

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN MÉXICO I.A.P.
HOSPITAL "DR. LUIS SÁNCHEZ BULNES"

SINDROME DE AXENFELD RIEGER

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGIA

PRESENTA:
DRA. KARIME PEREZ BAILON

ASESORES:

DR. RAFAEL CASTAÑEDA DIEZ
Médico adscrito del servicio de Glaucoma

DRA. CRISTINA VILLANUEVA MENDOZA
Médico adscrito del servicio de Genética

DRA. SUSANA PENICHE MORENO
Médico adscrito del servicio de Segmento Anterior

JEFE DE ENSEÑANZA
Dr. Daniel Ochoa Contreras

MEXICO DF, 2012



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.

SINDROME DE AXENFELD RIEGER

DRA KARIME PEREZ BAILON
Residente de tercer año

Email: kperez.md@gmail.com

Esta revisión fue hecha en la Asociación para Evitar la Ceguera en México, hospital "Dr. Luis Sánchez Bulnes". Ubicado en calle Vicente García Torres No.46, colonia Barrio San Lucas Coyoacán, CP 04030, México DF; con número telefónico 1084-1400.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres **Aurea** y **Jaime**, por todas las enseñanzas y cuidados, por la vida, las noches de desvelo, el amor, los patrocinios, las lágrimas, los abrazos, los regaños y los momentos de felicidad que hoy culminan en este éxito y la mujer, profesionalista y ser humano que soy hoy.

A mi esposo **Alejandro** por su amor y apoyo invaluable, por ser mi compañero de vida y pilar básico, por haber estado presente toda la facultad y residencia (incluyendo los riesgos que eso conlleva).

A mi **María Isabel** por ser más que la tía y abuela que le corresponde, por ser una guía.

A mi hermana **Andrea Saori**, por su apoyo en cada una de mis metas y caídas, por ser la mano que me sostiene y me trata con rudeza cuando es debido.

A mi prima **Tatiana** porque aunque la decisión de estudiar medicina hizo que le robara parte del tiempo que quería dedicarle, sabe que mi amor por ella es enorme e incondicional.

A **Alberto Escobar** por ser ese amigo y confidente fiel, al que siempre le estaré agradecida por acompañarme en cada aventura e introducir a Alex en mi vida.

A todos los demás que a su modo, han estado presentes en este camino y acompañado mi paso: Omar Quintero, Liliana Tapia, Ale Amezcua, Marce Clavellina, Jorge García... Gracias!

ÍNDICE

	Pág.
Introducción.....	1
Resumen.....	2
Anatomía del Ojo.....	3
Embriología del Segmento Anterior.....	7
Síndrome de Axenfeld Rieger.....	10
Genes Asociados a Síndrome de Axenfeld Rieger.....	16
Tratamiento.....	21
Reporte de Caso.....	25
Discusión del Caso.....	32
Conclusiones.....	36
Bibliografía.....	37

INTRODUCCION

Las anomalías del desarrollo del segmento anterior pueden llevar a un desarrollo incompleto de las estructuras que intervienen en la vía de flujo del humor acuoso y el desarrollo posterior de glaucoma. Entre ellos, el síndrome Axenfeld Rieger es una entidad clínica de poca frecuencia (1:200 000 individuos); y lo constituyen un espectro de anomalías oculares y extra oculares causadas por alteraciones en la migración y diferenciación de las células crestas neurales.

Cinco locus genéticos se han asociado al síndrome Axenfeld Rieger, con expresividad y fenotipos variables.

Tanto el glaucoma como las manifestaciones sistémicas de este síndrome, pueden repercutir en la calidad de vida, por lo que es necesario hacer un diagnóstico temprano y un seguimiento oportuno, a fin de evitar complicaciones que pongan en riesgo la visión y la salud general del paciente.

RESUMEN

El síndrome Axenfeld Rieger (ARS) forma parte de las disgenesias del segmento anterior, fue descrito en 1920 como anomalía de Axenfeld, caracterizada por embriotoxón posterior y bandas que iban de la periferia del iris al embriotoxón; y en 1934, Rieger lo asoció a anomalías de iris. El síndrome Axenfeld Rieger incluye anormalidades oculares y sistémicas.

En el presente trabajo se inicia comentando la anatomía del ojo; enfocándose al segmento anterior. Posteriormente se comenta la embriología del segmento anterior y se continúa con la descripción del síndrome Axenfeld Rieger; al ser esta una enfermedad de origen genético, se describen los locus asociados. Se describen las características clínicas oftalmológicas y sistémicas del síndrome, así como de sus consecuencias, tratamiento y pronóstico.

Se expone un reporte de caso con síndrome de Axenfeld Rieger, que llama la atención por la edad tardía de diagnóstico, con las secuelas que implica. Se finaliza este trabajo con una discusión sobre el caso y las conclusiones del mismo.

ANATOMÍA DEL OJO¹

En un corte lateral del globo ocular, se distinguen tres capas; una túnica externa formada por colágena, donde se localiza anteriormente la córnea y se prolonga posteriormente con la esclera, ésta última rodea y protege al globo ocular hasta la salida del nervio óptico; una túnica media vascular, que se conoce como úvea y está constituida por tres partes (iris, cuerpo ciliar y coroides); y una túnica interna sensorial, la retina.

El ojo tiene tres compartimientos: cámara anterior, cámara posterior y cavidad vítrea. La cámara anterior, es el espacio entre el iris y la córnea y contiene el humor acuoso, mide 3 mm. y tiene un volumen medio de 250 microlitros. La cámara posterior, es el espacio ubicado entre el iris y la cara anterior del vítreo, también tiene humor acuoso y su volumen es de 60 microlitros. La cavidad vítrea es el mayor compartimiento del ojo, está lleno de vítreo y tiene un volumen de 5-6 mililitros (Figura 1).

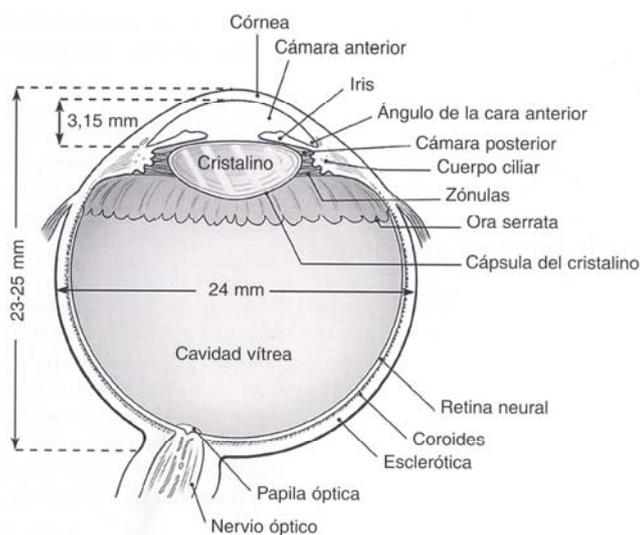


Figura 1. Corte sagital del ojo. Obtenido de Fundamentos y principios de Oftalmología. American Academy of Ophthalmology. Elsevier. 2008

El segmento anterior del ojo comprende todas las estructuras anteriores al vítreo anterior, incluyendo cuerpo ciliar, cristalino, iris y cornea. Con fines de este trabajo, sólo describiré la anatomía de segmento anterior.

La córnea es el principal elemento refractivo del ojo, forma una lente positiva de aproximadamente 43 dioptrías, su radio de curvatura es de 8mm, el tercio central es casi esférico (4 mm. de diámetro aproximadamente), y la córnea central es más plana que la periférica. Está compuesta por cinco capas:

- Epitelio: escamoso estratificado no queratinizado
- Membrana de Bowman: fibrillas de colágeno de forma aleatoria
- Estroma: 90% de la córnea, compuesto por queratocitos productores de colágeno I, III, V, VI
- Membrana de Descemet: membrana basal del endotelio corneal
- Endotelio: única capa de células hexagonales

La zona de transición entre cornea periférica y esclera es conocida como limbo. La unión corneo-escleral comienza en un plano que conecta la membrana de Bowman y la línea de Schwalbe (que es la terminación de la membrana de Descemet). El limbo es importante por su relación con el ángulo de la cámara anterior y su uso como marca quirúrgica.

La cámara anterior, como se explicó, esta delimitada por delante por la córnea y por detrás por el iris y pupila. El ángulo de la cámara anterior está en la unión entre la córnea y el iris y esta formado por las siguientes estructuras:

- Línea de Schwalbe

- Canal de Schlemm y malla trabecular: la malla trabecular es una estructura esponjosa circular de tejido conectivo, tapizada por trabeculocitos. El canal de Schlemm esta compuesto por una monocapa continua de endotelio no fenestrado y una pared fina de tejido conectivo.
- Espolón escleral: límite anatómico posterior entre la córnea y esclera
- Cuerpo ciliar

La cámara anterior contiene al humor acuoso, que es producido por el epitelio ciliar de la cámara posterior. El humor acuoso pasa a través de la pupila y drena principalmente a través de la malla trabecular hacia el canal de Schlemm (vía convencional) y en parte a través del cuerpo ciliar hacia el espacio supraciliar (vía uveoescleral).

El iris esta formado por vasos sanguíneos, tejido conectivo y melanocitos. Tiene un músculo dilatador (situado periféricamente y distribuido de forma radial) y otro músculo esfínter (circular que rodea la pupila) que son de origen neuroectodérmico, y tienen la función de midriasis y miosis, respectivamente. En el iris se pueden distinguir dos capas: una anterior, constituida por el estroma iridiano y una posterior formada por los epitelios pigmentario y no pigmentario.

El cuerpo ciliar es la prolongación de la coroides, que tiene una sección transversal triangular cuyo vértice es el limite anterior de la retina y su base se dirige atrás del iris. Tiene dos funciones principales: formación del humor acuoso y acomodación del cristalino, pero también participa en el flujo de salida

trabecular y uveoescleral del humor acuoso. Esta constituido por dos partes; *pars plana*, situada en la parte posterior del cuerpo ciliar, constituida por los epitelios pigmentario y no pigmentario, y *pars plicata*, formada por un engrosamiento vascular de la coroides. Además tiene un músculo con tres capas de fibras: longitudinal (se unen al espolón escleral), radial (porción media del cuerpo ciliar) y circular (en la porción más interna).

El crystalino es una estructura biconvexa, contribuye a 20 dioptrías de la capacidad de enfoque del globo ocular. El diámetro ecuatorial es de 6.5 mm. al nacimiento y aumenta de diámetro en las primeras 2 a 3 décadas de vida, permaneciendo en torno a 9-10 mm. de diámetro en fases posteriores de la vida. La anchura anteroposterior al nacimiento es de aproximadamente 3 mm. y aumenta a 6 mm. a los 80 años de edad. El cristalino es avascular y depende del humor acuoso y el vítreo para su nutrición.

El cristalino esta rodeado por una membrana basal (capsula del cristalino), epitelio (debajo de la capsula anterior y ecuatorial), corteza y núcleo interno (el núcleo esta presente desde el momento del nacimiento y la corteza se forma a partir de fibras que se van añadiendo en la periferia del núcleo). Las suturas del cristalino en forma de "Y" se forman por las interdigitaciones de los extremos anteriores y posteriores de las fibras.

El cristalino se mantiene suspendido en su posición por un sistema de fibras zonulares que se originan en las membranas basales del epitelio no pigmentado de la pars plana y la pars plicata del cuerpo ciliar.

EMBRIOLOGÍA DEL SEGMENTO ANTERIOR

Hacia la semana 6 del desarrollo humano, los movimientos morfogenéticos han formado la copa óptica embrionaria bilaminar (originada del cerebro anterior neuroectodérmico) y la vesícula del cristalino ya se ha invaginado y separado del ectodermo. En este estadio, el ojo rudimentario está rodeado por células progenitoras mesenquimales, la mayoría derivadas de la cresta neural, que migran anteriormente (Figura 2a). Por procesos de morfogénesis y diferenciación, estas células, junto con células anteriores de la región periférica de la copa óptica y la superficie del ectodermo, dan origen a la cornea, el iris y las estructuras de drenaje del ángulo iridocorneal.²

Al principio, un endotelio primitivo forma la córnea y las estructuras que en un futuro formaran la malla trabecular; estas estructuras están posteriores a la superficie de ectodermo (el futuro epitelio corneal). Las células mesenquimatosas migran anteriores al cristalino y se diferencian en fibroblastos y melanocitos del estroma anterior del iris; las dos capas celulares en la periferia de la copa óptica proliferan y se extienden entre el cristalino y el estroma del iris para formar el epitelio del iris (Figura 2b).²

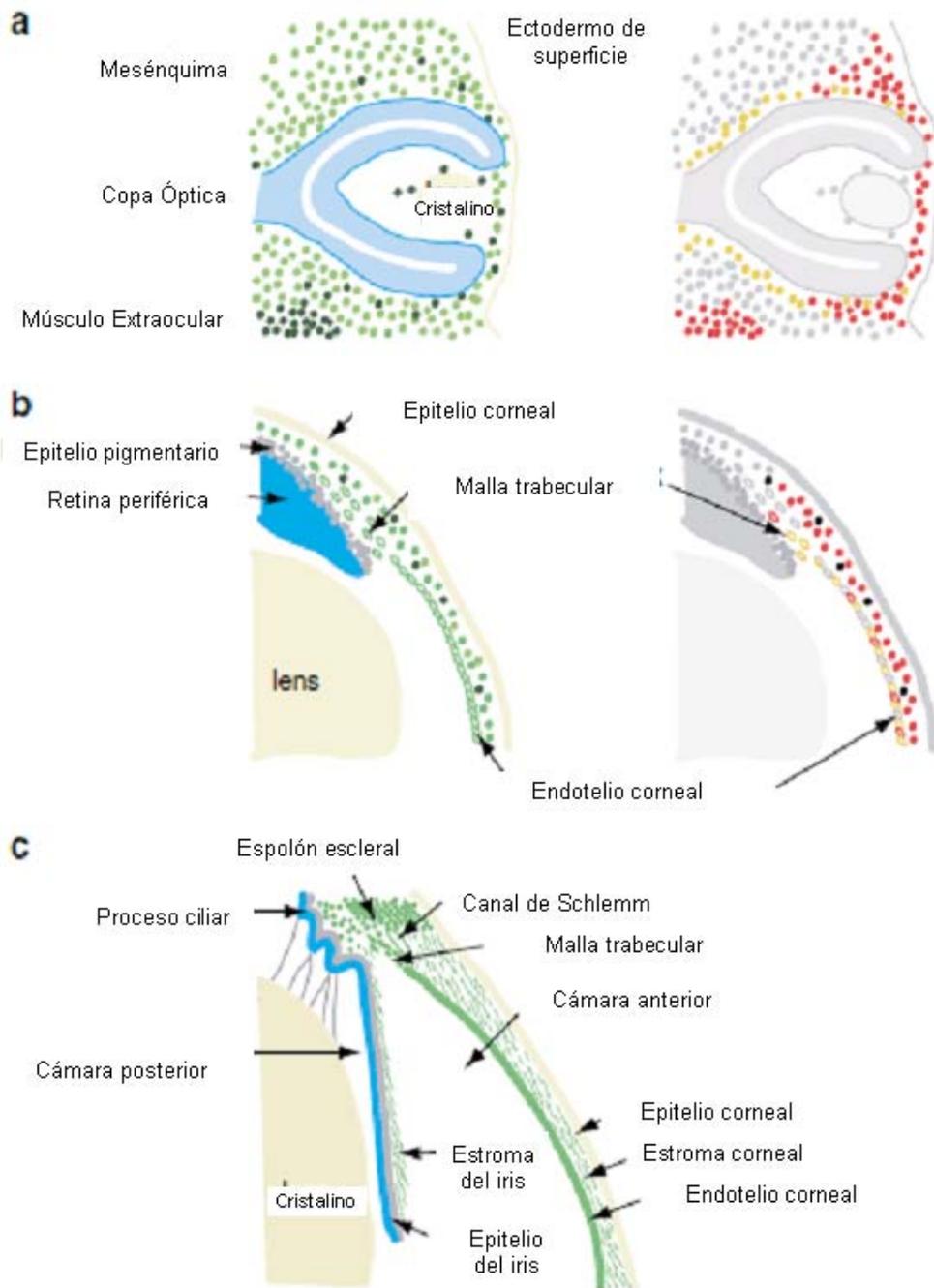
Entre el endotelio corneal y el epitelio corneal, migran células para formar el estroma corneal y sintetizan colágena en un arreglo lamelar.²

Hacia el 5to mes de gestación, el desarrollo del iris y la cornea ha avanzado y se ha formado la cámara anterior. Las últimas estructuras en diferenciarse son

aquellas involucradas en el flujo del humor acuoso: la malla trabecular y el canal de Schlemm. Después del desarrollo del iris, la cámara anterior esta ocupada por una densa masa de células mesenquimales, estas células se elongan, aplanan y empiezan a separar para dejar espacios entre ellas que serán parcialmente llenados con fibras extracelulares; en este momento algunos vasos están adyacentes en la esclera. Las fibras extracelulares se organizan en lamelas y forman la malla trabecular; los vasos adyacentes coalescen y forman el canal de Schlemm (Figura 2c).⁴ En el momento del nacimiento, la malla trabecular se encuentra anterior a la raíz del iris y esta expuesta al humor acuoso.^{2,3}

Durante el desarrollo de los tejidos del segmento anterior, las células que se originan de la superficie del epitelio o neuroepitelio, deben interactuar con células mesenquimatosas, las cuales, en su mayoría, se origina de las crestas neurales. Esta interacción esta controlada por factores de transcripción; la falla en esta interacción resulta en disgenesias del segmento anterior.³

Datos de experimentos en embriones aviares sugiere que la diferenciación de las células mesenquimales de la córnea y la formación de la cámara anterior, depende de señales inductivas del cristalino. Sin embargo, la diferenciación del mesénquima anterior no sólo es controlada por el cristalino, sino también por factores de transcripción que se expresan en las células mesenquimatosas. Entre estos factores esta la caja homeopática PITX2 y el gen FOXC1; que como se discutirá más adelante, están ampliamente relacionados con el síndrome Axenfeld-Rieger.³



- Ectodermo superficial
- Ectodermo neural
- Cresta neural
- Mesodermo
- PitX 2
- FOXC 1

Figura 2: Desarrollo embrionario del segmento anterior del ojo. **(a)** Estadio: copa óptica, día 10.5 en el ratón, equivalente a la 5ta semana en el humano. **(b)** Formación de la cámara anterior, día 15.5 en el ratón, equivalente al 5to mes en el humano. **(c)** Desarrollo maduro del segmento anterior donde se muestra cristalino, iris, ángulo iridocorneal y córnea./ Las acotaciones a color muestran el origen embriogénico de las estructuras en la imagen derecha, y el patrón de expresión de los genes FOXC1 y PITX 2 en la imagen izquierda/ Imagen obtenida de Sowden JC. Molecular and developmental mechanisms of anterior segment dysgenesis. Eye. 2007, 21, 1310:1318

SÍNDROME DE AXENFELD RIEGER

El síndrome Axenfeld Rieger (ARS) forma parte de las disgenesias del segmento anterior⁴. Las disgenesias del segmento anterior incluyen combinaciones de anomalías congénitas del iris y la cornea, cristalino y del ángulo iridocorneal².

Este síndrome fue descrito en 1920 como anomalía de Axenfeld, donde aparecía embriotoxón posterior y bandas que iban de la periferia del iris al embriotoxón. Más tarde en 1934, Rieger describió lo mismo pero acompañado de anomalías de iris como corectopia y policoria⁵. El síndrome Axenfeld Rieger incluye anomalías sistémicas; actualmente se reconocen las tres como parte del espectro del mismo síndrome.⁶

El ARS es una enfermedad rara de herencia autosómica dominante (en el 70% de los casos) y en pocas ocasiones se han reportado casos esporádicos, tiene una frecuencia de 1:200 000 personas, no tiene predilección por el sexo^{7,9}. Tiene características morfológicas variables con alteraciones oculares y extraoculares; relacionadas con alteraciones en la migración y diferenciación de las células de las crestas neurales⁸.

La edad en que se diagnostica el síndrome varía desde la niñez hasta la adolescencia¹⁰.

Las alteraciones del segmento anterior del ojo comprenden anomalías tales como hipoplasia de iris, adherencias iridocorneales periféricas (Figura 3), anomalías ultraestructurales de la malla trabecular, corectopia, policoria y embriotoxón posterior (desplazamiento anterior de la línea de Schwalbe). Se cree que se deben a inadecuada regresión de los tejidos y/o falla en la diferenciación, lo que resulta en anomalías de la anatomía del ángulo iridocorneal^{4,8}.

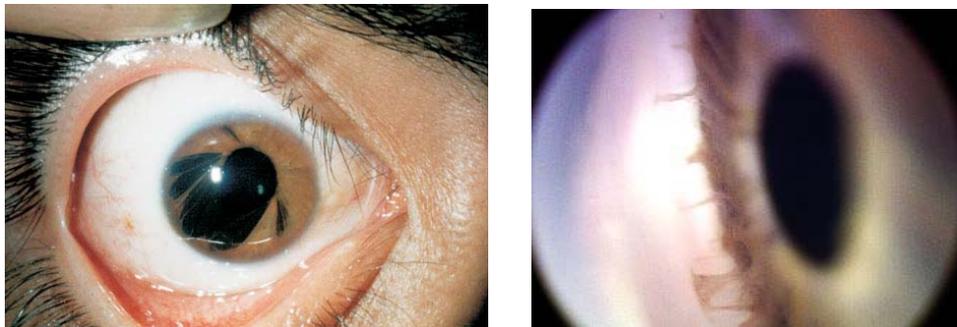


Figura 3. Se observa en la imagen derecha hipoplasia de iris y en la imagen izquierda adherencias de iris periféricas.

Respecto al embriotoxón posterior, este se puede observar durante la gonioscopia y puede ser incluso de 360°, aunque el grosor del anillo del embriotoxón, puede variar por zonas. El grosor corneal es normal¹⁰.

Las anomalías de iris pueden variar desde un adelgazamiento del estroma medio a una marcada atrofia con formación de agujeros (pseudopolicoria), corectopia, ectropión uveal⁵.

Otros hallazgos oftalmológicos comprenden micro/megalocórnea, estrabismo relacionado a inserciones anormales de músculos extraoculares, catarata,

quistes dermoides, desprendimiento de retina, degeneración macular, colobomas crorioretinales e hipoplasias de la cabeza del nervio óptico. Spallone et al, describió desprendimiento de retina en tres casos en una familia, uno de ellos tenía un desgarro gigante (el desprendimiento se asocio a miopía mayor de 5 dioptrías)^{5,10}.

El glaucoma se asocia a 50% de los casos⁴.

Los diagnósticos diferenciales comprenden otras disgenesias del segmento anterior como síndrome iridocorneal endotelial, anomalía de Peters y ectropión uvea congénita⁴.

Las características craneofaciales comprenden frente prominente, hipertelorismo (con predisposición a exotropía), telecanto, nariz ancha y plana, labio superior delgado, prognatismo^{4,5,10}.

Las anormalidades sistémicas asociadas a ARS incluyen craneofaciales, dentales, piel umbilical redundante e hipospadias^{4,8}.

Anormalidades dentales

Principalmente se refieren a hipodoncia/oligodoncia, micro/anodoncia de la dentición tanto primaria como permanente, taurodoncia e hipoplasia maxilar (Figura 4)^{4,5}.



Figura 4. Se muestra agenesia de los incisivos superiores laterals, taurodontismo de molars y microdoncia./ Obtenida de Dressler S., Meyer-Carcotty P., et al, Dental and craneofacial anomalies associated with Axenfeld-Rieger syndrome with PITX2 mutation. Case reports in medicine. Vol 2010

Dressler et al., reportó cuatro miembros de una familia en Alemania, con ARS y los conjuntó con otros casos reportados, llegando a un total de 21 casos. Todos los pacientes mostraban hipodoncia; 15 de estos 21 pacientes mostraban agenesia de la dentición permanente, los 6 casos restantes tenían ausencia de piezas dentarias (desde 3 hasta 20 piezas). Los dientes más frecuentemente ausentes eran los incisivos superiores y el primer y segundo premolares. La ausencia congénita de dientes primarios se reportó en 11 de 21 casos, los dientes más afectados eran los incisivos superiores e inferiores (faltando en 40% y 18% de los casos, respectivamente). Se observó microdoncia en 17 pacientes, en 6 pacientes solo los maxilares estaban afectados y en 11 pacientes ambas mandíbulas eran hipoplásicas⁴.

Otras anomalías sistémicas

Los reportes clínicos de ARS han descrito un amplio rango de anomalías sistémicas, entre estos: talla baja, estenosis anal, hipospadias, alteraciones de glándula pituitaria, déficit de la hormona del crecimiento, defectos congénitos cardíacos, alteraciones del oído medio, hipoacusia neurosensorial, distrofia miotónica, hidrocefalia, quistes aracnoideos paraselares y retraso psicomotor^{2,4,5}.

Dressler et al., reportó cuatro miembros de una familia en Alemania, con ARS y los cuatro miembros presentaban una silla turca alargada y proceso clinóideo posterior prominente⁴.

Respecto a los defectos cardíacos, pocos casos han sido reportados. Se han descrito casos en pacientes sintomáticos y asintomáticos. En 1994, Tsai et al, reportaron un caso con estenosis aórtica; Cunningham describió después defectos del septo interatrial con pérdida auditiva neurosensorial en varios miembros familiares con ARS. En el año 2000 Bekir et al, reportaron defectos interatriales con un aneurisma interatrial. Baruch y Erikson describieron dos hermanos con ductos arteriales y defectos del septo interatrial. Grosso et al, reportó a miembros familiares con defectos en la válvula mitral y tricúspideas. En 2007, Ozlem reportó en Turquía un caso de truncus arterioso. La importancia de reconocer estas entidades deriva del riesgo de presentar embolismo cerebral, particularmente este riesgo es más alto en la comunicación interatrial^{6,10}.

Como se explicó previamente, las células de la cresta neural tienen un papel importante en las alteraciones de ARS. Estudios en embriones han demostrado que las células de la cresta neural también juegan un papel en el desarrollo de las estructuras cardíacas como el tracto aórtico y la formación de las válvulas semilunares aórtica y pulmonar⁶.

Cabe resaltar que pocos son los casos asociados a hipoacusia, pero en todos ellos tiene origen neurosensorial, en donde también podrían intervenir las células de la cresta neural⁶.

GENES ASOCIADOS A SINDROME AXENFELD RIEGER

Muchas alteraciones genéticas se han asociado a ARS, esto involucra los cromosomas 4, 6, 9, 13, 18 y 21; y al menos tres locus genéticos han estado asociados. El primer locus 4q25 fue mapeado en 1992 con el nombre *RIEG1*, que después se asoció al gen *PITX2* (pituitary homeobox 2). El segundo locus *RIEG2* en 13q14 se describió en 1996, pero el gen no ha sido identificado aún. El tercer locus fue mapeado en el cromosoma 6p25 y se asoció a mutaciones del gen *FOXC1* (forkhead box C1)^{11,4}.

También se han reportado asociados, un locus en 16q24 (menos estudiado que los citados previamente)¹²; *PAX6* en 11p y *CYP1B1*¹⁰.

Los genes *FOXC1* y *PITX2* intervienen en factores de transcripción. *PITX2* es un miembro de los factores de transcripción de homeodominio y *FOXC1* es un miembro de los factores de transcripción de la clase "helix alado"^{4,10}.

PITX2 se ha encontrado en mesénquima periorcular, epitelio maxilar, mandibular y dental, ombligo, bolsa de Rathke y vasos vitelinos⁴. Estudios *in vitro* han sugerido que los genes expresados en la cornea y las enzimas responsables de hidroxilar lisinas en el colágeno, pueden estar asociadas a *PITX2*.

En los ratones, *PitX2* se ha asociado con el desarrollo facial y de la dentición. En la embriogénesis, *PitX2* tiene un papel amplio de funciones en la simetría

izquierda-derecha; su ausencia causa alteraciones cardiacas, pulmonares y de la glándula pituitaria. Existen al menos tres isoformas de la proteína *PITX2*, pero solo se ha demostrado que la transcripción de *PITX2c* esta asociada en la generación de lateralidad. La isoforma *PITX2a* es la más prevalente en el desarrollo ocular y sus variaciones en la expresión del gen no se han relacionado a asimetría².

Los pacientes con mutación de *PITX2* frecuentemente presentan piel umbilical redundante, debido a falla en la involución de la piel periumbilical posnatal. En modelos murinos, la ausencia completa de *PITX2* ha generado falla del cierre de la pared ventral, dejando los órganos abdominales expuestos; esto parece representar la manifestación final de un amplio espectro de malformaciones umbilicales².

PITX2 se ha identificado como un activador del gen *Dlx2* que también se expresa en epitelio mandibular y dental. *Dlx2* es parte del código de la caja homeotática odontogénica, esencial para el desarrollo craneofacial y dentario. Así, las asociaciones de anomalías dentales en ARS pueden ser explicadas por la mutación *PITX2*⁴.

Otro de los sitios de interés de la expresión de *PITX2*, es el desarrollo del cerebro. Aunque no esta del todo aclarado, se ha sugerido que *PITX2* regula la diferenciación neuronal en el tálamo ventrolateral y el colículo superior del cerebro; esto se ha estudiado en el análisis de ratones con ausencia de la función de *PITX2*. Se ha reportado en la literatura una familia con una mutación

heterocigota de *PITX2* y se encontraron en ellos, anomalías con una cisterna magna aumentada de tamaño².

FOXC1 contiene un dominio de unión a DNA que se ha conservado a través de la evolución en los seres humanos; una mutación en este gen puede ocasionar fallas en la interacción de las proteínas de DNA; con esto se especula que puede afectar la migración o diferenciación de las células mesenquimales que contribuyen al segmento anterior del ojo¹³. En el mesénquima periocular y la cornea, la molécula de señalamiento FGF19 (un miembro del factor de crecimiento de fibroblastos) puede estar relacionada con *FOXC1*; la reducción de este factor en un estudio en peces originó un fenotipo similar a disgenesia del segmento anterior².

Ensayos *in vitro*, demostraron que las proteínas de *PITX2* y *FOXC1* interactúan entre ellas. *PITX2* se une a *FOXC1*, y puede funcionar como represor de los genes blanco de *FOXC1*. La pérdida de *PITX2* en estas células, lleva a la activación de los genes suprimidos por *FOXC1*. Esto podría causar niveles altos de una proteína (asociada a *FOXC1*) que a su vez, puede ser supresora de *PITX2*².

También hay diferencias en los patrones de expresión de *FOXC1* y *PITX2*. En modelo murino, ambos genes se expresan en la embriogénesis temprana del ojo (equivalente al primer trimestre del desarrollo humano). Ambos genes se expresan en las células de la cresta neural hasta que alcanzan una localización periocular, pero no intervienen en la migración de las células de la cresta neural

desde el tubo neural hasta el ojo primario. *PITX2* se expresa en las células anteriores y *FOXC1* en las células periorbitales alrededor de la copa óptica. Sin embargo la activación de ambos genes en el segmento anterior es crítica para el desarrollo².

Como se mencionó previamente además de estos dos locus, se han reportado otros. Riise et al, reportaron mutaciones en *PAX6* en 11p (comúnmente asociado a aniridia) relacionadas con ARS¹⁰; en 1998 Azuma y Yamada describieron el caso de un paciente con ectropión úvea, invasión del epitelio conjuntival hacia cornea y embiotoxón posterior, también con mutación en *PAX6*¹⁴. En el año 2006, Chavarría et al registraron dos pacientes con ARS y alteración en *CYP1B1*¹⁵; y hubo un caso reciente reportado de herencia autosómica recesiva en un niño con anomalías umbilicales y en segmento ocular anterior, relacionado con mutaciones heterocigotas de *CYP1B1*¹⁰.

El gen *PAX6* se localiza en el brazo corto del cromosoma 11, pertenece a una familia de genes homeotáticos (PAX) que codifican para factores de transcripción, que regula la expresión de otros genes, principalmente en el desarrollo embrionario. Estos factores de transcripción tienen un dominio de unión a DNA que se denomina caja pareada. Se considera gen esencial para la organogénesis ocular¹⁶.

El gen *CYP1B1* está localizado en el cromosoma 2p21, codifica para la enzima p450; está constituido por 3 exones, de los cuales solo uno codifica, y 2 intrones. El citocromo p450 es una proteína de membrana que funciona como

enzima mono-oxigenasa y se expresa en las células de la red trabecular, iris, cuerpo ciliar y retina; además de 15 tejidos no oculares. Este gen cataliza reacciones oxidativas, algunas de las cuales tienen naturaleza biosintética produciendo así hormonas y compuestos necesarios para el organismo. También metaboliza vitamina A, que es importante en el desarrollo y crecimiento intrauterino. Se ha descrito que forma parte en la diferenciación temprana ocular. Aunque este gen se asocia principalmente a otra alteración ocular, anomalía de Peters; se ha discutido que la anomalía de Peters y ARS son variantes alélicas del espectro de disgenesias de segmento anterior, mas que entidades diferentes: sin embargo, faltan mas estudios para definir el rol de este gen en ARS⁸.

La base genética para otras anormalidades sistémicas del ARS, no se conoce aún². Y aunque se ha avanzado en el conocimiento genético de esta enfermedad, en aproximadamente 60% de los pacientes el ARS no se encuentra anomalía cromosómica o se puede identificar el gen afectado, 40% de los pacientes se han reportado como mutación o duplicación de *FOXC1* o mutación o delección de *PITX2*¹².

TRATAMIENTO

El tratamiento del síndrome Axenfeld Rieger dependerá de las complicaciones presentadas a nivel ocular y sistémico.

Pupiloplastía para mejoría de agudeza visual y prevención de ambliopía (si se detecta oclusión el eje visual en niños pequeños); tratamiento de ambliopía ya diagnosticada y tratamiento del glaucoma.

La prevención y tratamiento de ambliopía y el tratamiento de anomalías sistémicas, no serán evaluadas en este trabajo, por lo que solo se tratará de los aspectos referentes a glaucoma.

Tratamiento del Glaucoma

Los cambios en la morfogénesis del ojo en ARS son de alta penetrancia y se han asociado con un riesgo del 50% de desarrollar glaucoma⁸. El desarrollo de glaucoma esta mas correlacionado a los cambios en el iris (la inserción anterior del iris en la malla trabecular) que a las adherencias del iris en la línea de Schwalbe¹⁰.

Se ha descrito que 75% de los pacientes con mutaciones de *PITX2* o *FOXC1* desarrollaran glaucoma¹⁰.

El glaucoma asociado a ARS puede aparecer en la niñez, pero es más común en la adolescencia o edad adulta temprana. Debido a que el glaucoma se

desarrolla tardíamente, no se observa en estos casos buftalmos o megalocornea. Éste tipo de glaucoma es de difícil manejo y puede ocasionar daño severo al nervio óptico y al campo visual, lo que requiere una cirugía temprana de glaucoma con un pronóstico incierto^{8,18}.

El manejo de glaucoma en ARS es similar al manejo de los otros tipos de glaucoma pediátrico¹⁰.

Las goniectomías suelen ser ineficaces debido a alteraciones en la malla trabecular, por lo que se prefiere iniciar con tratamiento médico con medicamentos supresores del humor acuoso y valorar, en caso necesario, cirugía filtrante o implantes valvulares. Mandal et al, ha sugerido que la trabeculectomía con mitomicina C es una opción favorable en pacientes en que ha fallado la trabeculectomía simple; de modo alternativo sugiere un implante de válvula de Ahmed inferior ante una falla de cirugía filtrante^{5,10}.

Las técnicas electroquirúrgicas como la trabeculectomía interna no han mostrado ser exitosa¹⁰.

Pronóstico del glaucoma

Strungaru et al., compararon el curso clínico de los pacientes con glaucoma y ARS con alteraciones en PITX2 y FOXC1. El rango de presión intraocular (PIO) en pacientes con defectos en FOXC1 era de 15-68 mmHg, y en los pacientes con PITX2 14-58 mmHg. Más de la mitad de los pacientes (57%) recibieron tratamiento médico y quirúrgico y sólo 24% recibió sólo tratamiento médico, 8%

recibió sólo tratamiento quirúrgico y 8% no ameritaron tratamiento (ojo ciego o pacientes con campo visual estable y monitoreo de la PIO). Sólo el 18% de los pacientes respondieron a tratamiento médico o quirúrgico (sólo o en combinación); no hubo diferencias entre los grupos PITX2 y FOXC1¹².

En la literatura se ha reportado una tasa de éxito de la cirugía de trabeculectomía con o sin metabolitos del 30-50% de los casos¹⁹. La válvula de Ahmed útil en casos de difícil manejo tiene una tasa de éxito variable del 44-90%¹⁸.

Giampani et al, hicieron un estudio retrospectivo de 114 niños de 0-14 años con glaucoma infantil que habían sido sometidos a cirugía trabeculectomía y mitomicina C. Resultando el tratamiento útil en 55.26% de los pacientes, con una presión media 12.11 +/- 3.98 mmHg y un tiempo de seguimiento de 12-113 meses (media 61.15); la tasa de falla acumulativa fue 40.8% a 12 meses. Como complicaciones hubo endoftalmitis en 4.88% de los casos, hemorragia expulsiva, atalamia y seidel en la vesícula de filtración; aunque son complicaciones importantes, ésta baja frecuencia hace de toda manera considerar esta cirugía segura en edad pediátrica¹⁹.

Respecto a la válvula de Ahmed, se han reportado complicaciones tempranas y tardías como hipotonía transitoria (19.5%), cámara plana (14.5%), bloqueo del tubo (11.3%), hemorragia (7.2%), válvula encapsulada (10.9%), exposición del tubo (5.0%), mal posicionamiento del tubo (4.5%), descompensación corneal (2.3%), extrusión valvular (1.4%) y endoftalmitis¹⁸.

Recientemente Gupta et al, reportaron un caso de un paciente con anomalía de Rieger con cirugía de válvula de Ahmed, cuyo tubo valvular al sexto mes posquirúrgico presentó una rotación hacia atrás de la cápsula posterior del cristalino; ellos asumen este cambio a la anormalidad de iris¹⁸.

Khan et al, compararon tasas de supervivencia de válvulas de Ahmed de polipropileno y silicón, implantadas durante los dos primeros años de vida. Hicieron un estudio retrospectivo con 42 niños, 11 recibieron válvula de silicón y 31 válvula de polipropileno; la tasa de mejor control de la PIO fue mejor con válvula de silicón que con la de polipropileno (23.36 meses SD 5.43, IC 95% vs. 19.10 meses, SD 8.53, IC 95%; $p= 0.001$)⁷.

Dressler et al, siguió una serie de 26 pacientes con ARS. Encontró hipoplasia de iris en 65.4% de los pacientes. Casi 50% de los pacientes tenía anomalías sistémicas, siendo las dentales las más frecuentes. Doce pacientes (46.2%) tenían historia familiar de ARS; 57.5% tenían historia familiar de glaucoma con o sin ARS. No hubo diferencias en la PIO máxima y la frecuencia de hipoplasia de iris o necesidad de cirugía filtrante en los pacientes con o sin antecedente familiar de ARS ni en los pacientes con o sin hipoplasia de iris; por lo que los pacientes con hipoplasia de iris y pacientes con ARS y/o glaucoma en la historia familiar no tienen un pronóstico peor de glaucoma en comparación con los pacientes sin hipoplasia de iris o sin historia familiar de glaucoma o ARS²⁰.

REPORTE DE CASO

Masculino 33 años que ingresa al hospital el día 3 de Abril del 2012. Acude a consulta por visión "borrosa" desde la infancia que se exacerba hace 3 años. Sin atención médica previa. Únicamente refiere antecedentes heredofamiliares positivos para Hipertensión Arterial Sistémica. Niega antecedentes personales patológicos crónico-degenerativos, quirúrgicos y oftálmicos negados.

A la exploración oftalmológica presenta: Posición primaria de la mirada en exotropía a 45° Hirschberg, con movimientos oculares conservados (Figura 5). Agudeza visual (AV) en ojo derecho (OD) movimiento de manos a 10 centímetros y en ojo izquierdo OI 20/800. Corrección visual con lente de contacto OD 20/100 y OI 20/70. Presión intraocular (PIO) OD/OI 55 y 53 mmHg. respectivamente. Refracción OD -8.00 = -2.00 x 105, OI -8.00 = -2.00 x 170. Segmento anterior ambos ojos (AO): conjuntiva normal, córnea con embriotoxón posterior, cámara anterior formada, corectopia y policoria que ocluyen el eje visual en OD (figura 6) y eje visual libre en OI (Figura 7), ángulo abierto en IV en todos los cuadrantes con adherencias de iris en los 4 cuadrantes, cristalino transparente. Polo posterior ambos ojos papila 9/10, macula aplicada y retina con fondo coroideo.



Figura 5. Se observa posición primaria de la mirada y movimientos oculares

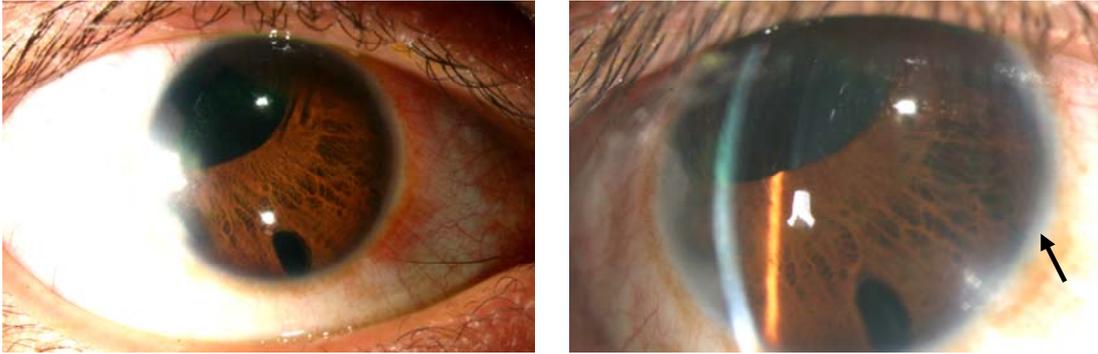


Figura 6. Se observa segmento anterior de ojo derecho. En la imagen derecha se observa policoria y corectopia con oclusión del eje visual. En la imagen izquierda se realiza corte de hendidura, se observa embriotoxón posterior (flecha), cámara anterior formada y cristalino transparente.

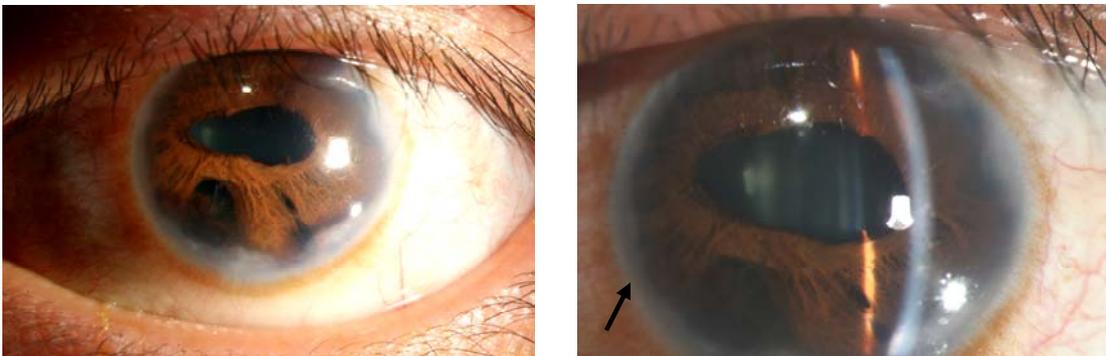


Figura 7. Se observa segmento anterior de ojo izquierdo. En la imagen derecha se observa policoria con eje visual libre. En la imagen izquierda se realiza corte de hendidura, se observa embriotoxón posterior (flecha), cámara anterior formada y cristalino transparente.

Se revisa sistémicamente al paciente, encontrando piel periumbilical redundante (Figura 8), hipoplasia medio-facial y alteraciones dentales (Figura 9).



Figura 8. Se muestra piel periumbilical redundante del paciente



Figura 9. Se observa a la derecha, fotografía facial del paciente donde se observa hipoplasia media facial, puente nasal ancho. En la imagen izquierda se observan alteraciones dentales del paciente.

Es valorado por el servicio de genética, siendo éste el único individuo en la familia, afectado por ARS (figura 10). Una de las hermanas del paciente, acude a revisión oftalmológica y se reporta únicamente con embriotoxón posterior.

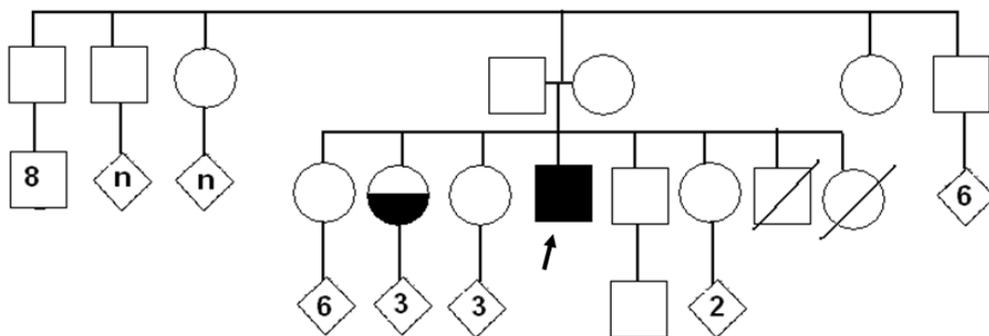


Figura 10. Se observa árbol familiar del paciente. Una de las hermanas (círculo mitad blanco y negro) presenta embriotoxón posterior.

Se integra el diagnóstico de Síndrome Axenfeld Rieger (herencia esporádica) + Exotropía + Glaucoma secundario + Miopía Alta.

En cuanto a la evolución del paciente, a su ingreso se da tratamiento para control de PIO con Brimonidina- Timolol- Dorzolamida cada 12 hrs. AO y Acetazolamida 125 mg. vía oral cada 6 hrs. Al día siguiente mostró PIO OD 20mmHg./ OI 18 mmHg. con tratamiento. El paciente deja de acudir y regresa el 21 abril con PIO OD 24 mmHg./ 22mmHg. OI y apego irregular al tratamiento. Se le insiste en tratamiento y al 22 de abril presenta PIO 18 mmHg. AO.

Se realizan campos visuales que muestran un daño severo de glaucoma (figura 11 a y b) y por PIO no meta se decide realizar tratamiento quirúrgico. Ya que el ojo derecho mostraba menor AV y corectopia con oclusión del eje visual, se decide realizar Implante de Válvula de Ahmed + Pupiloplastia el 16/mayo/2012.

Al día siguiente posquirúrgico (figura 12) PIO OD 2 mmHg./ OI 14 mmHg. Evolucionó satisfactoriamente hasta el día 30/Mayo/2012 con PIO OD 35 mmHg./ PIO 25 mmHg., el ojo derecho sin tratamiento tópico y el ojo izquierdo en tratamiento con Brimonidina- Dorzolamida- Timolol, se agrega tratamiento tópico similar al ojo derecho. Las citas subsecuentes mostró fluctuaciones de PIO y para su última cita el 20/Junio/12 PIO en 32 mmHg. AO aún con tratamiento.

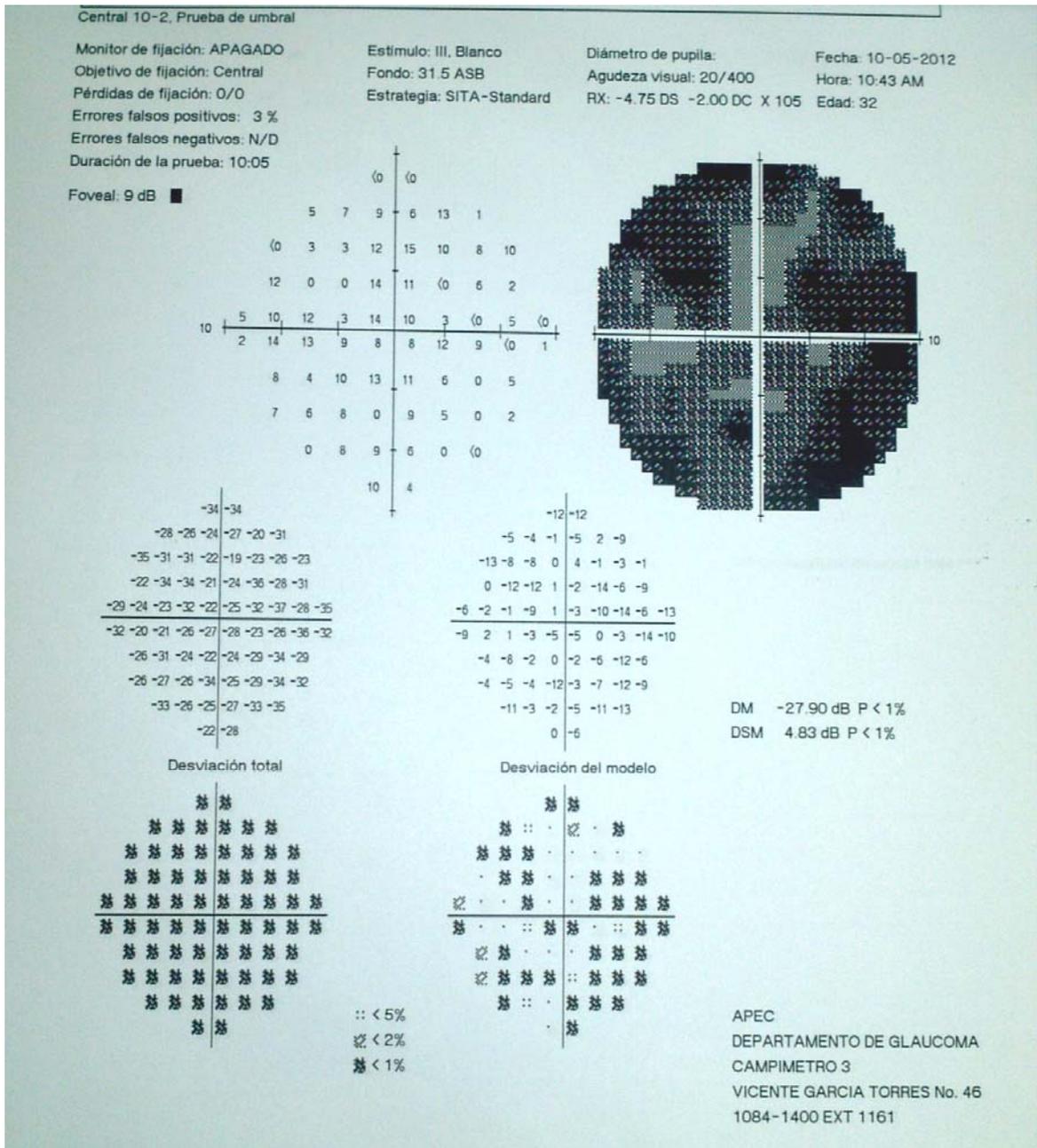


Figura 11a. Se observa campo visua del ojo derecho, estrategia SITA-Standard 10/2 por baja visión del paciente. Se aprecia daño severo y baja sensibilidad foveal.

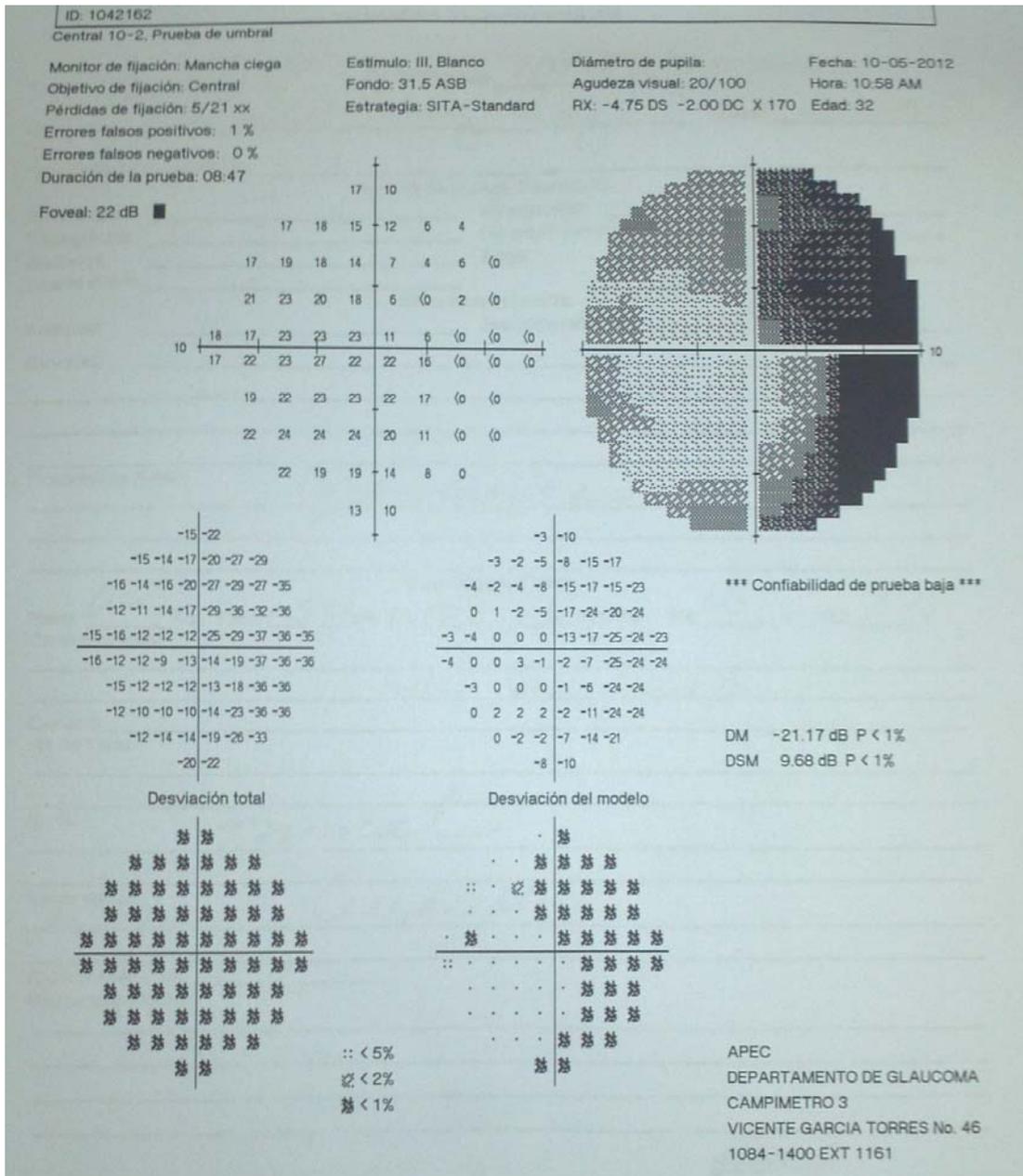


Figura 11b. Se observa campo visual del ojo izquierdo, estrategia SITA-Standard 10/2 por baja visión del paciente. No tiene parámetros confiables, pero se aprecia mejor sensibilidad foveal respecto al ojo contralateral y daño severo.



Figura 12. Imagen comparativa prequirúrgica (a la derecha) y posquirúrgica (a la izquierda) del ojo derecho. Se observa en la imagen izquierda, eje visual libre debido a pupiloplastía y tubo valvular en meridiano X.

DISCUSIÓN DEL CASO

En este reporte de caso, llama la atención la edad tardía del diagnóstico. A pesar de tener todas las manifestaciones oftalmológicas del síndrome ARS, el paciente no había acudido a atención oftalmológica previa; ya sea por desconocimiento de los padres o motivos socioeconómicos y culturales.

El paciente presenta como ya se comentó alteraciones con estrabismo, embriotoxón posterior, adherencias de iris hacia el embriotoxón, policoria, corectopia, miopía alta, y glaucoma.

Cabe resaltar que la corectopia y policoria manifiesta, había sido notada por los familiares y descrita como “es de nacimiento”; y no habían notado la exotropía importante en el paciente. Dressler et al, reportan que aunque la hipoplasia de iris es visible sin instrumentos especiales, desafortunadamente esto no reduce la edad promedio al diagnóstico⁴. El paciente no había utilizado previamente refracción, él mismo relató en las consultas realizadas que “siempre ha visto mal y pensó que era normal”.

En este caso, no hay antecedentes heredofamiliares de ARS. Si bien es cierto que la herencia es de fenotipo variable y una hermana presenta embriotoxón posterior; se debe recordar que el embriotoxón posterior es una anomalía encontrada del 8 al 15% de la población normal, y que el embriotoxón posterior en ella puede ser considerado parte de este porcentaje¹⁰. El paciente no ha

tenido descendencia por lo que habrá que esperar si sus hijos pueden o no desarrollar ARS. Al paciente se le ha dado consejo genético en el hospital.

Desde el momento que el paciente ingresó al hospital, se encontraba con presión intraocular (PIO) elevada, se desconoce desde en que momento este paciente haya presentado fluctuaciones de la PIO; cabe notar que los campos visuales del paciente muestran un daño severo de glaucoma, si bien es cierto que no es 100% confiable saber hasta que punto los defectos corresponden a las alteraciones de iris y cuales defectos corresponden al daño en nervio óptico; se corrobora en cierta parte un deterioro de las fibras nerviosas.

El tratamiento de glaucoma en este paciente fue de difícil manejo, por lo que se decide realizar cirugía en el ojo derecho. Aún con cirugía, el ojo derecho no ha tenido adecuado control de PIO; queda pendiente realizar discisión valvular en dicho ojo. En cuanto al ojo izquierdo, éste no ha tenido PIO meta con tratamiento tópico máximo, se le ha sugerido al paciente implante de válvula de Ahmed en ojo izquierdo pero no ha podido realizarse por cuestiones económicas.

Sistémicamente, el paciente presenta anomalías dentales importantes, por lo que se le insiste en el manejo odontológico. Con motivo del Implante de Válvula de Ahmed, se le realizó al paciente una valoración por medicina interna; electrocardiográficamente se descartaron alteraciones cardiacas. El paciente niega hipoacusia, pero no ha sido posible hacer pruebas de audiometría.

Se debe ver esta enfermedad no sólo como una enfermedad oftalmológica, sino como una enfermedad sistémica, con la atención que merece. Ya que como vimos puede llevar a glaucoma severo con afectación de la visión severa y baja de calidad de vida por alteraciones sistémicas. Cuando el oftalmólogo realiza diagnóstico de ARS, el paciente debe ser evaluado también para detección de anomalías cardíacas; ya sean pacientes sintomáticos o asintomáticos. Además se debe hacer un tamizaje con audiometría, y se deben considerar otras enfermedades neuroendocrinas y ortopédicas¹⁰.

Cuando se sospecha ARS, los padres y otros miembros de la familia deben ser examinados para buscar anomalías de ARS. El patrón de herencia autosómico dominante se presenta en 70% de los casos¹⁰. Se debe educar a los pacientes con ARS para que tengan una prevención continua de su enfermedad y educar a sus hijos para tener un tamizaje y detección de estos problemas. Dressler et al, reportó una serie de 26 pacientes con ARS, el diagnóstico de ARS se hizo dentro del primer año de edad en la mayoría de los casos; y además los “futuros” hijos de pacientes con ARS tendrán ser estudiados lo antes posible para detectar precozmente el glaucoma y mejorar el pronóstico²⁰.

Y a pesar de una historia familiar sin antecedentes de ARS, el diagnóstico debe hacerse al nacimiento si es que se observa una forma “anormal” de iris. Otros pacientes (como en nuestro caso), pueden ser sólo diagnosticados cuando presentan datos de glaucoma y otros menos comúnmente diagnosticados cuando se presenta estrabismo. Un adulto puede acudir solo a revisión por baja visual o una exploración por otros problemas oftalmológicos no relacionados¹⁰.

Las anomalías dentales requieren tratamiento desde la primer dentición por lo que deben tener tratamiento con dentista tan pronto como sea posible²⁰.

Uno de los problemas mayores que se presentaron en este caso, fue el apego irregular al paciente en cuanto a citas y tratamiento. Es importante que el paciente este enterado del pronóstico de su enfermedad para que haga un compromiso a su tratamiento. Nuestro papel como médicos es brindarle al paciente la información y métodos necesarios al paciente, para que él elija la mejor opción de tratamiento.

CONCLUSIONES

- El manejo de ARS es multidisciplinario.
- El diagnóstico temprano de ARS y el control de la PIO es esencial para prevenir ceguera.
- Los oftalmólogos, pediatras, dentistas y ortodoncistas deben ser conscientes de que el ARS es una anomalía hereditaria y por lo tanto, todos los familiares deben ser revisados cuanto antes.
- A pesar de las alteraciones manifiestas, el ARS se diagnostica de forma tardía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fundamentos y Principios de Oftalmología. Elsevier 2008. American Academy of Ophtalmology. España.
2. Sowden JC. Molecular and developmental mechanisms of anterior segment dysgenesis. *Eye*. 2007, 21, 1310:1318. doi: 10.1038/sj.eye.6702852
3. Cvekl A., Tamm E. Anterior Eye development and ocular mesenchyme. *Bioessays*. 2004; 26(4): 374-386.
4. Dressler S., Meyer-Carcotty P., et al, Dental and craneofacial anomalies associated with Axenfeld-Rieger syndrome with PITX2 mutation. Case reports in medicine. Vol 2010, 7 pages. Doi: 10.1155/2010/621984
5. Hernández-Santos L., Castro P., et al. Anomalías del desarrollo del segmento anterior. *Revista Cubana de Oftalmología*. 2012; 25(1): 119-132.
6. Ozlem GK., Atalay T., et al. Axenfeld-Rieger syndrome associated with truncus arteriosus: a case report. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2007; 49: 444-447.
7. Khan A., Mobarak F. Comparison of polypropylene and silicon Ahmed valve survival 2 years following implantation in the first 2 years of life. *Br J Ophthalmol* doi:10.1136/bjo.2008.151258
8. Tanwar E;, Dada T, Dada R. Axenfeld-Rieger syndrome associated with congenital glaucoma and cytochrome P4501B1 gene mutations. Case reports in medicine. Vol 2012, 6 pages. Doi: 10.1155/2010/212656

9. Turner Z, Bach-Holm D. Axenfeld Rieger syndrome and spectrum of PITX2 and FOXC1 mutation. *European Journal of Human Genetics*. 2009; 17: 1527-1539. doi: 10.1038/ejhg.2009.93
10. Chang T, Summers C, et al. Axenfeld Rieger syndrome: new perspectives. *Br J Ophthalmol*. 2012; 96: 318-322. doi: 10.1136/bjophtalmol-2011-300801
11. Mortemousque B. Axenfeld Rieger Anomaly: a novel mutation in the forkhead box C1 (FOXC1) gene in a 4-generation family. *Arch Ophthalmol*. 2004; 122: 1527-1533.
12. Strungaru H., Dinu I, Walter M. Genotype-Phenotype correlations in Axenfeld-Rieger malformation and glaucoma patients with FOXC1 and PITX2 mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48: 228-237. doi: 10.1167/iovs.06-0472
13. Panicker S., Sampath S., Mandal A., et al. Novel mutation in FOXC1 wing region causing Axenfeld-Rieger anomaly. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002; 43: 3613-3616.
14. Azuma N, Yamada M. Missense mutation at the C terminus of the PAX6 gene in ocular anterior segment anomalies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998; 39: 828-820.
15. Chavarria-Soley G, Rautenstrauss-Michels K., et al. Novel CYP1B1 and known PAX6 mutations in anterior segment dysgenesis. *J Glaucoma* 2006; 15: 499-504.
16. Dansault A, et al. Three new mutations including one causing an unusual ophthalmic phenotype associates with neurodevelopmental abnormalities. *Vision*. 2007; 13: 511-523.

17. Hollander DA, et al. Genotype and phenotype correlations in congenital glaucoma: CYP1B1 mutations, goniodysgenesis and clinical characteristics. *Am J Ophthalmol.* 2006; 142: 993-1004.
18. Gupta V., Sethi H., Gupta M, et al. Posterior migration of Ahmed glaucoma valve tube in a patient with Rieger anomaly: a case report. *BMC Ophthalmology.* 2010; 10:23-26.
19. Giampani J., Giampani B., Carani JC., et al. Efficacy and safety of trabeculectomy with mitomycin C for childhood glaucoma: a study of results with long term follow up. *Clinics.* 2008; 63(4): 421-426.
20. Dressler "Morphologie, familienanamnese and undiagnosezeitpunkt bei 26 patienten mit Axenfeld-Rieger syndorm un glaucom older ocular hypertension" *Ophtalmologe.* 2006; 103(5): 393-400. doi: 10.1007/s00347-006-1335