



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

FUNDACIÓN HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ, I.A.P.

DEPARTAMENTO DE ESTRABISMO

“MUTACIONES EN GEN SALL4 EN SÍNDROME DE DUANE”

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO OFTALMÓLOGO

PRESENTA

DRA. WENDOLYN RAMÍREZ ESTRADA

ASESOR DE TESIS:

DRA. KATIA CALDERÓN SOTO

DR. HÉCTOR JAVIER PÉREZ CANO



CD. MÉXICO, D. F.

FEBRERO 2014



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.

DRA. KATIA CALDERÓN SOTO
MÉDICO ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO DE ESTRABISMO F.H.N.S.L I.A.P.

DR. HÉCTOR JAVIER PÉREZ CANO
CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA F.H.N.S.L I.A.P.

DR. ALEJANDRO BABAYÁN SOSA
JEFE DE ENSEÑANZA F.H.N.S.L I.A.P.

DR. JAIME LOZANO ALCÁZAR
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD F.H.N.S.L I.A.P.

DATOS GENERALES

AUTOR

Dra. Wendolyn Ramírez Estrada

Residente de tercer año de la especialidad de Oftalmología en la Fundación

Hospital Nuestra Señora de la Luz I.A.P.

ASESORES

Dra. Katia Calderón Soto

Médico adscrito del departamento de Estrabismo en la Fundación Hospital Nuestra

Señora de la Luz I.A.P.

Dr. Héctor Javier Pérez Cano

Investigador titular. Centro de Investigación Biomédica. Fundación Hospital

Nuestra Señora de la Luz I.A.P.

TESIS:

Título: “MUTACIONES EN GEN SALL4 EN SÍNDROME DE DUANE”

Año 2014

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, en especial a mis padres por apoyarme siempre, por estar conmigo en cada triunfo y cada tropiezo, por su amor y paciencia, porque a pesar de mis errores jamás me han dejado, siempre me han dado ánimo y fuerza para seguir adelante; los amo.

A mis mejores amigas Isa, Ana y Alejandra, quienes son parte importante en mi historia, por su cariño, por cada aventura, las alegrías y tristezas que hemos compartido.

A mis asesores sin quienes la realización de este trabajo no habría sido posible; Dra. Katia Calderón, Dr. Héctor Pérez Cano.

A la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz por permitirme realizar uno de mis sueños; ser oftalmóloga.

ÍNDICE

• Resumen.....	6
• Introducción.....	8
• Marco Teórico.....	10
• Hipótesis.....	16
• Justificación.....	17
• Objetivos.....	18
• Metodología.....	19
• Resultados.....	22
• Discusión.....	26
• Conclusión.....	27

- Anexo..... 28
- Bibliografía..... 29

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar las alteraciones genéticas presentes en el gen SALL4 en pacientes con Síndrome de Duane que llegan a consulta a la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se realizó un estudio prospectivo basado en una serie de casos; se seleccionaron a los pacientes que acudieron al departamento de Estrabismo con diagnóstico de síndrome de Duane, se tomó una muestra de sangre para la obtención de material genético y se analizaron los genes por el método de secuenciación nucleotídica de terminadores fluorescentes

RESULTADOS. Se tomaron muestras de sangre por punción venosa y se extrajo el ADN genómico a 7 pacientes con diagnóstico clínico de síndrome de Duane que decidieron participar en el estudio. Se realizó el análisis molecular del gen SALL4 para la búsqueda de mutaciones. Se obtuvieron las condiciones adecuadas para la amplificación de los 4 exones del gen SALL4. En el análisis de secuenciación nucleotídica del gen SALL4 no se encontró mutación alguna en los cuatro exones.

CONCLUSIONES.

El síndrome de Duane es una forma relativamente rara de estrabismo que puede ocurrir del 1% al 5% de todos los pacientes con estrabismo, es el más común de

los trastornos de desinervación craneal congénita, los genes asociados a este síndrome son: SALL4, ROBO3, PHOX2A, Y KIF21A. Sin embargo, existe otro gen relacionado al síndrome de Duane conocido como CHN1 que codifica para una RAC GTPasa, esto reduce la probabilidad de encontrar la mutación en un solo gen, por lo que sería necesario realizar un mapeo genético para encontrar la mutación que está ocasionando este síndrome. En este estudio se realizó el análisis de la secuencia del gen SALL4. El resultado de este protocolo nos sugiere realizar una búsqueda en el resto de los genes relacionados a este síndrome para poder describir la alteración más común en población mexicana y determinar la frecuencia de presentación de estas alteraciones.

INTRODUCCIÓN

Se conoce por estrabismo a la posición ocular anormal, que es consecuencia de una diversidad de factores y que afecta al individuo en el aspecto físico y psicológico debido a la desviación ocular, la alteración de los movimientos o la posición anómala de la cabeza. El estrabismo es una entidad relativamente frecuente que se presenta en un 2 a 5% de la población general.

El estrabismo se puede clasificar de innumerables maneras, Romero-Apis lo clasifica en cinco grupos, dependiendo de las características que presentan:

- El grupo I corresponde a los estrabismos primarios. No presentan lesión orgánica ocular, alteración en las ducciones ni disociación motora. Ocupan 65.5% de todos los estrabismos.
- Grupo II, estrabismos disociados; en estos estrabismos no hay lesión orgánica, ni alteración de las ducciones pero sí hay disociación motora, y se encuentra la Desviación vertical disociada y la desviación horizontal disociada.
- Grupo III estrabismos especiales. Tienen alteración de las ducciones, por aberraciones de inervación o fibrosis muscular, entre estos encontramos al

síndrome de Duane, Síndrome de Brown, Síndrome de Moebius, fibrosis congénita de los músculos extraoculares, estrabismo de Graves y por fractura por estallamiento de órbita.

- Grupo IV, los estrabismos paralíticos. Se asocian con alteración de las ducciones, por parálisis neuromuscular.
- Grupo V, los estrabismos secundarios. Se asocian con lesión orgánica ocular, sin alteración de las ducciones.¹

MARCO TEÓRICO

Durante la última mitad del siglo XX, los oftalmólogos pediatras reconocieron que algunos niños nacen con anomalías de la motilidad ocular congénitas asociadas con fibrosis de los músculos extraoculares. Esta observación condujo al concepto de "fibrosis congénita de los músculos extraoculares" (CFEOM por sus siglas en inglés) debido a la suposición de que el problema principal era una anomalía congénita del desarrollo muscular.

Con el paso del tiempo, se acumuló evidencia de que estos síndromes tenían una etiología neurogénica por lo que en 2002 se propuso un concepto alternativo de "trastornos desinervación craneal congénita" (CCDDs, por sus siglas en inglés), para dirigir la atención hacia una probable etiología neurogénica de las anomalías congénitas del músculo ocular e inervación facial. Los avances en los últimos ocho años han apoyado este concepto, ya que todos los genes identificados responsables de CCDDs afectan tronco cerebral y / o el desarrollo del nervio craneal.²

Estos síndromes son:

- Síndrome de Retracción de Duane (DRS) es el más común de todos los patrones de la motilidad ocular CCDDs y se caracteriza (en DRS Tipo 1) por

abducción limitada con limitación variable a la aducción junto con la retracción del globo y estrechamiento de la fisura palpebral. Este patrón de motilidad ocular generalmente es esporádico, unilateral, y más común en las mujeres.³ El mecanismo subyacente es la ausencia primaria o hipoplasia del nervio motor ocular externo (VI Nervio Craneal NC) con inervación del recto lateral ipsilateral por una rama del nervio motor ocular común (NCIII). Hasta 10% de los casos DRS puede ser familiar, incluida la herencia autosómica dominante en varios síndromes distintos. El locus DURS1 se definió después de encontrar anomalías de superposición citogenética en el cromosoma 8q13 en varios pacientes con DRS y puede reflejar una complejidad de causas citogenéticas. El locus DURS2 se definió por análisis de ligamiento de las familias segregantes DRS dominante, y las personas afectadas suelen tener afectación bilateral asociada a anomalías de movimiento vertical. El gen responsable, CHN1, está involucrado en el desarrollo axonal del NCVI y, en menor medida, NCIII. No se encontraron mutaciones del gen CHN1 en una cohorte DRS esporádicos.² Síndrome de Duane Ray-Radial (DRRS o síndrome Okihiro) se caracteriza por DRS con anomalías en mano y en algunos casos de los miembros superiores y la expresión variable de alteraciones cardíacas, renales, auditivas y vertebrales. Es causada por mutaciones en el gen SALL4, que se cree que participa en el patrón de varias estructuras embrionarias tales como nervio motor ocular externo, extremidades, y el

corazón. EL DRS también puede estar asociado con otros problemas de desarrollo, tales como el espectro HOXA1, mientras que la abducción limitada y la retracción también pueden ocurrir como parte de síndromes congénitos de motilidad ocular más complicados tales como CFEOM1.⁴

- CFEOM tipo 1. Este es el fenotipo más común de CFEOM. Es autosómico dominante y ha sido reportado en todo el mundo, cuyas características clínicas incluyen ptosis bilateral y grave restricción de la mirada hacia arriba de modo que el ojo no es capaz de llegar a la línea media. La mirada hacia abajo y los movimientos horizontales son variablemente restringidos. ² Autopsias e imágenes de orbita muestran profunda atrofia del músculo elevador y recto superior, la reducción variable en el tamaño de otros músculos extraoculares, nervios motores orbitarios ausentes, y nervios ópticos que se reducen 30-40% en sección transversal. La CFEOM1 es causada por mutaciones heterocigotas en el KIF21A, un gen que codifica una proteína asociada a los microtúbulos asociados con quinesina anterógrada transporte de orgánulos en las células neuronales.⁵
- CFEOM tipo 2. Las principales características clínicas de este síndrome autosómico recesivo son ptosis bilateral y aducción, mirada arriba y abajo ausente, creando la apariencia de parálisis bilateral del oculomotor. La abducción está presente aunque generalmente incompleta y pupilas de

tamaño y forma variable, no reactiva a la luz a pesar de que reaccionan correctamente a agentes farmacológicos. Estudios de neuroimagen muestran ausencia bilateral de los nervios oculomotores. El síndrome es causado por mutaciones de pérdida de función en homocigotos en el gen PHOX2A, un factor de transcripción de homeodominio que se expresa prominentemente en el desarrollo de las neuronas motoras del nervio oculomotor y troclear y es esencial para su supervivencia. En ratones el gen PHOX2A también regula la expresión de dos enzimas biosintéticas catecolaminérgicos esenciales para la diferenciación y el mantenimiento del neurotransmisor noradrenérgico.²

- CFEOM tipo 3 (CFEOM3). Esta enfermedad es autosómica dominante, y las alteraciones de la motilidad ocular son similares a CFEOM1 excepto que es más variable y, a veces asociada con la capacidad de elevación de los ojos por encima de la línea media. En la actualidad se sabe que es causada por mutaciones heterocigotas en al menos dos genes, TUBB3 y raramente KIF21A. TUBB3 es un componente de los microtúbulos, y el fenotipo de un individuo que alberga una mutación TUBB3 depende en parte de la mutación de sentido erróneo específica.⁶ Algunas mutaciones pueden ser no penetrantes, mientras que otros dan lugar a un CFEOM3 aislado, en estos individuos el fenotipo ocular es muy variable, incluyendo las personas sólo con ausencia de la mirada arriba. Otras mutaciones pueden causar

CFEOM3 en asociación con parálisis facial, neuropatía periférica, contracturas de la muñeca dedo, y discapacidad intelectual, social y de comportamiento. Imágenes de orbita de los individuos con mutaciones TUBB3 son similares a las que se encuentran en CFEOM1 resultante de mutaciones KIF21A por resonancia magnética. La resonancia magnética cerebral puede revelar disgenesia del cuerpo calloso y la comisura anterior. Los pacientes se han descrito con un síndrome similar a CFEOM1, generalmente sin restricción completa de la mirada hacia arriba, que no albergan mutaciones en TUBB3. Varios de estos individuos albergan una de las mutaciones comunes en KIF21A, y este síndrome se conoce como CFEOM3B. Tanto TUBB3 y KIF21A tienen un papel en la dirección de crecimiento de los nervios craneales a una terminación correcta en los músculos extraoculares. Una variante CFEOM3C ha sido reconocida en tres generaciones de una sola familia en la que todos los miembros afectados tienen una translocación recíproca que implica cromosomas 2q y 13q.2

- PARÁLISIS HORIZONTAL DE LA MIRADA Y LA ESCOLIOSIS PROGRESIVA (HGPPS; Horizontal Gaze Palsy and Progressive Scoliosis). Este síndrome se caracteriza neurológicamente por limitación horizontal bilateral completa o casi completa, contemplar con limitación vertical completa, convergencia variable, nistagmo congénito variables, y parpados

normales excepto parpadeo asíncrono. La otra característica clínica es escoliosis que comienza en la primera infancia y es comúnmente de progresión rápida y severa. Los estudios de neuroimagen muestran los nervios abducens intactos bilaterales pero hendiduras anterior y posterior profundas en la médula y el puente, un gran cuarto ventrículo, y no decusación del tracto corticoespinal, lemnisco medial o pedúnculo cerebeloso superior. La HGPPS es un síndrome autosómico recesivo causado por mutaciones en ROBO3, un gen que promueve decusación de desarrollo de tractos neurales en el cable de puente de Varolio, el bulbo raquídeo y la médula (al menos en el ratón).⁷

- Síndrome de Moebius (MBS; Moebius syndrome) El síndrome de Moebius es el epónimo reservado para debilidad facial congénita asociada a restricción de los movimientos oculares horizontales. La debilidad facial suele ser bilateral y asimétrica; con movimientos oculares horizontales limitados siempre afectan la abducción y comúnmente aducción, mientras que la mirada vertical se ve afectada en casos raros. La endotropía es común, la convergencia es variable, el fenómeno Bell está intacto, el nistagmo es raro, y la ptosis no es característica. Con frecuencia acompañado de otras características no oculares y faciales como disfunción lingual y/o faríngea, dismorfia craneofacial. En la mayoría de los pacientes, el síndrome de Moebius es esporádico, aunque mutaciones HOXA1 y

TUBB3 pueden dar lugar a fenotipos atípicos de Moebius. El síndrome de Moebius es de origen bastante heterogéneo y puede tener más de una etiología genética y/o de desarrollo. ^{8,9}

- Síndrome de Brown. El síndrome de Brown se caracteriza por ser esporádico, pero la incidencia en gemelos monocigóticos ha sugerido la posible herencia autosómica, Iannacone et al., describe el síndrome de Brown unilateral en una familia italiana excluyendo la vinculación con el conocido gen ARX CFEOM y el locus FEOM3 y se postuló una herencia autosómica dominante o autosómica recesiva con penetrancia reducida. ¹⁰

HIPÓTESIS₁

Se encontrará mutación en el Gen SALL4 en al menos 10% de los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Duane.

HIPOTESIS₀

No se encontrara ninguna alteración genética en los pacientes con síndrome de Duane

JUSTIFICACIÓN

Hasta la fecha se continua estudiando las alteraciones genéticas de base en los trastornos de desinervación craneal congénita, para el síndrome de Duane se han descrito mutaciones en el gen SALL 4, duplicaciones en el cromosoma 8, etc., por lo que será de gran valor describir la alteración más común en población mexicana y determinar la frecuencia de presentación de estas alteraciones.

OBJETIVO

Determinar las alteraciones genéticas presentes en los pacientes con síndrome de Duane en la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz y su frecuencia de presentación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de Estudio: Serie de casos

Diseño de Estudio: Transversal Prospectivo

Población de Estudio: Pacientes con diagnóstico de síndrome de Duane que llegan a la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz.

Técnica de muestreo

Se enlistaron a los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Duane en el departamento de Estrabismo de la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz.

Se les invitará a participar en el estudio obteniendo la firma de consentimiento informado. Se obtendrá muestra sanguínea de los paciente que decidan participar en el estudio.

Criterios de selección

a) Criterios de inclusión

- Paciente con diagnóstico de síndrome de Duane
- Paciente que desee participar en el estudio de investigación con consentimiento informado firmado.

b) Criterios de no inclusión

- Paciente que no desee participar en el estudio de investigación.

c) Criterios de eliminación

- Paciente que decida participar pero no acepte la toma de muestra sanguínea.
- Muestra sanguínea insuficiente.

Extracción de DNA

El DNA genómico de cada individuo se obtuvo a partir de leucocitos utilizando reactivos comerciales siguiendo las indicaciones del fabricante (DNA blood mini kit, QIAGEN). Se determinó la concentración y pureza del DNA por medio de un análisis de absorbancia a 260nm que corresponde a la fracción de DNA 280nm para la fracción proteica. La relación 260/280 permitió evaluar la pureza de la muestra. Se consideró adecuada una relación entre 1.5 y 1.9

A partir del DNA genómico obtenido, se buscaron las condiciones adecuadas para realizar la amplificación por reacción en cadena de la polimerasa de los 4 exones del gen SALL4 utilizando los oligonucleótidos descritos en la Tabla 1.

Tabla 1. Secuencias de los oligonucleótidos utilizados para la amplificación del gen SALL4

Amplicon	Primer sentido (5' – 3')	Primer antisentido (5' – 3')	tamaño (pb)
1	TCAGGGCTCATGATAAATCG	AATCTCGGCTCCTGAATTTG	402
2A	GATTATAGATGTGAGCGACGGTGC	CTTCCAGCTTTCTGGCTGAG	795
2B	TACAGCAGATCCAGCTCACC	GCCACTTTGTCCTGGAACTC	673
2C	TGGGACTGATAGCTCCTTGC	ACCCCAAGGTGTGTCTTCAG	672
2D	TCAGAGCTCCCTCAAGATGC	CAGGCTCCTTTTTGATGACC	791
3	ACAAAGCCAGCTCCAGACTC	CGGCTTGTGCCAATAAGAAG	471
4	ATTCTTGGCTTGCCAGTGAG	TGTGTCTGCATTGCTCCTTC	522

Purificación de producto de PCR

Se cortaron las bandas obtenidas en el gel de agarosa que correspondieron al exón amplificado y se utilizó el método de purificación por columna (QIAquick Gel Extraction Kit, QIAGEN). La concentración del producto amplificado y purificado se determinó por electroforesis en gel de agarosa al 1.5% comparando la intensidad de las bandas obtenidas con respecto a un marcador de tamaños estándar Low DNA Mass Ladder, Invitrogen.

Secuenciación nucleotídica

Se realizó secuenciación nucleotídica utilizando el método de terminadores fluorescentes (Big Dye Terminator Cycle Sequencing Kit). Los productos se analizaron en un secuenciador automático Genetic Analyzer 3130 de Applied Biosystems y las secuencias obtenidas se compararon con las secuencias de los exones publicadas en la base de datos Ensembl (www.ensembl.org)

RESULTADOS

Después de obtener la aprobación del Comité de Ética local y el consentimiento informado de los pacientes o de sus padres (anexo 1), se tomaron muestras de sangre por punción venosa y se extrajo el ADN genómico a 7 pacientes con diagnóstico clínico de síndrome de Duane que decidieron participar en el estudio, en la tabla 1 se enlistan sus características clínicas y demográficas.

TABLA 2. CARACTERISTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

PACIENTE	EDAD	SEXO	OJO DUANE	POSICION PRIMARIA DELA MIRADA
1	20	F	AMBOS	ENDOTROPIA
2	2	F	DERECHO	ORTOPOSICIÓN
3	4	F	IZQUIERDO	EXOTROPIA
4	1	M	AMBOS	ENDOTROPIA
5	6	F	DERECHO	ORTOPOSICIÓN
6	7	M	DERECHO	EXOTROPIA
7	5	F	IZQUIERDO	EXOTROPIA

Se realizó el análisis molecular del gen SALL4 para la búsqueda de mutaciones. Se obtuvieron las condiciones adecuadas para la amplificación de los 4 exones del gen SALL4.

Los productos de PCR se visualizaron por electroforesis en gel de agarosa (figura 1 y 2), los cuales se cortaron y purificaron para posteriormente realizar la secuenciación nucleotídica por el método de terminadores fluorescentes (BigDye)

Se obtuvieron los fragmentos amplificado por electroforesis en gel de agarosa

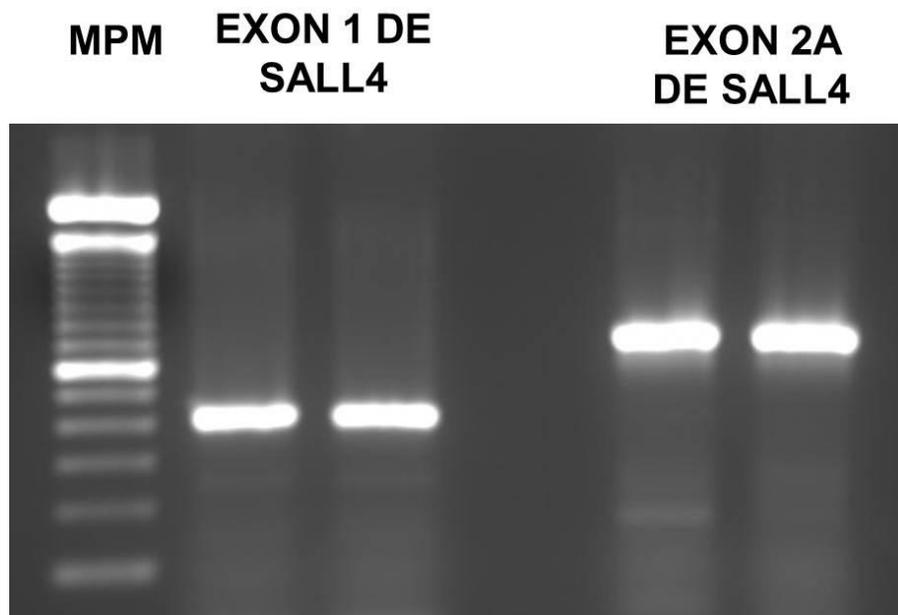


Figura 1. Electroforesis en gel de agarosa al 1.5% en donde se observa los productos amplificados para los exones 1 y y 2A del gen SALL4

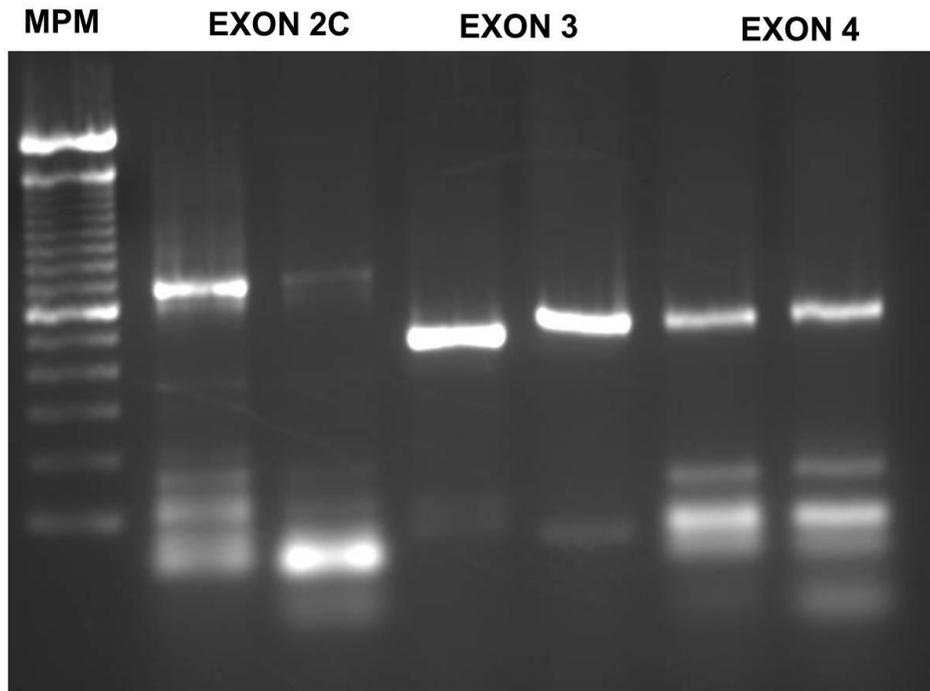


Figura 2. Electroforesis en gel de agarosa al 1.5% en donde se observa los productos amplificados para los exones 2C, 3 y 4 del gen SALL4.

En el análisis de secuenciación nucleotídica del gen SALL4 no se encontró mutación alguna en los cuatro exones.

1	1728	1752	1776	1800	1824	1848	1872	1896	1920	1944	1968						
G	C	A	C	C	A	T	G	T	C	G	A	G	N	G	C	A	
G	C	A	C	C	A	T	G	T	C	G	A	G	N	G	C	A	
122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	1

Secuencia normal

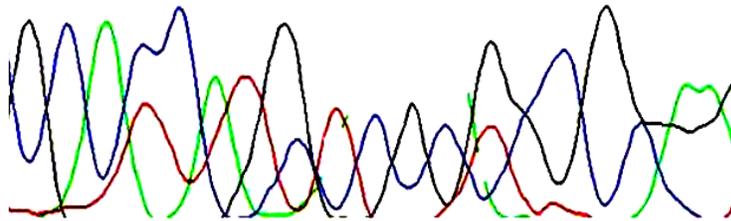


Figura 3. Electroferograma que muestra una secuencia normal del exón 1. Subrayado se indica el codón de inicio (ATG) del gen SALL4 en un paciente con síndrome de Duane.

DISCUSIÓN

El síndrome de Duane es una forma relativamente rara de estrabismo que puede ocurrir del 1% al 5% de todos los pacientes con estrabismo. El síndrome de retracción de Duane, como ya se mencionó al inicio, es el más común y se caracteriza por abducción limitada con limitación variable a la aducción junto con la retracción del globo y estrechamiento de la fisura palpebral. Los genes asociados a este síndrome son: SALL4, ROBO3, PHOX2A, Y KIF21A. Sin embargo, existe otro gen relacionado al síndrome de Duane conocido como CHN1 que codifica para una RAC GTPasa, esto reduce la probabilidad de encontrar la mutación en un solo gen, por lo que sería necesario realizar un mapeo genético para encontrar la mutación que está ocasionando este síndrome. En este estudio se realizó el análisis de la secuencia del gen SALL4, esperando encontrar en por lo menos el 10% de los pacientes, una mutación. El resultado de este protocolo nos sugiere realizar una búsqueda en los genes relacionados a este síndrome para poder describir la alteración más común en población mexicana y determinar la frecuencia de presentación de estas alteraciones.

CONCLUSIÓN

Los resultados presentados en este trabajo, indican que existe una baja probabilidad para encontrar mutaciones en el gen SALL4 en pacientes con síndrome de Duane en población mexicana. Será necesario realizar un estudio genético más profundo buscando las mutaciones más comunes en los genes asociados a síndrome de Duane.

ANEXO 1



CONSENTIMIENTO INFORMADO

PROTOCOLO MAPEO GENÉTICO EN TRASTORNOS DE DESINERVACIÓN CRANEAL CONGÉNITA

México D.F. a ____ de _____ de 2013

El
C. _____
en calidad de paciente o representante legal con fecha de nacimiento
_____ y diagnóstico de _____ manifiesto
haber sido informado por la Dra. Wendolyn Ramírez Estrada sobre los siguientes
aspectos en relación al procedimiento a realizarme:

- Toma de muestra de sangre venosa para análisis genético

Descripción del procedimiento: se realizará asepsia (limpieza) del sitio a puncionar (brazo izquierdo) se localiza una vena y con una aguja y jeringa estériles, se tomará una muestra de sangre.

Objetivo del Procedimiento: obtener una muestra de sangre para realizar mapeo genético.

Riesgos y complicaciones del procedimiento: derivados de la extracción de sangre (desmayos, mareos, hematomas) existe riesgo de infección que se minimiza al usar materiales nuevos y estériles por cada paciente, en caso de presentar cualquier molestia notificar a los encargados del protocolo (Dra. Wendolyn Ramírez Estrada, departamentos de investigación y/o estrabismo).

Por lo tanto declaro:

- Que he sido informado con suficiente anticipación del procedimiento que me voy a realizar
- Que he comprendido perfectamente la información recibida y libremente doy mi consentimiento a este equipo para participar en el protocolo **“MAPEO GENÉTICO EN TRASTORNOS DE DESINERVACIÓN CRANEAL CONGÉNITA”** para que se me realice el procedimiento mencionado y se realicen los estudios necesarios para el mismo trabajo de investigación.

Nombre y firma del paciente o tutor

Nombre y firma del médico
informante

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Romero-Apis D. Aspectos Básicos en Estrabismo. México: Auroch, 2000: 1-37.
2. Oystreck D.T., ET AL. Recent Progress in Understanding Congenital Cranial Dysinnervation Disorders. *J Neuroophthalmol*. Marzo 2011 31(1): 69–77.
3. Evans J. C., et al. Confirmation of linkage of Duane's syndrome and refinement of the disease locus to an 8.8-cM interval on chromosome 2q31. *Hum Genet* (2000) 106 :636–638.
4. Demer J L, Clark RA, Lim KH, Engle EC. Magnetic resonance imaging of innervational and extraocular muscle abnormalities in Duane-radial ray syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Dec;48(12):5505-11.
5. Yamada K, Andrews C, Chan WM, et al. Heterozygous mutations of the kinesin KIF21A in congenital fibrosis of the extraocular muscles type 1 (CFEOM1). *Nat Genet*. 2003; 35:318–21.
6. Demer JL, Clark RA, Tischfield MA, Engle EC. Evidence of an asymmetrical endophenotype in congenital fibrosis of extraocular muscles type 3 resulting from TUBB3 mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Sep;51(9):4600-11. doi: 10.1167/iovs.10-5438. Epub 2010 Apr 14.
7. Volk AE, Carter O, Fricke J, Herkenrath P, Et al. Source Horizontal gaze palsy with progressive scoliosis: three novel ROBO3 mutations and

descriptions of the phenotypes of four patients. *Mol Vis.* 2011;17:1978-86.

Epub 2011 Jul 20.

8. Kremer H, Kuyt LP, van den Helm B, Et al. Localization of a gene for Mobius syndrome to chromosome 3q by linkage analysis in a Dutch family. *Hum Mol Genet.* 1996; 5:1367–71.
9. Assaf AA. Congenital innervations dysgenesis syndrome (CID)/ congenital cranial dysinnervation disorders (CCDDs). *Eye* (2011) 25, 1251–1261.
10. Iannaccone A, McIntosh N, Ciccarelli ML, Et al. Source Familial unilateral Brown syndrome. *Ophthalmic Genet.* 2002 Sep;23(3):175-84.