más uniformes que en una esclerótica normal, siendo esta la principal y más frecuente manifestación oftalmológica (7).

CASO CLINICO

Se describe el caso de un paciente de sexo masculino de 19 meses de edad referido para manejo de prótesis en ojo izquierdo, posterior a evisceración realizada 3 semanas previas a su ingreso, con diagnóstico de osteogénesis imperfecta. El paciente fue producto de la 3ª gesta, de padres aparentemente sanos, no consanguíneos con antecedente de dos abortos previos. A las 25 semanas de gestación (SDG) se observó por ultrasonido el fémur con hipodesarrollo. Se realiza cesárea a las 32 SDG, por ruptura prematura de membranas, pesando 2,200 kg. Antes del mes de edad sufrió una fractura de humero espontánea por lo que se establece el diagnóstico de OI y mediante estudios radiográficos se encontraron datos de otras fracturas in útero, ha presentado otras fracturas espontáneas: en tibia, peroné y radio. Desde el nacimiento los padres notaron tono azulado de la esclerótica.

Un mes previo a su ingreso el paciente había sido intervenido en dos ocasiones por perforación corneal, la evolución fue tórpida y se decidió eviscerar.

Exploración Física:

Cabeza con perímetro cefálico de aspecto grande y en desproporción con el resto del cuerpo que se observa hipodesarrollado. Pabellones auriculares prominentes;

Tórax muy corto y prominente con escoliosis, brazos con acortamiento y deformación en segmento proximal. Manos con contractura en flexión de dedo medio y anular. Pierna derecha con férula, la izquierda se observa incurvada, ambas son cortas, principalmente en el segmento proximal. Cicatrices en región inguinal por hernioplastia inguinal bilateral y umbilical.

Examen oftalmológico:

Bajo biomicroscopia, en ojo derecho se observó entropión, escleróticas azuladas, cornea delgada los 360°, que tiñó en sector inferior, por el toque de pestañas, Cámara anterior amplia y formada, iris regular y reactivo, papila en 4/10, retina aplicada y mácula con brillo. En ojo izquierdo: cavidad anoftálmica.

La retinoscopia bajo cicloplejia reveló miopía alta y astigmatismo:
OD: -7.50 (.) -1.50 x 180°

Se realizó cirugía de Celso en ojo derecho y se colocó conformador en cavidad izquierda a la edad de 20 meses, posteriormente se mandó la prótesis. Ocho meses posteriores a su ingreso (2.3 años) el paciente fue traído con perforación corneal, se colocó parche de cianocrilato y posteriormente fue intervenido quirúrgicamente para colocación de membrana amniótica y exploración bajo anestesia. Actualmente a la exploración se observa vascularización corneal y leucoma adherente central.

DISCUSION

La OI es el resultado de una anomalía en la síntesis de colágeno tipo I, que es el mayor componente de la esclerótica y del tejido óseo.

La esclerótica, articulaciones y ligamentos (hiperextensibilidad), huesos (fracturas), oídos (sordera), dientes (malformados) y piel (envejecimiento prematuro) se pueden ver afectados en diferentes grados, dependiendo de la anomalía biosintética específica. La OI tiene una gran variedad de manifestaciones clínicas siendo las más características la fragilidad ósea, dental y articular, escleróticas azules, todas estas envueltas por la relación estrecha de esta entidad con el colágeno.

Aunque su forma de herencia es autosómica dominante, se ha descrito también como autosómica recesiva o de forma esporádica, como en este caso, siendo estas últimas no tan frecuentes.

En el paciente se establece el diagnóstico de OI por las fracturas patológicas, deformación ósea y xifoescoliosis.

Sin embargo las alteraciones oculares han sido severas y no corresponden a lo descrito en este grupo de padecimientos.

Si bien las escleróticas azules si están presentes en la OI las complicaciones que ha presentado el paciente nos hablan de una fragilidad importante de los tejidos oculares descrita en otras entidades como es la variedad ocular de Ehlers-Danlos.

Hay otros reportes en la literatura de OI con queratocono o queratoglobo que se resumen la tabla:

Casos similares reportados en la literatura

Autor	#	Escleras azules	Cornea laxa	QTC/QTG	Ligamentos laxos	Fx	consanguinidad
Stein	3	++	++	?	++	-	++
Badtke	3	++	-	++	++	-	++
Arkin	1	+	-	+	+	+	-
Tucker	3	++	Edema	?	++	+/-	++
Attiah	6	+++	-	++	+	-	-
Behr	3	++	-	++	++	-	-
Hyams	1	+	-	+	+	-	+
APEC	1	+	+	+	+	+	-

QTC=queratocono, QTG= queratoglobo; Fx= Fractura

De estos casos solo 3 pacientes presentaron perforación corneal. El primero de ellos siendo reparado con colgajo conjuntival, presentándose posteriormente sinequias anteriores. El segundo caso fue imposible reparar y el tercero se realizó queratoplastia con botón corneal suturado de limbo a limbo.

El caso es interesante dado que no es frecuente ver pacientes con OI en un hospital oftalmológico

Este caso es el único que se tiene documentado en los archivos del hospital, y es interesante dado que no es frecuente ver pacientes con OI en un hospital oftalmológico y menos aún con las características y problemas oculares ya descritas, ya que son atendidos en hospitales pediátricos donde la atención oportuna es sistémicamente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Henzschel: Ztschr.Ophth. 1831; 1:52-54
2. Von. Ammon. F.A Klinische Dartstellungen der Krankheiten und Bildungsfehlr des menschlichen Auges der Augendlider und der Thränenwerkzeuge, Berlin 1841, p.73
3. Albert D Ruedemann Jr. MD. Osteogenesis imperfect congenital and blue sclerotics. Arch Ophthalmol, 1953; 49: 6-16
4. Manschot WA. Ocular anomalies in Osteogenesis Imperfecta. Ophthalmologica 1965, 149: 241-246
5. Chan CC, Green W.R, De la Cruz Z, Hillis A. Ocular Findings in osteogenesis imperfecta congenita. Arch Ophthalmol 1982; 100(9):1458-63

6. Nwosu B, Raygada M, Tsilou E, Rennert O, Stratakis C. Rieger's anomaly and other ocular abnormalities in association with osteogenesis imperfecta and a COL1A1 mutation. *Ophthalmic Genet* 2005; 26(3):135-8
7. Mietz H, Kasner L, Green W.R. Histopathologic and electron-microscopic features of corneal and sclera collagen fibers in osteogenesis imperfecta type III. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997; 235:405-410
8. Francis, M.J.O, Smith R, Bauze R.J. Instability of polymeric skin collagen in osteogenesis imperfecta. *BMJ* 1974; 9; 1(5905):421-424
9. Kasner L, Mietz H, Green R. Agenesis of Bowman's Layer. Histopathological study of four cases. *Cornea* 1993; 12(2):163-70
10. Kaiser-Kupfer MI, McCain L, Shapiro M, Podgon J, Kupfer C and Rowe D. Low ocular rigidity in patients with Osteogenesis Imperfecta. *Invest Ophthalmol Vis Sc* 1981; 20:807-809
11. Hyams S.W, Dar h, Neumann E. Blue sclera and keratoglobus. Ocular signs of a systemic connective tissue disorder. *BMJ* 1969;53(1):53-58
12. Pierce EA. Osseous and musculoskeletal disorders. In: Albert DM, Jakobiec FA eds. *Principles and practice of ophthalmology* 2nd ed. Philadelphia:WB Saunders Co; 2000:4626-4627
13. Villanueva M, et al. *Genética y oftalmología*. Primera edición. México, DF. Composición Editorial Laser.2000; 103, 263
14. Gómez Leal A. *Desarrollo del globo ocular y sus anexos*. Primera edición. México. DF. Composición editorial Laser. 2000; 116-117

15. Leeson T, Leeson Roland. Histologia. Segunda edición. Philadelphia. Nueva editorial interamericana.1970; 3: 54-61

16. Scriver, Beaudet, Valle. Disorders of collagen. Biosynthesis and Structure. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8a edición. International edition. 2001; 4: 5242-5262