



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIO DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

“IDENTIFICACIÓN DEL GEN PAX6 COMO AGENTE CAUSAL DE NISTAGMUS CONGÉNITO AUTOSÓMICO DOMINANTE”

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALIDAD EN GENÉTICA MÉDICA

PRESENTA
DR. RAMIRO VERA GAMAS

ASESORES:
DR. SERGIO CUEVAS COVARRUBIAS
DR. JUAN MANUEL VALDÉS MIRANDA



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO

CIUDAD DE MÉXICO.

FEBRERO 2018



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.

DR. SERGIO ALBERTO CUEVAS COVARRUBIAS
JEFE DEL SERVICIO DE GENTICA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
ASESOR DE TESIS

DR. JUAN MANUEL VALDÉS MIRANDA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GENÉTICA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
ASESOR DE TESIS

*“IDENTIFICACIÓN DEL GEN PAX6 COMO AGENTE CAUSAL DE
NISTAGMUS CONGÉNITO AUTOSÓMICO DOMINANTE”*

PRESENTA
RAMIRO VERA GAMAS

Ciudad de México, México.

Agosto 2018

II. AGRADECIMIENTO

Le agradezco a Dios por haberme dado todo lo necesario para estar aquí. Agradezco a mi familia, por haberme dado todo su apoyo durante mi carrera, y para realizar la especialidad; sin ellos, no estaría dónde estoy hoy.

Al Dr. Juan Manuel Valdés Miranda y al Dr. Sergio Alberto Cuevas Covarrubias por su apoyo, su guía y consejos, en la realización de este proyecto y para mi formación profesional.

A todos los médicos de base, compañeros, personal del laboratorio de citogenética, y biología molecular, por su apoyo durante estos tres años, quienes me ayudaron para formarme de la mejor manera.

Por último, y no menos importante, a la persona que me apoyó en este tiempo de titulación, por sus consejos y ayuda, a mi novia, mi Pandita.

III. SIGLAS Y ABREVIATURAS

NYS7: Nistagmus Congénito 7, Autosómico dominante

NYS2: Nistagmus Congénito 2, Autosómico dominante

NYS3: Nistagmus Congénito 3, Autosómico dominante

NYS4: Nistagmus Congénito 4, Autosómico dominante

GPR143: Receptor acoplado a proteína G 143

NYS5: Nistagmus Congénito 5 Ligado al X

FMRD7: Proteína contenida al dominio FERM 7

NYSAR: Nistagmus Congénito 7, Autosómico recesivo

PAX6: Gen con caja emparejada 6

- Mayúsculas y letra cursiva: Gen en el humano
- Mayúsculas: Proteína en el humano
- Minúsculas y cursiva: gen en ratones o animales
- Minúsculas: proteína en ratones o animales

SNC: Sistema Nervioso Central

FLM: Fascículo longitudinal medial.

FRPP: Formación reticular protuberancial paramediana

NIR: Núcleo intersticial rostral

IRM: Resonancia Magnética

GABA: Ácido gamma-aminobutírico

SIN: Síndrome de Nistagmus Infantil

NO: Nistagmus optocinético

AOS: Sistema óptico accesorio

ERG: Electrorretinograma

GPCR: Receptor acoplado a proteína G

RPE: Epitelio pigmentario de la retina

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man (Base de datos de enfermedades monogénicas)

HGMD: Human Genome Mutation Database (Base de datos de mutaciones)

IV. INDICE

II. AGRADECIMIENTO	4
III. SIGLAS Y ABREVIATURAS	5
IV. INDICE	6
V. INTRODUCCIÓN.....	8
VI. ANTECEDENTES.....	9
DEFINICIÓN.....	9
EPIDEMIOLOGÍA	10
CLASIFICACIÓN	11
ETIOLOGÍA.....	12
SISTEMA VESTIBULOOCULAR	13
ABORDAJE DEL PACIENTE CON NISTAGMUS.....	14
HISTORIA CLÍNICA.....	14
EXPLORACIÓN FÍSICA.....	15
PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	16
TRATAMIENTO.....	16
AGUDEZA VISUAL	17
PRISMAS	17
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	17
TOXINA BOTULÍNICA	18
CIRUGÍA	18
NISTAGMUS INFANTIL.....	20
CLÍNICA	21
TEORÍAS DE PATOGÉNESIS	23
Defecto del control ocular motor.....	23
Defecto primario de la vía anterior visual.....	25
DIAGNÓSTICO.....	27
HISTORIA DEL PACIENTE.....	28
EXPLORACIÓN FÍSICA.....	28
PRUEBAS AUXILIARES	29
MANEJO.....	30
ÓPTICO	31
FARMACOLÓGICO	31
QUIRÚRGICO	31

GENÉTICA DEL SÍNDROME DE NISTAGMUS INFANTIL	32
AUTOSÓMICO DOMINANTE	33
HERENCIA LIGADA AL X	36
HERENCIA AUTOSÓMICA RECESIVA	40
GEN PAX6	40
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	49
JUSTIFICACIÓN	49
OBJETIVOS	50
OBJETIVO GENERAL	50
OBJETIVOS SECUNDARIOS	50
DISEÑO DEL ESTUDIO	50
TIPO DE INVESTIGACIÓN:	50
UNIVERSO:	50
CRITERIOS DE SELECCIÓN:	50
METODOLOGÍA	51
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	52
ASPECTOS ÉTICOS	52
REPORTE DE CASO	53
RESULTADOS	55
DISCUSIÓN	59
ANEXOS	63
ANEXO 2 Ley General de Salud	63
Anexo 2: Carta de consentimiento informado	64
BIBLIOGRAFÍA	66

V. INTRODUCCIÓN

El nistagmus congénito es el trastorno del movimiento ocular más común, que cursa con oscilaciones bilaterales e involuntarias del ojo, que causa alteración visual y posturas erróneas de la cabeza. La sintomatología en la mayoría de los casos, aparece al nacimiento o en los primeros meses de vida. Esta condición se puede clasificar de diferentes maneras; por la edad de inicio, si hay afectación de otras estructuras del ojo u órganos, según el tipo de movimiento ocular y por el tipo de herencia. Además, esta entidad se ha relacionado con alteraciones en diferentes genes, siendo el patrón de herencia variable y dependiendo del gen alterado, puede haber penetrancia incompleta.,.

Dentro de los genes que se han relacionado con la patología son los siguientes: *NYS7* (1q31.2-q32.1), *NYS2* (6p12), *NYS3* (7p11.2), *NYS4* (13q31-q33) con patrón autosómico dominante; y *GPR143* (Xp22.2), *NYS5* (Xp11.4), *FMRD7* (Xq26.2) como ligado al X y *NYSAR* con herencia autosómica recesiva; de los cuales, la herencia ligada al X es la más común.

El gen *PAX6* codifica para una proteína con el mismo nombre, la cual es de gran importancia para el desarrollo del globo ocular, y éste se ha asociado a diferentes enfermedades oculares como colobomas del nervio óptico u ocular, aniridia, disgenesia segmentaria anterior, catarata con distrofia corneal, hipoplasia foveal, queratitis e hipoplasia del nervio óptico como las más comunes y documentadas. En el 2014 se involucra a este gen con nistagmus congénito, fotofobia, embriotoxón posterior e hipoplasia foveal.

A continuación, se expone a una familia mexicana con cuatro generaciones afectadas de nistagmus congénito idiopático sin otras alteraciones estructurales del globo ocular, en las cuales se encontró una alteración en el gen *PAX6* mediante exoma por lo que pudiera considerarse un probable gen candidato para esta patología.

VI. ANTECEDENTES

El nistagmus es un problema pediátrico muy frecuente, el cual conlleva un reto diagnóstico y terapéutico por su complejidad [1]. Hoy en día, este padecimiento es una causa frecuente de consulta en diversas especialidades médicas [2], por lo que es importante tener los conocimientos para detectar y evaluar los problemas de movimiento ocular, y la capacidad de realizar un diagnóstico diferencial [1,2].

DEFINICIÓN

La definición del nistagmus, se puede resumir como una oscilación involuntaria de uno o ambos ojos [3,4], siendo este movimiento en uno o varios ejes [5]. También se ha definido como una oscilación rítmica ocular periódica de los ojos [1,2,6,7], el cual se puede confirmar con la observación de los ojos, o con estudios específicos [8]. Este cuenta con una fase de deriva (separación de los ojos del objeto a fijar) y otra fase de retorno (regreso al objeto de fijación) [9].

Al describir el nistagmus se deben usar diversos parámetros:

- 1) Plano: Observar si el movimiento es horizontal, vertical, torsional o una combinación de estos [2]. Se expresan gráficamente como una línea horizontal, vertical o curva [9].
- 2) Oscilaciones: El nistagmus puede ser pendular cuando las oscilaciones son sinusoidales y de amplitud y velocidad aproximadamente igual, y en resorte si las oscilaciones son con una fase de lento inicio y una fase correctiva rápida [9].
- 3) Amplitud: Es el recorrido de los ojos en cada fase [2], midiéndose la extensión de los movimientos [4] en grados [9]. Se valora en posición primaria de la mirada (fija al frente) y en las cuatro posiciones secundarias (arriba, abajo, derecha e izquierda), expresándose con una gráfica y una línea de mayor o menor longitud en función de la amplitud de éstas [9].
- 4) Frecuencia: Número de oscilaciones por segundo [2], medidos en hertzios [4]. Se expresa con una o más rayas de la misma longitud a medida que la frecuencia aumenta [9].

- 5) Intensidad: Nos da una medida de la velocidad del movimiento de los ojos, que se obtiene multiplicando amplitud x frecuencia [9].
- 6) Conjugación: Es cuando los dos ojos se mueven con la misma amplitud, frecuencia y en el mismo plano [9]. Cuando están desconjugados, las oscilaciones de los dos ojos están desfasadas entre sí [4].
- 7) Periodo de foveación: Un gran porcentaje de los nistagmus muestran periodos donde el movimiento ocular disminuye, usándose para alinear la fovea con un objeto mejorando así la agudeza visual [2,9].
- 8) Punto de bloqueo o zona nula: Es la dirección de la mirada donde el nistagmus desaparece por completo o disminuye (mínima intensidad) [9].

Estos parámetros pueden llegar a variar de una exploración a otra por diversas situaciones, como lo son el estrés, percepción del paciente y experiencia del evaluador [2,4,9].

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia del nistagmus es de 24 por cada 100,000 habitantes, siendo la del nistagmus congénito de 14 por cada 10,000 habitantes [2,5,8,9]. En la figura 1, se muestran los porcentajes de las causas del nistagmus [9].

Causas	%
Neurológico	15
Causas oculares	21
Alteraciones del quiasma	18
Idiopático	33
Nistagmus latente-manifiesto	12
Spasmus nutans	1

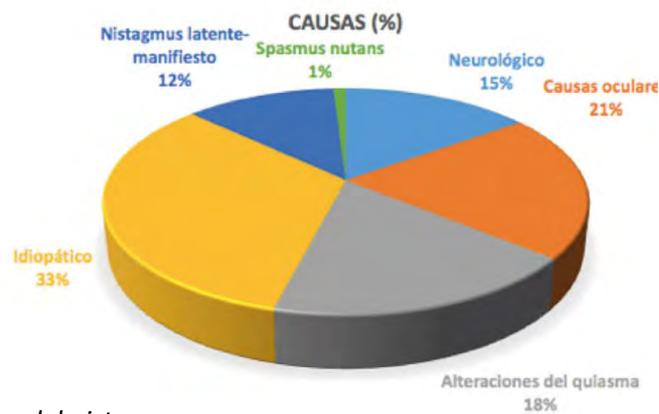


Figura 1. Causas del nistagmus

CLASIFICACIÓN

Actualmente se divide de acuerdo a su causa funcional como fisiológico o patológico; de acuerdo al tiempo de aparición, en congénito y adquirido, y por la presencia de otras alteraciones como sindrómico y no sindrómico [3].

El nistagmus congénito o infantil se define como aquel que se desarrolla en los primeros 6 meses de vida [2,7,8,9], y el adquirido será aquel que aparezca posterior a los 6 meses de vida [4,9]. El adquirido se ve principalmente en enfermedades neurológicas, refiriendo los pacientes oscilopsia (percepción de que el entorno se encuentre en movimiento constante) [1,5,6,9]. En el nistagmus congénito no existe oscilopsia y se subdivide en idiopático/motor, neurológico y sensorial [1,9].

- A) Idiopático: Se diagnostica al descartar los otros tipos, pero se puede sospechar ante una aceptable agudeza visual, un nistagmus en resorte conjugado y horizontal que disminuye de cerca y en una torsión, con lo que puede inducir torticollis horizontal [1,2,3,9].
- B) Neurológico: Similar en el aspecto y fisiopatología del nistagmus adquirido, y se debe a una alteración neurológica como leucomalacia periventricular del prematuro, hipoxia perinatal, tumoraciones en SNC, entre otras alteraciones que en su mayoría son congénitas del SNC
- C) Sensorial: Es el tipo más frecuente, que se debe a una anomalía de vía visual aferente, donde predomina el nistagmus pendular. Un ejemplo es el albinismo [2,3,4,9].

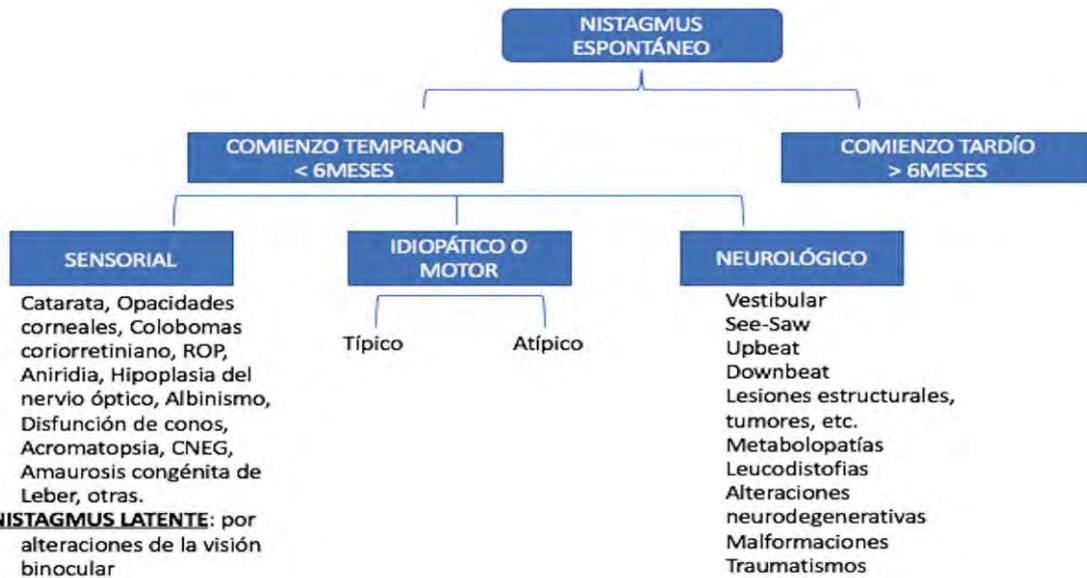


Figura 2. Clasificación del nistagmus [9]

ETIOLOGÍA

El nistagmus aparece cuando hay una alteración desencadenada por las modificaciones del mecanismo que mantiene la posición ocular de fijación foveal [3,9], estímulos visuales y cerebrales, es decir, alteraciones en el sistema vestíbulo ocular debido a:

- Inestabilidad de los movimientos oculares: debidos a un anormal funcionamiento del sistema oculomotor [9], lo que provoca un movimiento anormal de los ojos por desestabilización de los mecanismos de control del sistema motor ocular, debido a la pérdida de las señales que no son adecuadas para la retina [2,3,5].
- Desequilibrio del tono de seguimiento ocular, resultado de una deficiencia unidireccional del seguimiento [1,7].
- Alteración en la integración vestibular y ocular, que se produce en una posición excéntrica horizontal de la mirada [3,4,9]. Los ojos son incapaces de mantener esta posición primaria con velocidad decreciente, lo que refleja un movimiento pasivo al que se oponen las fuerzas de rozamiento de los tejidos blandos orbitarios [8,9,10].

SISTEMA VESTIBULOCULAR

Existen varios sistemas funcionales que intervienen en el control de la motilidad ocular, entre ellos se encuentran los reflejos óculo-vestibulares y optocinéticos [4], que son respuestas automáticas para compensar los movimientos de la cabeza y el entorno visual, para así poder estabilizar la imagen retiniana sobre un punto de fijación [4,8].

La información sobre el movimiento de la cabeza llega de los canales semicirculares por el nervio estatoacústico a los núcleos vestibulares [1,3,8]. Estos se conectan con los núcleos de los nervios oculomotores ipsi y contralaterales mediante las fibras que pasan por el fascículo longitudinal medial (FLM) [4]. De igual modo, los núcleos vestibulares establecen conexiones con otras estructuras relacionadas con los movimientos sacádicos y de persecución, como son la formación reticular protuberancial paramediana (FRPP), el núcleo intersticial rostral (NIR) del FLM en la formación reticular mesencefálica y el lóbulo flóculo nodular del cerebelo. En la FRPP se integran las señales que manejan los movimientos conjugados horizontales y en el NIR se organizan los movimientos vermiculares [1,4,8].

Es importante señalar que la fijación foveal es necesaria para obtener el nivel más alto de la agudeza visual, existiendo tres mecanismos que están implicados en esta fijación foveal (que son de gran importancia en la fisiopatología del nistagmus) [4]:

- 1) La fijación: En su forma primaria, consiste en la capacidad del sistema visual para mantener la imagen en la fovea [3]. El sistema vestibular tiene una participación importante en el sistema oculomotor común [3,8].
- 2) El reflejo vestíbulo-ocular: Es un complejo sistema de interconexiones neuronales que mantiene la fijación foveal de un objeto durante los cambios de posición de la cabeza [4]. Los canales semicirculares son los propioceptores de este sistema, estando presentes tres canales a cada lado (anterior, posterior y horizontal). Estos responden a los cambios en la aceleración angular, secundaria a la rotación de la cabeza [3,6,8].

3) Integrador Neuronal: Cuando el ojo pasa a una posición extrema de la órbita, la fascia y los ligamentos que suspenden el globo ocular ejercen una posición primaria [4]. Para superar esta fuerza, es necesaria una contracción tónica de los músculos extraoculares [3].

Todos estos componentes tienen funciones específicas, y una lesión puede provocar alteración de los movimientos oculares [4]:

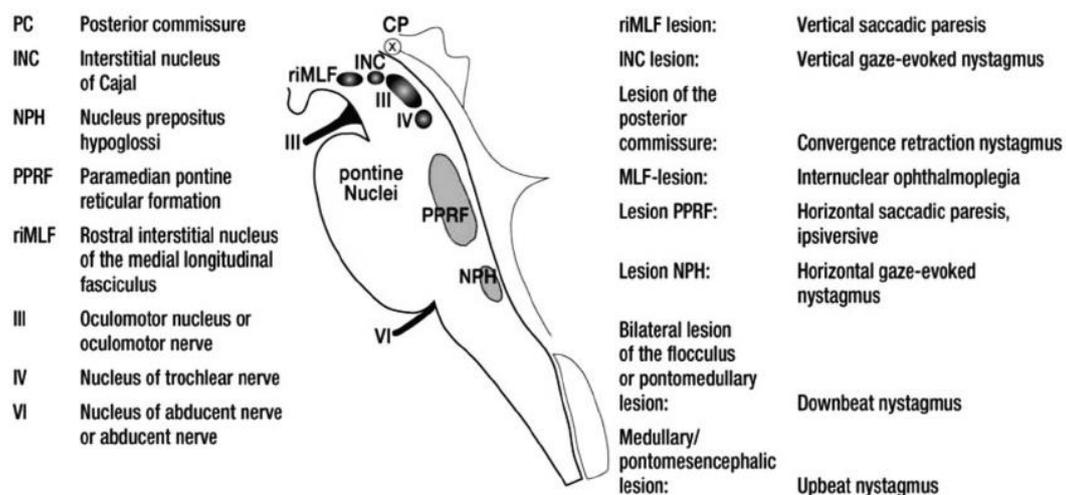


Figura 3. Centros supranucleares que controlan los movimientos oculares y descripción de las lesiones y las alteraciones que generan.

Aun con esta fisiopatología, las causas por sí mismas del nistagmus, continúan siendo desconocidas en su gran mayoría [6,8].

ABORDAJE DEL PACIENTE CON NISTAGMUS

HISTORIA CLÍNICA

Cuando un paciente tiene nistagmus, se debe seguir un esquema general en el interrogatorio y exploración para realizar el diagnóstico correcto [1].

Anamnesis: Se debe valorar el inicio de la enfermedad, evolución, factores desencadenantes, o que lo exacerban. Es importante preguntar sobre antecedentes familiares de nistagmus y/o enfermedades oculares asociadas a nistagmus, enfermedades sistémicas o síndromes hereditarios ya conocidos [2].

Además de preguntar intencionadamente acontecimientos del parto que pudieran ser lo suficientemente graves para afectar el desarrollo visual y producir el nistagmus (infecciones maternas, hipoxias neonatales y prematuridad) [5]. En ocasiones, se podrá preguntar sobre inclinación de la cabeza para mejorar la mirada, la preferencia de la mirada y la distancia de la visión [6,9].

EXPLORACIÓN FÍSICA

En la exploración física, además de buscar alteraciones en cualquier parte de los sistemas y órganos, es importante una correcta evaluación del sistema ocular en primera parte [9]:

- Agudeza visual: Al valorar este apartado, nos puede orientar acerca de un nistagmus motor o sensorial [2].
- Pupilas: Es necesario explorar las respuestas pupilares, una respuesta lenta orienta a anomalías graves del nervio óptico o de la vía visual anterior [2,7]. Cuando éstas son normales, nos orientan hacia una hipoplasia macular, monocromatismo de bastones y en un nistagmus congénito primario [4].
- Motilidad ocular: Es importante observar la intensidad del nistagmus en distintas posiciones de la mirada, y su asociación con otras alteraciones oculares como el estrabismo [7,9]. A menudo, los pacientes cuentan con estrabismo, siendo el resultado de la mala visión o de un intento de reducir los movimientos [2,9].

Dentro de estudios rápidos que se pueden realizar a los pacientes para un mejor abordaje se encuentran:

- Lámpara de hendidura: Se evalúa la estructura del iris y así poder identificar alteraciones asociadas [7]. Por ejemplo, los colobomas nos pueden orientar a la existencia de la misma lesión a nivel del nervio óptico o retina [9]. La transiluminación en la retina nos debe hacer pensar en un albinismo; encontrar una hipoplasia macular se asocia con aniridia y albinismo [11].
- Fondo de ojo: En esta prueba se evalúa la mácula y el nervio óptico, (búsqueda de hipoplasia) [2,5,9]. Si un paciente con nistagmus y

fundoscopia normal cuenta con mala agudeza visual, es necesario el realizar pruebas electrofisiológicas para identificar las causas del nistagmus [9,11].

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El abordaje completo al paciente con nistagmus es muy complejo, pues los estudios complementarios que se pueden realizar pueden ser de ayuda o pueden hacer más difícil el diagnóstico. Generalmente, se suele realizar una resonancia magnética (IRM) como primer estudio [2]. Si un paciente tiene una IRM normal con una adecuada agudeza visual, sin otras complicaciones, es frecuente concluir un nistagmus congénito motor. Por ese motivo, es importante realizar pruebas complementarias necesarias para descartar otras causas de nistagmus, pues si solo se tomarán en cuenta la IRM como factor excluyente de alteraciones, el porcentaje de diagnósticos de nistagmus congénito se elevaría [4,5,9].

Dentro de los estudios complementarios a realizar, se pueden mencionar la resonancia magnética, electroretinograma (ERG), otros estudios de imagen cerebral, potenciales visuales evocados, y paneles de genes que se han asociado a esta alteración [1,2,5,7]. En el caso del electroretinograma, se recomienda realizarlo después del año de edad para poder dar una adecuada interpretación, ya que, a esa edad, la retina ha madurado por completo [3]. Conforme a los otros estudios complementarios, aún no existe una adecuada bibliografía que nos pueda hacer referencia en los momentos exactos para poder realizar cada uno; siendo el criterio médico el único valor de referencia [9].

TRATAMIENTO

Los tres objetivos del tratamiento del nistagmus son: la mejoría de la agudeza visual para disminuir la frecuencia y amplitud de los movimientos, trasladar la posición de bloqueo a la posición primaria de la mirada para corregir y prevenir tortícolis en los pacientes, y la corrección del estrabismo [2,4,9].

AGUDEZA VISUAL

La principal alteración es la ametropía en los pacientes con nistagmus, siendo el astigmatismo con miopía el defecto refractivo más prevalente. Los lentes de contacto parecen disminuir la intensidad del nistagmus debido a las aferencias de la vía del trigémino ^[1,4]. Además, pueden incrementar los tiempos de foveación, ya que evitan las aberraciones ópticas inducidas por los lentes de alto poder dióptrico en los pacientes con alta ametropía ^[9].

PRISMAS

En el caso de que la zona nula esté próxima a la posición primaria de la mirada, se pueden usar prismas para el desplazamiento de la imagen. Además, en los pacientes donde el nistagmus disminuye en convergencia, se pueden utilizar prismas de base externa en ambos ojos para simular una divergencia artificial. Es importante añadir -1D en la corrección óptica para adaptarse a la acomodación inducida por la convergencia ^[2,5,8,9].

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los agonistas GABA o inhibidores del sistema excitador de neurotransmisión son efectivos. El baclofeno parece tener eficacia en adultos con nistagmus motor idiopático, pero aún no está aprobado en niños. Este medicamento, también es efectivo en el nistagmus alternante periódico ^[2,6].

Otros análogos del GABA como la gabapentina y la memantina mejoran la agudeza visual, reducen la intensidad del nistagmus y mejoran la foveación en el nistagmus congénito, pero con menores efectos en los casos de alteraciones de la vía visual aferente ^[6]. La dosis utilizada en la gabapentina es de hasta 2400 mg al día divididos en tres dosis. Si no se nota mejoría con estas dosis, se puede recomendar de 20 a 40 mg de memantina al día ^[9].

Otros medicamentos que se quieren introducir en el tratamiento farmacológico de esta alteración son los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales y tópicos, pero sin demostrar resultados convincentes aún ^[8].

TOXINA BOTULÍNICA

La toxina botulínica A es una potente neurotoxina cuyo mecanismo de acción es bloquear la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular [2]. El modo de uso es con una inyección retrobulbar, siendo una opción segura y efectiva en el tratamiento del nistagmus sin posición de bloqueo [9]. El tratamiento mejora la agudeza visual de los pacientes hasta en un 66% y disminuye la intensidad de los movimientos [6]. También se puede usar la inyección intramuscular de la toxina cuando existe estrabismo o posición de bloqueo. Como efectos adversos y de manera transitoria, pueden aparecer ptosis, diplopía y estrabismo. Muchos médicos oftalmólogos prefieren este tratamiento en niños menores de 2 años que un tratamiento quirúrgico [8].

CIRUGÍA

El tratamiento quirúrgico dependerá del tipo de nistagmus y si está o no, asociado con otras alteraciones [9].

Nistagmus aislado

Si no hay posición de bloqueo, la cirugía debilitante o grandes retroinserciones de los cuatro músculos rectos horizontales (12 a 14 mm de su inserción original), son el tratamiento de elección. Ese procedimiento disminuye la intensidad del nistagmus a costa de la amplitud, mejorando la foveación y a su vez, la agudeza visual [6,9]. También se ha visto beneficios en las funciones binoculares y en los parámetros del nistagmus con las retroinserción de los músculos rectos horizontales; disminuyendo la amplitud y la frecuencia, y mejorando la estereopsis [8]. Si existe posición de bloqueo, se puede utilizar la técnica Anderson [9].

Nistagmus con tortícolis

Primero se debe realizar un test con prismas para valorar si hay bloqueo en convergencia y si hay mejoría del tortícolis. Se pueden utilizar dos tipos de prismas, de base externa en ambos ojos para comprobar si bloquea en convergencia, y prismas de base heterónima en ambos ojos para la mejoría del tortícolis [2,9]. Si el nistagmus bloquea en convergencia, el tratamiento es una

Faden de ambos rectos medios, o bien, la retroinserción de los cuatro rectos horizontales buscando una pequeña exoforia final que estimule la convergencia, bloqueando al nistagmus [8]. Si el nistagmus no bloquea en convergencia ni mejora con prismas de base externa, se podrá hacer lo siguiente dependiendo del tortícolis:

- Tortícolis horizontal
 - A) Bloqueo completo en mirada lateral: Cirugía de Anderson con variaciones. Consiste en la retroinserción amplia de los dos rectos horizontales [9].
 - B) Bloqueo incompleto en mirada lateral (el nistagmus disminuye, pero no desaparece): Retroinserción asimétrica de los cuatro rectos horizontales [2,9].
 - C) Sin posición de bloqueo: Retroinserciones amplias de los cuatro músculos horizontales (12 a 14 mm) [9].
- Tortícolis vertical
 - A) Mentón arriba: El tratamiento es la retroinserción de ambos rectos inferiores y ambos oblicuos superiores, ya que el nistagmus disminuye en la infraversión [9].
 - B) Mentón bajo: Aquí el nistagmus disminuye en superversión, por lo que el tratamiento es la retroinserción de ambos rectos superiores y oblicuos inferiores [6,9].
- Tortícolis torsional
 - A) Moderada: En esta situación, se debilitan solo los músculos oblicuos. En caso de tortícolis torsional sobre el hombro derecho, se actúa sobre el oblicuo superior derecho (inciclotorsor) y sobre el oblicuo inferior izquierdo (exciclotorsor), y en caso del hombro izquierdo, será lo contrario [2,6,9].

Es importante mencionar que todo esquema puede tener variaciones y no siempre se pueden cumplir las indicaciones, ya que cada paciente varía del siguiente. Pero siempre se debe intentar corregir las posiciones anómalas de la cabeza, y así mejorar la calidad de vida de los pacientes y prevenir alteraciones musculares a futuro.

Nistagmus con estrabismo

La cirugía del nistagmus, se realiza sobre el ojo dominante (el fijador) y la desviación residual en el ojo adelfo. Por ejemplo; en un paciente con nistagmus, endotropia, sin tortícolis y fijación con el ojo izquierdo, se hará una retroinserción de ambos rectos horizontales del ojo izquierdo (12 mm) y en el recto medial izquierdo (12 mm) con una retroinserción variable del recto lateral derecho en, función de la desviación residual y la gravedad del estrabismo [8,9].

Nistagmus con estrabismo y tortícolis

En este caso, el tratamiento es la combinación adecuada de las indicaciones anteriores y limitadas al paciente individualizado [9].

Por tanto, se debe hacer una buena anamnesis y exploración que nos orienten al diagnóstico, y si es necesario, solicitar pruebas complementarias oportunas y específicas para cada caso [8]. Una vez que se tenga clasificado el nistagmus (neurológico, sensorial o motor), el siguiente paso deberá ser planear el tratamiento adecuado para cada paciente, teniendo en cuenta un tratamiento quirúrgico si existe o no punto de bloqueo, así como la asociación de estrabismo o tortícolis, o su combinación [2,9].

NISTAGMUS INFANTIL

Como se mencionó anteriormente, un nistagmus que aparece en una edad menor a los 3 meses [12,13,14] o 6 meses de edad [13,15,16,17], se debe catalogar como un nistagmus congénito. Dependiendo de la literatura, se utilizan como sinónimos nistagmus infantil [15,19], nistagmus idiopático [20] y nistagmus congénito [15,18,19]; siendo todos estos términos inconclusos en cuestión de su etiología. En el 2001, se acuñó una clasificación del movimiento ocular anormal, donde se refiere al término de síndrome de nistagmus infantil (SNI), en el cual no se incluyen los trastornos sistémicos o alteración ocular [20,21].

El SNI afecta a 1 de 1000 a 15000 niños, con predominio del sexo masculino de 2 a 3 veces más [18,19,20]. A pesar de que se maneja el término congénito, este por lo general se puede apreciar notablemente entre el 2° y 3° mes de vida [13,15].

CLÍNICA

El nistagmus, por lo general, es binocular, conjugado y predominante horizontal con una frecuencia típica de 2 a 4 Hz, y raramente se refiere oscilopsia (por lo general en pacientes mayores) [20]. Se pueden encontrar tanto de tipo pendular y espasmódico en un mismo individuo y en momentos diferentes; siendo el tipo pendular más común en la infancia temprana [22]. Una muy pequeña parte tienen la asociación con estrabismo o un componente de oclusión monocular [14].

Cuando se registran los movimientos oculares en las formas pendulares, las ondas son a menudo puntuadas por periodos breves de foveación, mientras que las ondas espasmódicas tienen un aumento incrementado en la velocidad de las fases lentas. Estos movimientos, son en un solo plano en todas las posiciones de la mirada [16,20].

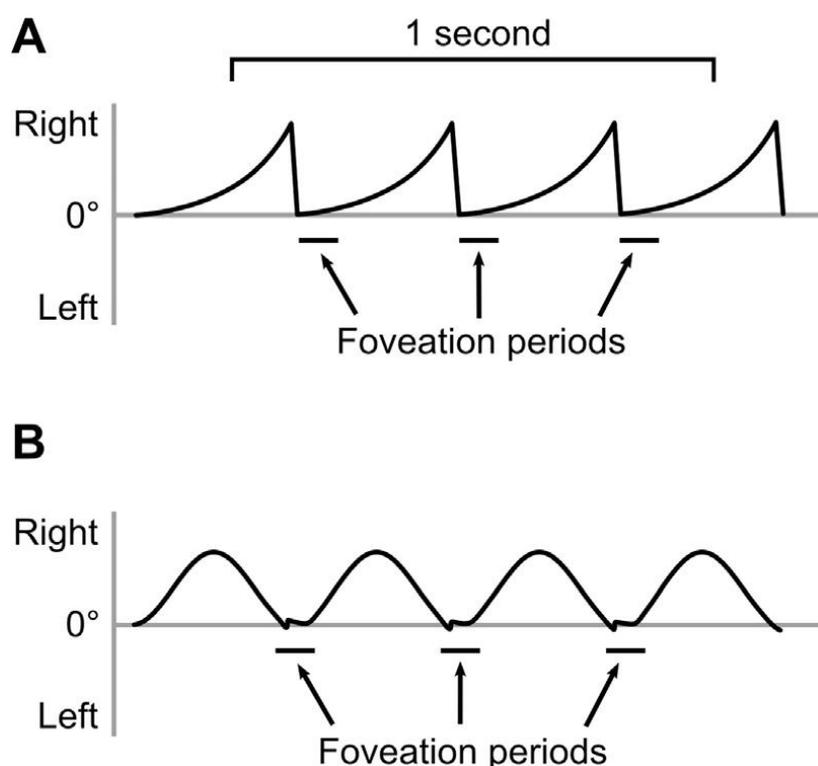


Figura 4. Ondas en el nistagmus

Otras características es el contar con una zona nula (posición de la mirada donde el nistagmus es mínimo) [12,15], y el acompañarse de una postura anormal de la mirada si no se encuentra en una zona central [17,18,23]. La intensidad del

nistagmus (frecuencia x amplitud) incrementa con el esfuerzo de fijación y disminuye con la convergencia, en la oscuridad y durante el sueño [20].

El SIN también muestra un aparente nistagmus optocinético (NO) reverso con persecución invertida; es decir, los golpes de las fases rápidas del NO son en la misma dirección del estímulo, y los movimientos de búsqueda suaves aparecen al ser iniciado en una dirección opuesta al movimiento del objetivo real [12,13,20,24].

La prevalencia de las anormalidades en la vía visual anterior en pacientes con SIN cuenta con diferentes porcentajes, siendo desde 38 al 91% [20,25]. Las anormalidades asociadas incluyen opacidades mediales (como cataratas congénitas), distrofias y degeneración retinianas (como en la amaurosis congénita de Leber, acromatopsia, ceguera estacionaria congénita nocturna y toxoplasmosis congénita, desórdenes del nervio óptico (hipoplasia o atrofia), hipoplasia foveal, aniridia, albinismo, aquiasma, etc. [20,26]

Estas situaciones entran en debate con la definición del SIN, pues el ya tener otro desorden que complique la formación del ojo y su estructura, se debe considerar al nistagmus como secundario [26]. Pero debido a que estas alteraciones en muchas ocasiones no son tan fáciles de observar, se pasan desapercibidas. Por lo que actualmente, se pueden incluir desordenes oculares que no tengan una relación directa con el nistagmus. En estos casos, el nistagmus infantil tendrá un patrón de herencia correspondiente al desorden asociado. Por ejemplo, la aniridia causada por el gen PAX6 es autosómica dominante, el albinismo oculocutáneo y acromatopsia son autosómicas recesivas, y el albinismo ocular y la ceguera nocturna congénita es ligada al X [20,26].

Existe una significativa proporción de pacientes quienes no tienen evidencia de otras alteraciones oculares (que se cataloga como nistagmus infantil idiopático), y tienen antecedentes familiares [15]. Dentro de los cuales, se han descrito genes con sus loci respectivos y un patrón de herencia.

Dentro de los genes con herencia autosómica dominante, se encuentran *NYS2* en 6p12 (MIM: 16400), *NYS3* en 7p11.2 (MIM: 608345), *NYS4* en 13q31-q33 (MIM: 193003), y *NYS7* en 1q31.3-q32.1 (MIM: 614826) [19,26]. Los que tienen una

herencia ligada al X se encuentran *NYS5* en Xp11.4 (MIM: 300589) [19], *FMRD7* en Xp26.2 (MIM: 310700) [12,13,19,26], y *GPR143* en Xp22.2 (MIM: 300814) [19,26]. Por último, se ha descrito una forma autosómica recesiva, con el gen *NYSAR* que no tiene un locus identificado (MIM: 257400) [19].

El gen *FRMD7* es el mejor estudiado y el más frecuente. Cuenta con una penetrancia del 100% en hombres y un 53% en mujeres portadoras [12,13]. Se han identificado mutaciones en un 20 a 57% de los pacientes con una genealogía ligada al X, y un 3.6 a 7% de los casos de un afectado único [19,26].

TEORÍAS DE PATOGÉNESIS

Existe limitación en el intento de correlacionar el espectro de las alteraciones clínicas asociadas con las diferentes formas de los movimientos oculares observados en el SNI. De hecho, se pueden observar diferentes tipos de ondas en un mismo individuo en las diferentes posiciones de la mirada y en diferentes momentos de la misma posición de la mirada [12,20].

Existen dos formas de poder valorar la etiología y fisiopatología de la entidad, uno es el enfoque fenotípico [12,16], y el segundo es un enfoque basado en la fisiología para buscar un defecto unificado y mecanismo común para la patogénesis de esta enfermedad clínicamente heterogénea [13,20].

Dentro de las teorías que han sido propuestas, se pueden agrupar dos categorías principales: aquellos que concluyen el SNI como resultado de un defecto primario en el sistema de control ocular motor (eferente) [16,27], y aquellos que lo definen como un resultado de un defecto primario en el sistema visual sensorial (aferente) [13,20].

Defecto del control ocular motor

Debido a que esta alteración es un defecto del movimiento ocular, una proporción de la investigación se ha enfocado en encontrar una lesión causal en las vías del control motor ocular [16]. Este sistema consiste de los reflejos responsables del mantenimiento de estabilizar la dirección de la mirada (es decir, los sistemas de fijación, vestíbulo-ocular y el optocinético); y los mecanismos para el cambio de la posición de la mirada (es decir, los sistemas de sacada, búsqueda y vergencia)

[20]. Aunque se tengan descritos ambos sistemas afectados, no se puede describir cuál de estos se encuentra defectuoso, pero se han descrito varias teorías [27].

Los modelos motores oculares del SNI, suelen encontrar 1 de 2 problemas: describen una lesión única que no explica la red completa de los hallazgos clínicos, o explican los hallazgos clínicos, pero requieren lesiones en más de un sistema anatómicamente separado. Por ejemplo, un modelo computacional basado en la disfunción del sistema sacádico, representaba formas de onda pendulares y espasmódico, pero no podía explicar la zona nula [12,20].

Otro modelo basado en el aumento de la demora en el sistema de búsqueda suave explicaba las formas de onda pendulares, pero no las bruscas [12,13]. Pero estos sistemas de control motor ocular convergen en una estructura común, el integrador neural motor ocular, que proporciona un único sitio potencial de disfunción para explicar el fenotipo complejo del SIN [13,20].

El integrador neural de motor ocular es un convertidor de velocidad a posición que es capaz de integrar matemáticamente un comando de velocidad del ojo inicial, y puede calcular la orden de inervación tónica requerida para mantener la posición del ojo [20]. Anatómicamente, el integrador neural para movimientos oculares horizontales, el movimiento patológico de SNI, reside en el núcleo *prepositus hypoglossi* y el núcleo vestibular medial, que son parte del tronco encefálico [13].

Se ha propuesto que el SNI resulta de un integrador neuronal "con escapes o fallas", con una retroalimentación anormalmente positiva (en lugar de la normalmente negativa) [13,20]. Esta situación cuando se modela, el integrador neuronal anormal es capaz de producir una variedad de formas de ondas sacádicas de velocidad creciente similares a las registradas de pacientes con SNI. Debido a que el signo del ciclo de retroalimentación de velocidad está invertido (es decir, positivo en lugar de negativo), este modelo también explica los fenómenos del NO invertido y la iniciación de búsqueda suave invertida observada en SNI [20,27]. Los refinamientos recientes en el modelo que incluyen

modulación cerebelosa y una constante de tiempo de integrador variable pueden producir formas de onda tanto pendulares como de sacudida [12].

Otra teoría de este nistagmus como un trastorno motor primario culpa a la propiocepción del músculo extraocular afectada. Esta idea surgió después de que se observó que el procedimiento Anderson-Kestenbaum (cirugía del músculo ocular en la que se mueven las inserciones de los músculos horizontales, para cambiar la zona nula del nistagmus a la posición recta de la cabeza), no solo se desplazó la zona nula como se esperaba, sino también la amplió y redujo sustancialmente la amplitud del nistagmus en la mirada excéntrica [20].

La investigación paralela identificó los órganos sensoriales propioceptivos putativos, en la unión miotendinosa de las fibras musculares extraoculares que no se mueven en los humanos [13,20]. Los estudios de primates sugieren que las neuronas terminales tienen una morfología bipolar que se asemeja a las células ganglionares sensoriales, y que sus cuerpos celulares se localizan con las neuronas motoras cerca de sus respectivos núcleos motores oculares. Los estudios histológicos humanos apuntan a un papel importante afectando este bucle propioceptivo putativo en SIN [20].

Los músculos oculares en pacientes con SNI tienen reducidos la densidad de las fibras nerviosas y de la unión neuromuscular, y sus inserciones tendinosas contienen terminaciones nerviosas anómalas [20]. También se sabe que las neuronas motoras para las fibras musculares extraoculares sin contracción reciben una entrada premotora del núcleo *prepositus hypoglossi*, parte del integrador neural para mantener la mirada horizontal [12,13,20,27]. La importancia de este posible vínculo entre la alteración propioceptiva y la hipótesis del integrador neural de la patogénesis del SNI no se conoce bien, pero es un parámetro de inicio para investigar a futuro [16,20].

Defecto primario de la vía anterior visual

Por mucho tiempo, se sustentaba la propuesta de un aporte sensorial deficiente como factor causal en el nistagmus [16]. Aunque los modelos del control motor ocular pueden dar a entender que no hay ningún defecto visual sensorial [27], no

explican una razón para la asociación de la enfermedad con la vía visual anterior [16,20]. Es más, las técnicas modernas de imagen demuestran hipoplasia foveal sutil y anomalías del disco óptico en pacientes con SIN y mutaciones en *FRMD7*, que antes se describían con una estructura retiniana normal [12].

Existen algunos ejemplos donde la vía sensorial parece demostrar su importancia en la fisiología del nistagmus: En monos lactantes normales, la privación visual crea un modelo de SIN; en lactantes humanos con nistagmus y cataratas bilaterales, la eliminación de las últimas en el 1° mes del inicio del nistagmus conduce a su normalización [20].

Con la fuerte asociación clínica con varios defectos de la vía visual anterior y porque las intervenciones sensoriales pueden causar SIN, se ha considerado la enfermedad sensorial de aparición temprana como causa del nistagmus infantil [12,13,16].

Se ha propuesto que las oscilaciones del SNI son en realidad la respuesta adaptativa de un sistema motor ocular inmaduro pero normal a una función foveal deficiente [20]. Observando que la disfunción foveal causa una reducción de sensibilidad de contraste a frecuencias espaciales altas, y citando evidencia psicofísica de que el contraste de la imagen mantenidos por fijación foveal y por el movimiento de imagen, argumentan que el nistagmus puede ser una reacción secundaria para maximizar el contraste visual [16,20].

Además, proponen que la aparición de esta "compensación" durante un período crítico temprano de desarrollo visomotor [12,13], explica por qué el SNI es refractario al tratamiento retrasado (por ejemplo, corrección de cataratas después del 1° mes) [20] y no ocurre cuando aparece una discapacidad visual más tarde en la vida. Una hipótesis competitiva implica la supresión fallida de una vía visual primaria filogenéticamente antigua, conocida como el sistema óptico accesorio (AOS) [20]. Este sistema funciona como un detector de movimiento de campo completo y es mediador de la interacción visual-vestibular en animales afoveados de ojos laterales (peces, aves, y mamíferos inferiores). También se ha descrito este sistema intacto en monos y humanos. Los axones de cada hemiretina nasal se proyectan subcorticalmente al núcleo contralateral

del tracto óptico y el complejo del núcleo terminal dorsal (NOT-DTN) [12,13,16,20]. Las neuronas en el NOT-DTN son impulsadas monocularmente y muestran selectividad para la entrada nasal y una preferencia por los estímulos lentos.

El AOS es funcional en humanos durante los primeros 2 meses de vida, pero se suprime cuando las vías corticales de búsqueda maduran. Esta supresión es crítica ya que la búsqueda foveal suave, crea un campo con estímulo optocinético en la dirección opuesta a persecución. Si la supresión es incompleta y se permite que el AOS domine, la activación de la persecución suave generará un estímulo optocinético para el AOS y viceversa, creando el potencial para la rivalidad y la oscilación funcional entre los 2 sistemas creando un ciclo de retroalimentación positiva. Se postula que la entrada visual degradada causada por un defecto en la vía visual anterior puede retrasar la maduración de la vía de búsqueda cortical, evitando así la supresión adecuada de la AOS y causando el SNI [20].

Además, este modelo ofrece una explicación para varias características únicas del trastorno [16]. Por ejemplo, el empeoramiento de la intensidad del nistagmus durante la fijación y el esfuerzo visual puede ser el resultado de la coactivación y una mayor rivalidad entre la búsqueda foveal y las vías optocinéticas de AOS [12]. La presencia de una zona nula también puede explicarse a que la actividad en cada NOT-DTN es impulsada monocularmente por estímulo nasal en el ojo contralateral, cuando la entrada visual a NOT-DTN es simétrica, la salida será opuesta y casi igual, resultando en una zona de nistagmus mínimo [13,20]. Además, cualquier desequilibrio visual entre los 2 ojos puede provocar una activación asimétrica de cada NOT-DTN y, por lo tanto, representar la zona nula excéntrica comúnmente observada [12,13,20].

DIAGNÓSTICO

La realización de estudios para identificar los tipos de los movimientos oculares, son indispensables para realizar un diagnóstico [15], pero en ocasiones no es posible, ya sea por la falta del equipamiento necesario y por la dificultad de realizar un estudio ocular en niños [20].

Lo indispensable cuando se tiene un paciente con oscilaciones en los movimientos oculares, es caracterizar la naturaleza de dichos movimientos [16,17,18]. Se tiene que distinguir entre un nistagmus con movimientos sacádicos y de oscilaciones, así como realizar un adecuado abordaje para diferenciar el SNI de otras entidades que ocasionan movimientos oculares anormales [20,21].

HISTORIA DEL PACIENTE

Es de suma importancia el conocer la edad de inicio del nistagmus, la existencia de antecedentes de estrabismo o ambliopía [14,21], si hay posición anormal de la cabeza, sospecha de alteraciones visuales, así como antecedentes de nistagmus en la familia [24]. También se debe buscar intencionadamente antecedentes de complicaciones durante el embarazo o durante el periodo neonatal [18,23]. Algo importante de preguntar, son datos que nos hagan sospechar un origen neurológico (retraso psicomotor, datos de ataxia, oscilopsia o cefaleas) [15]. Otra forma de abordaje en la historia clínica, es la búsqueda de enfermedad ocular en la familia (por ejemplo, albinismo oculocutáneo) o afecciones sistémicas en el paciente (como en el síndrome de Down) [17,19,20,24].

EXPLORACIÓN FÍSICA

Para la exploración física, los ojos deben observarse en 5 posiciones de la mirada (primaria, derecha, izquierda, arriba y abajo) [12], siempre tomando nota de la forma de onda del nistagmus (pendular o sacádico) [26,27,28], su frecuencia, amplitud, dirección y plano de oscilación, y si presenta una zona nula [14,17,20].

Cada ojo se debe explorar de manera individual, con la oclusión de uno, para una búsqueda de un nistagmus latente (es decir, un nistagmus conjugado con fases rápidas dirigidas hacia el ojo de observación) [18,24,28]. Las mediciones de agudeza visual y las pruebas de cobertura se realizan mejor con un lente de +4 D a +10 D como ocluser para nublar la visión, ya que ocluir con un objeto opaco causa un aumento de la intensidad del nistagmus [20]. Esto puede dar falsamente medidas bajas de agudeza visual y enmascarar un estrabismo sutil.

Al explorar, se recomienda utilizar lámpara de hendidura para defectos de transiluminación del iris, independientemente de la pigmentación del niño [15,19,20].

En la fundoscopia, se debe prestar atención a las estructuras para descartar otras alteraciones, por ejemplo; a la forma del disco óptico (hipoplasia del nervio óptico o coloboma), signos de hipoplasia foveal (Albinismo o aniridia), anomalías de la retina (amaurosis congénita de Leber o acromatopsia) y pigmentación del fondo (albinismo)^[19,20,22].

Los signos del SNI coinciden considerablemente con los de otros tipos de nistagmus de aparición temprana, pero las características distintivas clave ayudan a establecer el diagnóstico^[13].

En el síndrome de nistagmus de mal desarrollo de fusión se asocia con una alteración precoz de la binocularidad (Esotropía infantil o ambliopía) y por lo general no tiene una zona nula^[20,21]. El síndrome de *Spasmus nutans* se asocia con tortícolis, cabeceo y un nistagmus con "temblor" que es pendular, de baja amplitud, alta frecuencia (410 Hz), conjugación variable, y asimétrico^[20,28]. En el nistagmus evocado por la mirada es comúnmente causado por una lesión de la fosa posterior y se puede confundir con el síndrome de nistagmus congénito con una gran zona nula central^[12,13,20]. su distinción se realiza observando los movimientos oculares con la mirada hacia arriba y abajo; si el plano de oscilación cambia de horizontal en mirada lateral a vertical en posición ascendente o descendente, el nistagmus no es uniplanar, favoreciendo el diagnóstico de nistagmo evocado por la mirada. Ocasionalmente, los pacientes demuestran características motoras oculares indicativas de más de un tipo de nistagmo por lo que se debe recordar que múltiples tipos de nistagmus pueden coexistir en el mismo paciente^[12,19].

PRUEBAS AUXILIARES

La presentación clínica y edad de cada paciente deciden el tipo y orden de los estudios auxiliares^[14,29]. Para los niños con SNI sin una causa obvia de pérdida de visión o antecedentes perinatales significativos que sugieran una causa neurológica, se requiere un electroretinograma (ERG) para descartar una distrofia o degeneración retiniana pudiendo llegar a un diagnóstico en un 56%^[15,20,29]. Si la ERG es normal, se recomienda una resonancia magnética cerebral (IRM) con contraste porque un glioma del nervio óptico puede enmascarse

como nistagmo infantil o un síndrome *Spasmus nutans* [15,21]. Cuando hay una aparente causa neurológica, se debe realizar una IRM cerebral para descartar una deficiencia visual cortical (p. ej., leucomalacia periventricular en recién nacidos prematuros, encefalopatía hipóxica isquémica en recién nacidos a término, lesión cerebral traumática, infecciones o enfermedades metabólicas). Si la IRM cerebral es normal, entonces se debe ordenar un ERG [20,29]. Si se sospecha albinismo ocular o oculocutáneo, se puede realizar potenciales evocados visuales multicanal que demuestre el mal trazado quiasmático [12,20,25]. La tomografía de coherencia óptica a menudo proporciona información valiosa sobre la morfología foveal, pero esta técnica puede estar limitada por el movimiento de los ojos, la cooperación del paciente y el costo [20]. El cribado de rutina para búsqueda de mutaciones en los genes comunes se debe considerar cuando se tenga una sospecha de herencia y, dependiendo de la genealogía que se presente, se buscará un gen o se realizarán pruebas multigen [25,26].

MANEJO

El tratamiento del SNI tiene 3 componentes amplios: manejo de la enfermedad sistémica subyacente, tratamiento de la enfermedad ocular asociada y/o terapia sintomática para el nistagmus. La enfermedad sistémica subyacente, como el albinismo oculocutáneo o la displasia septo-óptica, puede requerir consulta con neurología [15,21]. Para condiciones hereditarias sistémicas y oculares, se debe considerar la derivación para el diagnóstico y asesoramiento genético [21]. Incluso en ausencia de una causa identificable, el tratamiento debe comenzar con la corrección de todos los errores refractivos significativos y el tratamiento de la ambliopía según sea necesario.

Las formas asintomáticas y benignas de nistagmo de inicio precoz no requieren un tratamiento específico más allá de lo descrito anteriormente. De manera tranquilizadora, el SNI idiopático y el sensorial con buena agudeza visual generalmente se vuelven mucho menos obvios a medida que el niño crece [12,20]. Sin embargo, la SNI asociada a la discapacidad visual severa es incesante. Se considera un tratamiento sintomático adicional en pacientes que muestran una postura de la cabeza marcadamente anormal o una agudeza visual reducida

relacionada con la fijación inestable. Estos problemas pueden abordarse a través de medios ópticos, farmacológicos y quirúrgicos.

ÓPTICO

Los prismas Base-out (7 PD) se pueden combinar con una ligera sobrecorrección de la miopía (-1,00 D) para amortiguar la convergencia en pacientes con visión binocular intacta. También se pueden prescribir prismas para corregir el posicionamiento de la cabeza. Los lentes de contacto blandos a veces son útiles para reducir los efectos prismáticos con alto error de refracción, pero pueden agregar un nistagmus a través de un presunto mecanismo de retroalimentación aferente del trigémino [15,20,21].

FARMACOLÓGICO

La terapia farmacológica para el nistagmo generalmente se reserva para adultos que experimentan síntomas visuales angustiantes (como oscilopsia). Debido a que tales síntomas son raros en la infancia, la terapia farmacológica es usualmente innecesaria [20]. Varios fármacos que muestran beneficios en otros tipos de nistagmus adquirido pero su uso no está comprobado en el SNI. Los efectos de la memantina y gabapentina se estudiaron en un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado, donde ambos fármacos redujeron la intensidad del nistagmus, pero ninguno demostró efecto sobre la agudeza visual para el tipo sensorial. Para el tipo idiopático, la gabapentina no tuvo efecto, y la memantina mejoró la agudeza visual muy poco. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales y tópicos son prometedores, pero se necesitan más estudios para comprobar su eficacia y seguridad. Un estudio de caso de acetazolamida oral pudo mejorar las características de foveación, pero desafortunadamente no se informaron cambios en la agudeza visual. Un estudio cruzado prospectivo de la brinzolamida tópica mostró un patrón de ondas mejoradas con una pobre mejora de la agudeza visual [15,19,20,26].

QUIRÚRGICO

El tratamiento quirúrgico se considera principalmente para corregir datos de tortícolis con una zona nula excéntrica. El procedimiento Anderson-Kestenbaum

implica recesiones y resecciones pareadas de los músculos rectos antagonistas en cada ojo para desplazar la zona nula a la posición primaria. Puede tratar eficazmente la postura anormal de la cabeza y disminuir la intensidad del nistagmo en la posición primaria. Sin embargo, las mejoras hipotéticas de la agudeza visual binocular a partir de la amortiguación del nistagmo no se confirman en estudios prospectivos [13,20].

Otra cirugía, el procedimiento de divergencia artificial de Cüppers, utiliza recesiones del recto medial bilateral para crear una exoforia en pacientes que tienen una buena función binocular y cuyo nistagmo se amortigua mediante la convergencia [20].

La evidencia es limitada, pero las series de casos prospectivos documentan una mejoría en la postura anormal de la cabeza y una ampliación de la zona nula en la mayoría de los pacientes, pero un aumento mínimo o nulo de la agudeza visual.

Las cirugías se pueden combinar entre sí y con la cirugía de estrabismo convencional para corregir las desviaciones manifiestas caso por caso. Además, se podría realizar un procedimiento de tenotomía de 4 músculos similar al procedimiento de Anderson-Kestenbaum. Este procedimiento implica desinsertar y volver a unir los 4 músculos rectos horizontales a sus inserciones originales con el objetivo de reducir la intensidad del nistagmo a través de una vía propioceptiva putativa. Aunque se han notificado mejoras en las características de la foveación y pequeños aumentos de la agudeza visual, solo algunos pacientes individuales tuvieron mejoría de la agudeza visual significativa. Se necesitan estudios a mayor escala para evaluar sus efectos y significación clínica [12,13,15,20].

GENÉTICA DEL SÍNDROME DE NISTAGMUS INFANTIL

La etiología del neurodesarrollo que conduce al nistagmus es de gran importancia para comprender su fisiopatología [12]. Cuando no existe una causa neurológica asociada o sindrómica que este ocasionando el nistagmus, este se puede asociar con una alteración genética que condicione una desregulación de las vías de desarrollo del globo ocular [15,21,30].

La heterogeneidad genética está bien establecida en el nistagmus [31,32] y hasta ahora se han descubierto varios genes (*FRMD7*, *TYR*, *GPR14*, *NYS3*, *NYS4*, *NYS5*, *NYS6*, *NYS7*, *CNGA3* y *CNGB3*, *GNAT2* y *PDE6C* y *PDE6H*) [31,32,33]. Para un mejor abordaje de que gen es el alterado, se pueden clasificar de acuerdo a su tipo de herencia [33].

AUTOSÓMICO DOMINANTE

Actualmente se han descrito cuatro zonas y genes que se relacionan con este patrón de herencia. Los genes se encuentran en cromosomas autosómicos y se han descritos familias con varias generaciones afectadas. Los genes involucrados aún no cuentan con una fisiopatología bien descrita, pero si se ha demostrado su asociación con el nistagmus congénito [31,33].

NYS7 (nystagmus 7, congenital, dominant autosomal)

Los primeros reportes de este gen fueron hechos en el año 2012 cuando Xiao y colaboradores estudiaron una familia china de 4 generaciones, con 17 miembros afectados y 8 no afectados con nistagmus congénito y un patrón autosómico dominante [34]. Todos los individuos afectados tenían nistagmus pendular horizontal que estaba presente desde la infancia. Las córneas y el examen fundoscópico fueron normales, excepto en 2 pacientes que presentaron miopía. Dos varones afectados tenían defectos de visión de color rojo-verde que se encontraron en el cribado usando placas de Ishihara, pero otro individuo afectado tenía respuestas normales de cono y bastones en la ERG. En esta familia se excluyeron los loci conocidos mediante el genotipado de marcadores alrededor de esos loci. Al realizarles el análisis de ligamiento de 2 puntos, revelaron solo 1 locus candidato, en el cromosoma 1q, que se confirmó mediante un mapeo fino y un análisis de haplotipos. En ese mismo año, Li y colaboradores estudiaron a 9 miembros afectados y 6 no afectados de una familia china de 3 generaciones con nistagmus congénito autosómico dominante. Ellos realizaron el análisis de ligamiento con un resultado que se superpuso al reportado por Xiao y redujo el locus a 5.92 Mb en 1q31.3-q32.1 [35]. Actualmente no se conoce la fisiopatología o mecanismos que ocasionan el nistagmus.

NYS2 (nystagmus 2, congenital, autosomal dominant)

Dentro de la historia de este gen, en 1942 se describió una familia donde muchos miembros estaban afectados con un nistagmus congénito con aparente patrón autosómico dominante [36]. Posteriormente, en 1998 Kerrison y colaboradores informaron una gran familia afroamericana en la que 21 de 54 miembros de la familia que vivían tenían nistagmus congénito heredado en un patrón autosómico dominante. El nistagmus estaba presente congénitamente, la agudeza visual binocular mejoró, el estrabismo estuvo presente en 14 pacientes examinados (36%). Las grabaciones del movimiento ocular realizadas incluyeron movimiento pendular asimétrico, pendular asimétrico combinado con sacadas de forma de onda doble y nistagmus de tirón unidireccional [37]. Ellos encontraron un enlace a una región de 18 cM en el cromosoma 6p12 entre los marcadores D6S271 y D6S455, proponiéndolo como probable gen candidato para la alteración [38]. La fisiopatología no está descrita aún.

NYS3 (nystagmus 3, congénito, dominante autosomal)

En 1993 se tiene registro de una familia con nistagmus congénito autosómica dominante, con en 4 generaciones. Este era predominantemente horizontal, con una frecuencia de 3.5 Hz en la línea media y de 6 Hz en la mirada a ambos lados. Los estudios oftálmicos no mostraron anormalidad de la retina o discos ópticos, el padre tenía un fenotipo clínico similar [39]. Posteriormente en 1998 Klein y su grupo informaron de una familia en la cual, 3 individuos tenían nistagmos congénito con un patrón autosómico dominante. Los 3 presentaron un nistagmus sacádico típico y horizontal con formas de onda de fase lenta de velocidad creciente. Los movimientos se acentuaron mediante la fijación, la mirada lateral y la persecución suave, y disminuyeron en la convergencia. Ellos también encontraron que los 3 individuos afectados compartían un haplotipo común en el cromosoma 7, lo que sugería un locus responsable del fenotipo en 7p11.2. El análisis de haplotipos excluyó el enlace a los cromosomas 6p12 y 15q11.2, donde se habían sugerido otros loci de nistagmus [40]. Otro hallazgo que contribuye con el locus mencionado, fue el reporte de caso de 1993 donde se encontró una translocación recíproca balanceada $t(7;15)(p11.2;q11.2)$ en el padre e hijo con nistagmus congénito, mientras que los miembros de la familia no afectados no tenían dicha translocación [39]. Estos datos asocian fuertemente ese locus con una interacción para el desarrollo de un nistagmus congénito.

NYS4 (nystagmus 4, congenital, dominante autosomal)

Los primeros registros para este síndrome con una localización en el cromosoma 13, fue en una familia caucásica inglesa en 1993, donde se reportó una anomalía inusual del movimiento ocular en 10 miembros de dicha familia. El probando era un niño de 7 años cuya madre había sido diagnosticada con neurofibromatosis 1 y que él mismo tenía signos cutáneos del trastorno y nódulos de Lisch del iris. Sin embargo, el paciente tenía un nistagmo parético de la mirada, de rebote y persecución sacádica. A pesar de contar con signos motores oculares vestibulocerebelosos, no tenía ataxia y la IRM cerebral no mostraron anomalía. Estas anomalías similares en el movimiento ocular se encontraron en el padre, una hermana menor y otros 7 familiares paternos, mientras que la madre tenía movimientos oculares normales. Dicha sintomatología no parecía tener progresión; el miembro afectado más viejo tenía 40 años de edad. Dos miembros habían sido propensos a caerse en la infancia, y 1 admitió mareos cuando estaba cansado. Este caso fue descrito por Harris y sus colaboradores donde concluyeron que el niño heredó la neurofibromatosis 1 de su madre y el nistagmus del padre, siendo una condición benigna y no descrita anteriormente ^[41].

Posteriormente, en el año 2003, Ragge y colegas proporcionaron el seguimiento de la familia, reportando un trastorno del movimiento ocular que comienza dentro de los primeros 2 años de vida y se caracterizó por una búsqueda suave pobre o ausente, un nistagmus evocado por la mirada y un reflejo vestibuloocular deficiente. Nueve pacientes tenían estrabismo, pero la visión en general estaba bien conservada. La condición no fue progresiva, y solo 4 miembros afectados mostraron problemas de equilibrio leve. Los autores sugirieron un origen cerebeloso del defecto, probablemente en el flóculo. Mediante el análisis de ligamiento de la familia identificaron un locus, denominado NYS4, dentro de una región de 13.8 cM en el cromosoma 13q31-q33. Actualmente no se ha relacionado una fisiopatología clara del origen del nistagmus, pero este se asocia principalmente con alteraciones cerebelosas ^[42].

HERENCIA LIGADA AL X

Actualmente se han identificado tres loci genéticos para el nistagmus congénito ligado a X: Xq26.2 asociado al gen *FRMD7* [32,43,44,45,46], Xp22.3 relacionado con el gen *GPR143* [47,48,49], y Xp11.4-p11.3 donde se encuentra el gen *NYS5* [31,33]. Recientemente, el gen de serina proteína cinasa dependiente de calcio/calmodulina (*CASK*) también se ha identificado como uno de los genes que pueden ser responsables del nistagmus ligado al cromosoma X con retraso mental. Este tipo de herencia es el más común en dicha patología, siendo el gen *FRMD7* el responsable del 70% de todos los casos [31,33,45].

GPR143 (G protein-coupled receptor 143)

El gen *GPR143* también se conoce como el gen del albinismo ocular tipo 1 (OA1), ya que las mutaciones en *GPR143* también causan OA1. La mayoría de los pacientes con mutaciones en dicho gen muestran nistagmus y mala agudeza visual [47,48,49]. Varios informes confirmaron su patogenicidad.

En 1995 se describe por Schiaffino y colaboradores que el gen *GPR143* contiene 9 exones y abarca 40 kb [50]. Ese mismo año, Bassi y su grupo asignaron el gen al cromosoma Xp22.3-p22.2. El mapeo comparativo del cromosoma X en mamíferos euterios ha revelado distintas regiones de conservación, así como reordenamientos evolutivos entre humanos y ratones [51].

GPR143 es un receptor acoplado a proteína G (GPCR) que se expresa exclusivamente por los melanocitos y el epitelio pigmentario de la retina (RPE). A diferencia de otros GPCR, *GPR143* no se localiza en la superficie celular, sino que se encuentra exclusivamente en las membranas de los orgánulos intracelulares (las endosomas / lisosomas tardíos y los melanosomas) [49].

Los GPCR participan en el sistema de transducción de señal más común en la membrana plasmática. La amplia distribución de proteínas G heterotriméricas en las membranas internas sugiere que un mecanismo de señalización similar también podría usarse en ubicaciones intracelulares [47,48]. En 1999 Schiaffino y colaboradores proporcionaron evidencia estructural de que el producto proteico del gen *GPR143*, es una glicoproteína de membrana integral específica de

células de pigmento y demostró que se une a las proteínas G heterotriméricas. Además, mostraron que no se encuentra en la membrana plasmática, sino que se dirige a orgánulos intracelulares especializados, los melanosomas. Los datos sugirieron que este gen representa el primer ejemplo de un GPCR exclusivamente intracelular y apoyó la hipótesis de que los sistemas de transducción de señales mediados por GPCR también operan en las membranas internas de las células de mamíferos [52].

Giordano y sus investigadores en el 2009 inactivaron *GPR143* y combinaron métodos morfológicos y bioquímicos para investigar la ultraestructura del melanosoma, su localización y la expresión en células melanocíticas pigmentadas en humanos. La pérdida de función de *GPR143* condujo a una disminución de la pigmentación y provocó la formación de premelanosomas aberrantes agrandados que albergaban estructuras fibrilares desorganizadas y exhibían proteínas de melanosomas maduros y lisosomas en su membrana. *GPR143* interactuó bioquímicamente con la proteína premelanosomal MART1. La inactivación de MART1 condujo a una disminución de la estabilidad de *GPR143* y se acompañó de defectos similares en la biogénesis y la composición de los premelanosomas. En el mismo año Giordano y colaboradores concluyeron que la composición e identidad de melanosomas están reguladas en etapas tempranas por *GPR143* y que MART1 probablemente actúa como una proteína escolta para *GPR143* [53].

Estos datos son importantes para la fisiopatología del albinismo ocular y su patogénesis, pero en el 2007 se reportó una familia china de 6 generaciones con nistagmus congénito como característica principal, donde Liu y colegas analizaron 21 genes candidatos e identificaron una mutación sin sentido en el gen *GPR143* que se encontraba en hombres afectados y mujeres portadoras [54].

Otros estudios posteriores en el 2008 y 2009, identificaron mutaciones en el gen *GPR143* en 2 familias chinas no relacionadas que contaban con nistagmus congénito recesivo ligado a X sin características de albinismo ocular. Las portadoras no se vieron afectadas. Con esto se concluye que dicho gen es causante de un nistagmus congénito sin tener un fenotipo de albinismo ocular [54,55,56].

Hasta ahora, se han determinado más de 100 mutaciones de GPR143, incluida la eliminación del marco de lectura y mutaciones sin sentido. Se informó que la mayoría de las mutaciones causan albinismo ocular, pero algunas mutaciones causan SNI sin fenotipo clásico de albinismo ocular [49,50].

FRMD7 (FERM DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 7)

En el 2006 fue identificado el gen *FRMD7* dentro del intervalo crítico para el nistagmo congénito ligado a X en Xq26-q27 por Tarpey y su equipo [57]. El gen *FRMD7* comprende 12 exones que sintetiza una proteína de 714 aminoácidos, que comparte estrecha homología con *FARP1* y *FARP2* que se concentra en el extremo N de la proteína, donde están presentes los dominios B41 y FERM-C [30,32,44]. El análisis de expresión de *FRMD7* mostró que el ARNm está presente en la mayoría de los tejidos a niveles bajos, que fue confirmado por Tarpey et al. mediante RT-PCR, detectando la expresión en riñón adulto humano, hígado, páncreas y, en niveles bajos, corazón y cerebro. Los experimentos de hibridación *in situ* en cerebro embrionario humano mostraron expresión en la capa ventricular del prosencéfalo, mesencéfalo, cerebelo primordial, médula espinal y desarrollo de retina neural en embriones aproximadamente a los 56 días de postovulación [30,57]. En embriones anteriores, la expresión se limitaba al cerebro medio y posterior, regiones que se sabe que están implicadas en el control motor del movimiento ocular [30,46].

Usando hibridación *in situ* e inmunohistoquímica, Betts-Henderson et al. (2010) demostraron que la expresión de *FRMD7* estaba regulada espacial y temporalmente tanto en el cerebro humano como en el cerebro de ratón durante el desarrollo embrionario y fetal. La expresión de *Frmd7* se reguló por incremento sobre la diferenciación inducida por ácido retinoico (RA) de las células de neuroblastoma de ratón *NEURO2A*, lo que sugiere que *FRMD7* puede desempeñar un papel en este proceso. Mutaciones Knock-out de *Frmd7* durante la diferenciación neuronal resultó en el desarrollo de neuritas alteradas [58]. Thomas et al. (2011) encontraron la expresión de *FRMD7* en tejido neuronal en estructuras involucradas con el reflejo vestibuloocular y el reflejo optocinético. Se encontró tinción en los brazos aferentes del reflejo vestibuloocular que consiste en la vesícula ótica, el nervio craneal VIII y los ganglios vestibulares. La

expresión también se encontró dentro del brazo aferente del reflejo optocinético en el desarrollo de la retina neural y la zona ventricular del tallo óptico. La expresión fuerte de *FRMD7* se observó en los romemómeros 1 a 4, lo que da lugar al cerebelo y los núcleos vestibulares ^[59].

Tarpey et al. (2006) seleccionaron 16 familias con nistagmo congénito ligado a X usando 17 marcadores que se extienden desde Xq26 a Xq27. En las 16 familias, los haplotipos marcadores fueron compatibles con la unión a Xq26-q27, dicho intervalo candidato contenía más de 80 genes. Para continuar la búsqueda del gen afectado, se realizó un análisis de secuencia de ADN de alto rendimiento de todos los exones de codificación de todos los genes dentro de este intervalo en 1 hombre afectado de cada una de las 16 familias vinculadas. En 15 de las 16 familias, se detectaron mutaciones en el gen *FRMD7* ^[57].

Como una explicación plausible de cómo los defectos en la proteína *FRMD7* causan nistagmo, Tarpey et al. (2006) plantearon la hipótesis de que las mutaciones nulas en *FRMD7* alteran la longitud de las neuritas y el grado de ramificación de las neuronas a medida que se desarrollan en el cerebro medio, el cerebelo y la retina ^[30,57].

En una revisión de la literatura en el 2008 concluyeron que las mutaciones *FRMD7* representan aproximadamente el 47% del nistagmo ligado a X en pacientes chinos con este trastorno. En 2016, Yonehara y colaboradores demuestran en ratones que *FMRD7* es requerido para el reflejo optocinético horizontal, siendo un mecanismo importante para el desarrollo del nistagmus ^[30].

NYS5 (NYSTAGMUS 5, CONGENITAL, X-LINKED; NYS5)

Los primeros reportes de un nistagmus congénito no relacionado a los loci de los anteriores genes descritos en el cromosoma X, fueron dados en 1999 por Cabot et al, donde informaron de una familia francesa de 12 individuos que abarcaban 4 generaciones tenían nistagmus congénito idiopático. Hubo 7 mujeres afectadas y 5 hombres afectados, que tenía como característica un nistagmus al nacer o en el primer año de vida, y no hubo otras anomalías de las vías visuales o neurales visuales como se muestra en estudios detallados. El patrón por árbol genealógico fue consistente con la herencia dominante ligada al cromosoma X

con penetrancia incompleta. En esta familia encontraron un vínculo con una región en el cromosoma Xp11.4-p11.3, notando que esta región abarca genes para algunos otros trastornos oculares con diferentes fenotipos, incluyendo ceguera nocturna estacionaria congénita, vitreorretinopatía exudativa y atrofia óptica ligada al X^[60].

HERENCIA AUTOSÓMICA RECESIVA

Se considera la existencia de una herencia autosómica recesiva, ya que Waardenburg describió a dos familias en 1962^[61] y 1963^[62], donde los padres no estaban afectados, pero dos de sus hijos contaban con nistagmus congénito, sugiriendo este tipo de herencia, pero sin identificarse un gen causante como tal.

GEN PAX6

INTRODUCCIÓN

Después de mencionar los anteriores genes, el gen *PAX6* aún no es considerado dentro de la clasificación como un gen responsable de nistagmus congénito. Solo se ha referido a este gen como causante de enfermedades sindrómicas oculares, sin haberse reportado hasta la fecha, mutaciones que ocasionen un nistagmus idiopático.

Las mutaciones de *PAX6* se asocian principalmente con déficits sensoriales visuales aparentes, como aniridia y alteración foveal e hipoplasia del nervio óptico, sin descartar alteraciones directas del desarrollo de las vías motoras oculares. Mutaciones de *PAX6* incluyen un espectro de hipoplasia foveal que incluyen fosas foveales menos profundas o ausentes, continuación de capas internas de la retina, segmentos externos más cortos en la fovea y capa de fibras nerviosas retinianas más delgadas^[63,64,65].

Cuando individuos con mutación en *PAX6* presentan nistagmus, estos movimientos muestran una gran variabilidad intrafamiliar con oscilaciones de este en diferentes planos (horizontal, vertical y torsional) y una combinación de oscilaciones pendulares y de tirón^[65].

Hallazgos en pacientes indican que los déficits foveales son un tema común para los cuatro subtipos de nistagmus, y en particular la interrupción de la especialización o función del cono. A la luz de estas observaciones, la tendencia actual de ver todo el nistagmus infantil como una sola entidad (es decir, síndrome de nistagmo infantil) puede no ayudar a avanzar en nuestra comprensión de la etiología del nistagmus infantil.

HISTORIA

La historia de los genes PAX6 y sus proteínas de codificación abarca muchas décadas de investigación, cada una caracterizada en el contexto de distintas épocas de investigación. El factor de transcripción vinculante de ADN PAX6 fue clonado hace 25 años por múltiples equipos que buscaban la identificación de genes causantes de enfermedades oculares de ratón y humano, clonando homólogos de vertebrados de genes reguladores formadores de patrones identificados en *Drosophila* o abundantes transcritos específicos de ojo. Desde su descubrimiento en 1991, los estudios genéticos, celulares, moleculares y evolutivos sobre Pax6 proliferaron a mediados de la década de 1990, conduciendo al pensamiento transformador sobre el programa genético que orquesta las fases temprana y tardía de la morfogénesis ocular y el origen y evolución de diversos sistemas visuales [63,64,66].

La característica distintiva de la función PAX6 en vertebrados es el efecto de dosificación génica, como la haploinsuficiencia. La mutación y/o pérdida de un alelo en humanos conduce a un espectro de anormalidades oculares siendo la principal la aniridia. Existen otros defectos oculares que incluyen cataratas, opacificación corneal y neovascularización, glaucoma de inicio temprano e hipoplasia foveal y del nervio óptico. En organismos modelo, el primer fenotipo notable descrito, y más tarde vinculado a Pax6, fue el tamaño reducido del ojo con morfología ocular progresivamente deteriorada en *Drosophila* "eyeless" o sin ojo (ey) y "Small Eye" u ojo pequeño de ratón y rata (Sey). Sin embargo, para conectar todos estos hallazgos al nivel de un solo gen se requirió el nacimiento de la genética molecular y de la biología molecular a fines de los años setenta [64,66].

La aniridia congénita fue descrita por primera vez por C.C. Rush en 1926 ^[67] y resumido por Nelson et al. en 1984 ^[68]. Posteriormente, se informó de un cuadro de aniridia con tumor de Wilms, anomalías genitourinarias y discapacidad intelectual que se conoce como síndrome descrito por Miller et al., en 1964 ^[69]. Este síndrome es causado por una deleción en el brazo corto del cromosoma 11, reportada por primera vez en 1978 por Riccardi y Borges 1978 con un análisis citogenético más preciso, reduciendo a la región 11p13 ^[70]. Posteriormente se usaron marcadores específicos de 11p13 que se usó para la clonación posicional ^[71]. Esto dio como resultado la identificación de dos genes que codifican factores de transcripción. El producto del gen del tumor de Wilms (WT1) fue descrito por Call et al., en 1990 ^[72], y el locus de la aniridia codifica un dominio emparejado de 422 aminoácidos de largo (PA) y un homeodominio (HD) que contiene la proteína PAX6 fue descrito por Ton et al. en 1991 ^[64,66,73]. Estos hallazgos se confirmaron independientemente y se ampliaron mediante la determinación de la estructura del exón/intrón de *PAX6* ^[74].

La cepa de ratón Sey se informó por primera vez en 1967 con un seguimiento que implicaba al cromosoma 2 y demostró la ausencia de formación de la placoda de la lente ^[64,66]. Sin embargo, el gen Pax6 se descubrió por primera vez de forma independiente como resultado del cribado de bibliotecas de expresión embrionarias de ratón usando una serie de sondas de caja pareadas ^[75] seguido de clonación del ADN codificante completo y mapeo detallado de dominios de expresión Pax6 mediante hibridación in situ en embriones de ratón ^[76].

Estos descubrimientos paralelos de homólogos Pax6 estimularon estudios de pérdida de función aprovechando al máximo las fortalezas de los organismos modelo. Aunque el alelo dominante sin ojos de *Drosophila* sirvió como un marcador específico del cromosoma 4 durante varios años ^[77], y los genes de cajas emparejadas se identificaron por primera vez en las moscas, y la clonación del gen sin ojos se informó después de los genes Pax6 de vertebrados ^[78].

Los homólogos de Pax6 fueron posteriormente identificados y caracterizados en una gama de invertebrados, incluyendo *C. elegans*, calamar, platelminto, poliquetos y una familia de genes de caja emparejada en medusas ^[63,64,65,66].

Tomados en conjunto, múltiples esfuerzos independientes culminaron en la clonación de Pax6 y movieron el campo hacia la determinación de las funciones moleculares de sus proteínas codificadas y la identificación de mecanismos reguladores que controlan la formación de ojo, cerebro y páncreas. Las formas independientes de identificación Pax6 fueron el resultado de técnicas avanzadas de biología molecular y genética, del reconocimiento de que los genes que controlan el plan corporal son similares en vertebrados e invertebrados y de la disponibilidad de pacientes humanos y mutantes de ratón que exhiben fenotipos dominantes fuertes y haploinsuficiencia en el ojo [64,66].

GENÉTICA Y ESTRUCTURA DE PAX6

Además de su papel en el desarrollo del ojo, *PAX6* es fundamental para el desarrollo normal del sistema nervioso central, el sistema olfativo y el páncreas, y desempeña un papel en la neurogénesis adulta. En cada uno de estos contextos de desarrollo, *PAX6* muestra un patrón de expresión espaciotemporal altamente complejo con una variada dosis de expresión génica [64].

Este gen se encuentra en el brazo corto del cromosoma 11, en la región 1, banda 3 (11p13) [62]. Este cuenta con 16 exones (15 codificantes) que abarcan aproximadamente 28 kb. Se sintetizan variantes transcripcionales diferentes, ya sea debido a la selección de diferentes promotores o a través del corte y empalme alternativo posterior a la transcripción [64,66].

PAX6 codifica una proteína de 422 aminoácidos que consta de dos dominios de unión a ADN altamente conservados, un dominio apareado (PD), un homeodominio generalmente parcial o completo (HD) y una región C-terminal rica en prolina, serina y treonina que funciona en la activación transcripcional. El PD contiene dos subdominios globulares: el subdominio N-terminal (residuos 4-63) que se compone de tres hélices α dobladas como un homeodominio y una β -horquilla; y el subdominio C-terminal (residuos 80-136) que interactúa simétricamente con el surco mayor del ADN a través de un Helix-Turn-Helix. El resto de los contactos específicos provienen de la unión al surco menor del enlazador (residuos 64-79) que conecta los dos subdominios [63,64,66].

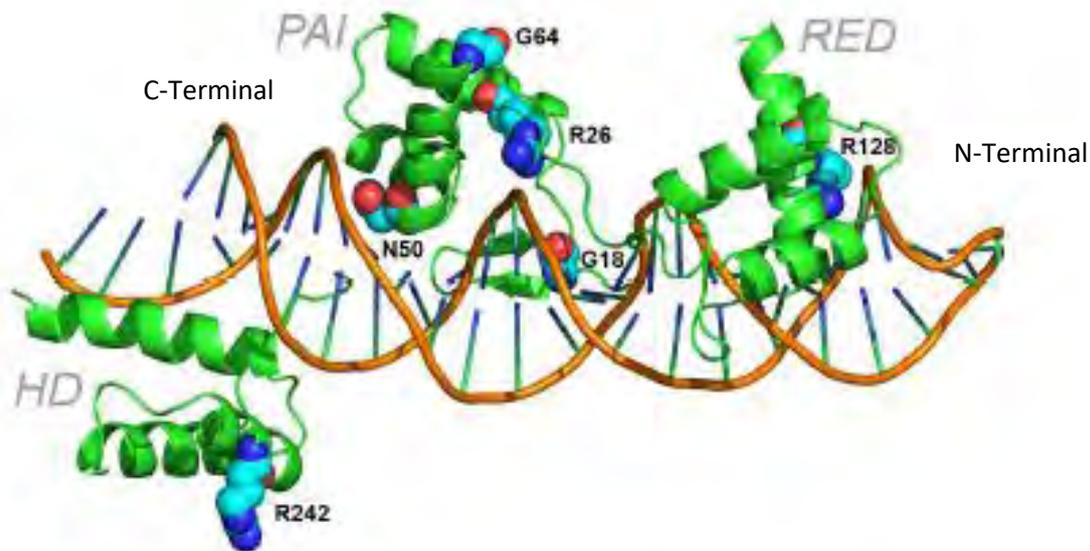


Figura 5. Estructura de PAX6

La asociación de *PAX6* con aniridia se reveló a través de estudios de deleción, y posteriormente, se identificaron deleciones heterocigóticas adicionales, incluidas las submicroscópicas crípticas, así como mutaciones con proteínas truncas [66,79,80]. El análisis de los datos de mutación acumulados ha proporcionado evidencia circunstancial de que las mutaciones sin sentido ocurren para la mayoría de los codones de paro que dan proteínas prematuras. Las mutaciones de sentido erróneo en humanos se limitan en gran medida al dominio de emparejamiento y generalmente asociados con fenotipos variables tales como: anomalía de Peters (G18R); corectopia con nistagmo (N9I); nistagmo, hipoplasia macular, anomalías del estroma del iris (S49F); hipoplasia foveal aislada (R128C) - todas distintas de las aniridias clásicas asociadas a la haploinsuficiencia de dicho gen [79,81].

Existen algunas diferencias entre los ojos de los primates y los roedores que pueden dificultar las comparaciones [79]. Uno de estos es el tamaño de los ojos, que parece más fácil de perturbar en los ratones donde el ojo es más grande en relación con el tamaño de la cabeza, y otro es la ausencia de fóvea en los roedores. En ratones y humanos, las mutaciones *Pax6* se asocian con anomalías en todos los tejidos oculares: retina, iris, cristalino y córnea. Las cataratas, el glaucoma y las opacidades corneales pueden ser congénitas, pero generalmente son componentes de aparición tardía en el fenotipo mutante *PAX6* del humano [63,64,66].

FUNCIÓN Y VÍAS DE REGULACIÓN

La expresión de *PAX6* es amplia que comienza en la placa neural anterior temprana. En el día embrionario 8.0 en el ratón, se detecta la expresión del ARN *Pax6* a lo largo del campo de lente prospectivo en el ectodermo de la superficie de la cabeza y en el agujero óptico del ectodermo neural del que se forma la vesícula óptica [64,82]. En el día 10.5, su expresión en el ectodermo superficial se observa solo en la región del ojo, mientras que su expresión dentro de la vesícula óptica se restringe a un gradiente que se extiende distalmente, desde el borde hasta la parte posterior del vaso óptico [66]. *Pax6* desempeña múltiples funciones distintas tanto en el desarrollo de la lente como de la retina, involucrando diferentes interacciones con otros factores de transcripción. La delección específica de una copia de *Pax6* ha demostrado que los niveles correctos de expresión en el vaso óptico distal, son esenciales para el desarrollo normal del iris mientras que los niveles de dosificación en el ectodermo superficial, son críticos para el desarrollo del cristalino y la córnea [63,82]. En el ojo adulto, la expresión de *PAX6* se mantiene en regiones derivadas del ectodermo superficial, el cristalino y la córnea, y en el ganglio y las células amacrinas de la retina, lo que indica un posible papel en el mantenimiento del envejecimiento del ojo [65,82].

Además del ojo, *Pax6* se expresa en el prosencéfalo y, posteriormente, en el telencéfalo, diencéfalo y en el bulbo olfatorio [64,83]. Los pacientes con aniridia tienen bulbos olfatorios reducidos o ausentes y disfunción olfativa o anosmia [84]. El gen juega un papel importante en la proliferación y diferenciación de las células corticales, y en la génesis de las principales conexiones cortico-talámicas. *Pax6* también juega un papel en el desarrollo de las glándulas pituitaria y la pineal [64,83,84]. La IRM cuidadosa ha demostrado que la glándula pineal está ausente o hipoplásica en pacientes con aniridia. La expresión de *Pax6* también se observa en el labio rómbico y en tres de los núcleos pre-cerebelosos, así como en las células granulares cerebelosas [64]. En el tubo neural *Pax6* regula el desarrollo de las neuronas motoras. La mayoría de los tejidos distintos del ojo que expresan *PAX6*, no muestran anomalías asociadas con mutaciones heterocigóticas, lo que sugiere que la sensibilidad a la dosis es menos crítica en otros tejidos [82,84]. También, *Pax6* también desempeña un papel clave en el desarrollo de células endocrinas del

páncreas y se ha observado intolerancia a la glucosa en algunos pacientes con aniridia, aunque es difícil definir rigurosamente un papel de haploinsuficiencia de *PAX6* en esta vía [81].

La dosificación de *Pax6* es crítica; su sobreexpresión causa microftalmia en ratones transgénicos que portan copias múltiples del gen *PAX6* humano, pero parece no tener ningún efecto sobre el desarrollo cerebral, olfativo y pancreático. No se han informado de fenotipos de sobreexpresión similares en pacientes [64].

El corte y empalme alternativo de *PAX6* genera una isoforma importante, *PAX6* *β5a* que exhibe diferentes propiedades de unión al ADN debido a una inserción de 14 aminoácidos en la región amino terminal del dominio PRD que desenmascara las propiedades de unión de la subregión C-terminal [63]. Los niveles de *PAX6* en el ojo y el cerebro en desarrollo son hasta 10 veces mayores que los de *PAX6* (*β5a*) y el mantenimiento de esta relación durante el desarrollo parece crítico para el desarrollo normal del ojo. Se ha sugerido que una mutación recurrente (cuatro casos) en el exón *PAX6* (5a) da como resultado fenotipos humanos con hipoplasia foveal, microftalmia leve y anomalías corneales observadas en algunos pacientes [65,83,84]. No hay líneas celulares disponibles en estos casos para evaluar si esta mutación podría conducir a cambios en el control de empalme a través de una función potenciadora exónica alterada. Un ratón homocigotamente viable con eliminación del exón 5a, muestra solo hipoplasia del iris y cataratas; sugiriendo que *PAX6* (*β5a*) puede no jugar un papel significativo en la especificación del ojo o desarrollo temprano, pero es esencial para el mantenimiento de estructuras oculares en desarrollo posterior y adultez [63,82,84]. La proporción de *Pax6:Pax6(β5a)* es similar después del nacimiento, y las dos isoformas activan sinérgicamente algunos promotores genéticos sugiriendo una función cooperativa entre estas dos proteínas en el ojo adulto [63].

PAX6, al igual que los otros genes discutidos aquí, está muy altamente conservado en la evolución. Estos hallazgos llevaron a la sugerencia de que *Pax6* es un "regulador maestro" del desarrollo del ojo, aunque el término "selector maestro" [64] es más apropiado, ya que se necesita reclutar una cantidad

de otros genes para permitir que cumpla su papel en la regulación de la proliferación y diferenciación celular [66,82].

Es normal comprender que un regulador de la transcripción que requiere un patrón de expresión espaciotemporal tan complejo y un control estricto de la regulación de expresión, tenga que regularse mediante múltiples potenciadores. El análisis sistemático inicial confirmó que múltiples elementos, muchos de ellos río abajo del gen, pueden funcionar aisladamente como potenciadores específicos del tejido, dirigiendo la expresión en patrones superpuestos que juntos parecen explicar el espectro de expresión total de *Pax6*. Posteriormente ha quedado claro que estos elementos se pueden encontrar río arriba y río abajo y también en intrones. En *Pax6* con frecuencia funcionan como potenciadores específicos de tejidos [81,83].

En conclusión, *PAX6* se ha asociado a múltiples alteraciones oculares [69], ya que es un regulador del crecimiento y diferenciación de los diferentes tejidos oculares [64], por lo que cualquier mutación, puede condicionar una anomalía ocular específica [81]. Todo esto depende de la compleja estructura de la proteína, y sus diferentes dominios con diversas interacciones con otros genes, que puede ocasionar una caída de una vía de señalización o de interacción para el desarrollo de una estructura específica del globo ocular [64,66,82].

PAX6 Y NISTAGMUS CONGÉNITO

En el caso del nistagmus congénito, se han reportado algunos casos en la literatura en donde se observa mutación de este gen, pero todas cuentan con algún grado de alteración ocular añadida.

Un primer reporte dando la importancia en el fenotipo al nistagmus congénito fue dado en el 2004, donde se estudia a una familia con 5 integrantes con alteraciones oculares y mutaciones en *PAX6*, en donde 4 de ellos tenían como fenotipo un nistagmus congénito, hipoplasia foveal [87]. Posteriormente, se añaden algunos otros reportes de relevancia al mencionar al nistagmus congénito como principal fenotipo. Algunos ejemplos son; M. P. Hood y colaboradores en el 2014, reportaron una familia con nistagmus congénito con fotofobia y alteraciones en la retina (mutación p.X423Lfs) [88]. En el mismo año,

S. Thomas y sus colaboradores identificaron una nueva mutación p.(P76R) en una familia británica que contaba con nistagmus congénito, hipoplasia foveal y cataratas preseniles ^[89]. Además, X Cao y sus colaboradores reportaron que la mutación c.888 insA en el exón 10 en una familia china, presentaban aniridia y nistagmus en los portadores de esa mutación ^[90]. En todos los casos, fueron mutaciones heterocigotas.

Con esto, la importancia de *PAX6* en el desarrollo del nistagmus congénito dependerá de la zona de la mutación, y este puede llegar a estar asociado con otra alteración del globo ocular. Hasta el momento no se ha reportado ningún caso en la literatura médica donde una mutación en *PAX6* cause un nistagmus congénito sin desarrollar otras anormalidades oculares.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El nistagmus congénito es una alteración oftalmológica común en los pacientes pediátricos que puede ocasionar deterioro en la calidad de vida y funcionalidad en la vista. Actualmente se cuentan con diversos genes con diferente patrón de herencia que son agentes causales reportados en la literatura, pero, no explican por completo todos los casos de nistagmus congénito.

Esto ha llevado a realizar estudios moleculares genéticos más ampliados para poder determinar cuál gen es el que se encuentra afectado y así explicar el fenotipo de los pacientes.

Actualmente, para estos pacientes y estos casos con probable origen genético, se realizan estudios de secuenciación de nueva generación con paneles mutigen en búsqueda de los principales genes causales de anomalías oculares. Dentro de ellos, se encuentra el gen *PAX6*. En la literatura médica, se han descrito dos casos, donde este gen de importancia para el desarrollo del globo ocular, *PAX6*, se encuentra afectado y ocasionando un nistagmus congénito con otras alteraciones del globo ocular.

Con este trabajo, se quiere poner de manifiesto la importancia de este gen como un agente causal de anomalías oculares, dentro de las cuales está el nistagmus congénito idiopático.

Siempre es importante el diagnosticar de manera oportuna a los pacientes con SNI, e identificar el gen involucrado, puesto que con esto se puede determinar el patrón de herencia y así, dar un riesgo de recurrencia. Además, dependiendo del gen afectado se pueden encontrar otras alteraciones que se deben buscar en los pacientes afectados.

JUSTIFICACIÓN

Dada la incidencia del nistagmus congénito en la población infantil es importante contar con estudios moleculares para la confirmación del diagnóstico genético en los casos de nistagmus infantil congénito sin ninguna otra alteración ocular,

las cuales se deben buscar intencionadamente, para así proporcionar un adecuado asesoramiento genético a la familia.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Realizar secuenciación de nueva generación tipo exoma para identificar el origen de un nistagmus congénito autosómica dominante en una familia mexicana.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Buscar mutaciones en los genes de mayor importancia en la entidad.
- Buscar mutaciones en genes que no han sido descritos como causa del nistagmus congénito familiar.
- Proporcionar un asesoramiento genético adecuado.

DISEÑO DEL ESTUDIO

TIPO DE INVESTIGACIÓN:

Reporte de caso

UNIVERSO:

Se integró en el estudio a una familia con Nistagmus congénito en 4 generaciones con árbol genealógico compatible con herencia autosómico dominante, identificada en el departamento de Genética Médica del Hospital General de México.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

1. Criterios de inclusión: Miembros de la familia con diagnóstico de nistagmus congénito vistos en el servicio de Genética Médica del Hospital General de México.
2. Criterios de exclusión: Pacientes en los que no se pudo realizar valoración clínica.

METODOLOGÍA

Se tomó una muestra de sangre periférica del paciente, almacenada en tubo con EDTA. Se enviaron las muestras al laboratorio de Sistemas Genómicos donde se realizó extracción de DNA y realización de exoma con confirmación del resultado obtenido, por secuenciación tipo Sanger en el paciente, familiares afectados y familiares sanos. Todo lo anterior mediante la siguiente metodología:

1. Extracción y cuantificación del ADN a partir de las muestras remitidas.
2. Preparación de una librería de fragmentos del genoma.
3. Selección de las regiones objeto de estudio usando el método de captura SureSelectXT Human All Exon V5 (Agilent Technologies). Estas regiones incluyen exones y regiones intrónicas adyacentes de los genes objeto de estudio.
4. Amplificación clonal y secuenciación de las regiones seleccionadas en la plataforma Illumina HiSeq siguiendo la estrategia de paired-ends.
5. Estudio bioinformático de la secuencia de ADN obtenida por comparación con la secuencia nucleotídica de referencia (GRCh38). Este análisis considera variantes aquellas alteraciones con un número de lecturas $\geq 10x$ y un cociente variante/lecturas $> 0,2$.
6. Teniendo en cuenta la información disponible del paciente el algoritmo diagnóstico utilizado en este estudio consistió en:
 - Selección de genes descritos en las bases de datos OMIM y HGMD como genes asociados a enfermedad (7.184 genes) [2, 3].
 - Análisis de las variantes descritas en HGMD, variantes con efecto deletéreo (frameshift, stop codon, nonsense, essential splicing, etc.).
 - Adicionalmente se analizaron todas las variantes presentes en los genes *FRMD7* y *GPR143*, asociados a nistagmus, sin encontrarse ninguna variante de interés clínico.

Todas las variantes han sido analizadas de acuerdo a los diferentes patrones de herencia genética y asumiendo a partir de la información facilitada sobre el

paciente y la historia familiar, que los padres no comparten el mismo cuadro clínico que el paciente.

7. Confirmación por secuenciación Sanger de las variantes con posible relevancia clínica compatibles con la patología del paciente. Otras variantes no serán confirmadas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico no es necesario para este tipo de estudio.

ASPECTOS ÉTICOS

Todos los procedimientos realizados en el estudio están sujetos a lo estipulado en el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en su Título segundo, capítulo 1, artículo 14 fracciones I-VIII. (Anexo 1) así como la carta de consentimiento informado para el presente estudio. (Anexo 2)

REPORTE DE CASO

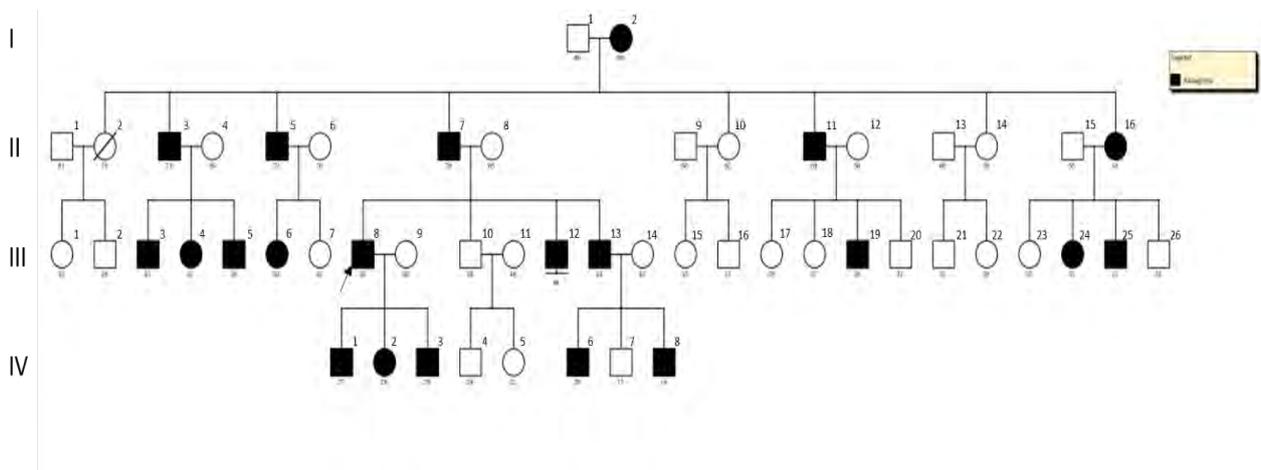
Paciente del sexo masculino, valorado por primera vez el 07 de agosto del 2014, con 48 años de edad, originario y residente del estado de Veracruz, casado, de ocupación campesino, escolaridad primaria.

Antecedentes heredo familiares: Padre vivo de 67 años, originario y residente del Estado de Veracruz, con diabetes mellitus 2 y nistagmus. Madre viva de 68 años, originaria y residente del Estado de Oaxaca con hipertensión arterial. Sobrino por rama materna con mielomeningocele.

Antecedentes personales patológicos: Paciente sufrió traumatismo con arma punzocortante a los 25 años. Apendicectomía a los 45 años y plastía de ligamentos de ojo izquierdo a los 3 años.

Padecimiento actual: Inicia su padecimiento desde el nacimiento con movimiento horizontal involuntario de ambos ojos, con antecedente de varios familiares afectados.

A continuación, se presenta el árbol genealógico del paciente:



Paciente refiere acudir con médico general en su localidad, donde le refieren el diagnóstico de nistagmus congénito bilateral. Es referido a la edad de 2 años al Servicio de Oftalmología del Hospital General de su zona, donde a los 3 años recibe una plastía de ligamentos del globo ocular, para mejorar el movimiento del ojo izquierdo. Refiere que posteriormente por falta de recursos y al ser un

padecimiento común en su familia que no afectaba su agudeza visual, deja de acudir a valoración oftalmológica.

Acude a nuestro Hospital en el 2014 al Servicio de Oftalmología para valoración, donde encuentran alteración del movimiento sin encontrar otras alteraciones en globo ocular. Se refiere al departamento de Genética Médica, siendo valorado por primera vez el 07 de agosto de 2014, siendo hasta el 8 de enero del 2015, la toma de muestra de sangre periférica para estudio molecular tipo exoma.

El día 02 de agosto del 2017 acude a nuestro Servicio para toma de muestra de sangre periférica a diferentes familiares.

RESULTADOS

Se realizó secuenciación tipo exoma al paciente en tejido sanguíneo. En la muestra asociada al paciente III-8, se identificó la presencia de la siguiente variante del gen *PAX6*, el cual se ha relacionado con diversos fenotipos asociados que podrían ser compatibles, a priori, con el cuadro clínico descrito en el paciente:

Gen	DNA [‡]	Proteína [‡]	Efecto	Cigosidad [‡]
<i>PAX6</i>	Chr11(GRCh38):g.31800832G>A NM_000280.4:c.382C>T	p.Arg128Cys	Incierto	Hete

[‡] Se ha empleado la nomenclatura recomendada por Human Genome Variation Society (HGVS v2.0) [1].
[‡] La presencia de esta variante ha sido confirmada mediante secuenciación Sanger. Hete: Heterocigoto.

Figura 7. Reporte del estudio del probando.

La variante de significado incierto, transición c.382C>T (p.Arg128Cys) en heterocigosis en el gen *PAX6*. Mutaciones en este gen se asocian con aniridia, cataratas con distrofia corneal de aparición tardía, hipoplasia foveal 1, queratitis e hipoplasia de nervio óptico, todas ellas con patrón de herencia autosómico dominante. Adicionalmente, mutaciones en este gen se han asociado con disgenesia del segmento anterior 5 de subtipos múltiples [2]. Esta variante ha sido reportada patogénica dentro del cuadro hipoplasia foveal 1, pero no como un nistagmos congénito aislado.

El resultado genómico, se corroboró con las bases de datos ya establecidos, dentro de la cual se encuentra la base de datos en línea y de acceso libre NCBI (National Center for Biotechnology Information) [91], donde se encuentra el siguiente resultado:

NM_000280.4(PAX6):c.382C>T (p.Arg128Cys)

Interpretation: Pathogenic

Review status: ☆☆☆☆ no assertion criteria provided

Submissions: 1 (Most recent: Dec 30, 2010)

Last evaluated: Jun 1, 1996

Accession: VCV000003470.1

Description: single nucleotide variant

Variant details

NM_000280.4(PAX6):c.382C>T (p.Arg128Cys)

Allele ID: 18509

Variant type: single nucleotide variant

Variant length: 1bp

Cytogenetic location: 11p13

Genomic location: 11: 31800832 (GRCh38) [GRCh38 UCSC](#)
11: 31822380 (GRCh37) [GRCh37 UCSC](#)

HGVS:

Nucleotide	Protein	Molecular consequence
NC_000011.10:g.31800832G>A		
NC_000011.9:g.31822380G>A		
NM_000280.4:c.382C>T	NP_000271.1:p.Arg128Cys	missense

... more HGVS

Protein change: R125C

Functional consequence: -

Global minor allele frequency (GMAF): -

Allele frequency: -

Links: UniProtKB: P26367#VAR_003814

Submitted interpretations and evidence

Interpretation (Last evaluated)	Review status (Assertion criteria)	Condition (Inheritance)	Submitter	Supporting information (See all)
Pathogenic (Jun 01, 1996)	no assertion criteria provided Method: literature only	FOVEAL HYPOPLASIA 1	OMIM Accession: SCV000023798.5 Submitted: (Dec 30, 2010)	Evidence details Publications PubMed (1)

Citations for this variant

Title	Author	Journal	Year	Link
PAX6 missense mutation in isolated foveal hypoplasia.	Azuma N <i>et al.</i>	Nature genetics	1996	PMID: 8640214

Record last updated Jan 19, 2018

Figura 8. Reporte de patogenicidad.

Este reporte nos indica un reporte en la literatura con la misma mutación en el año de 1996, donde se reporta un paciente con el síndrome de hipoplasia foveal tipo 1 por *PAX6*, que cursa con hipoplasia foveal como principal característica, así como agudeza visual disminuida, catarata presenil, coloboma del nervio óptico y nistagmus congénito [92]. Esto indica que una mutación similar causa solo una de las características descritas en la literatura, sin observarse en ningún miembro de la familia estudiada otro dato que no sea el nistagmus congénito.

Al tener solo un caso reportado con esta mutación, se debe tratar de verificar la patogenicidad de la mutación. Para esto, existen softwares predictivos que, analizan la mutación y el sitio donde se encuentra para así dar una probabilidad de patogenicidad. Para este caso, se utilizó el software PolyPhen-2 V2.2.2r398 (prediction of functional effects of human nsSNPs) [93], donde se reporta lo siguiente:

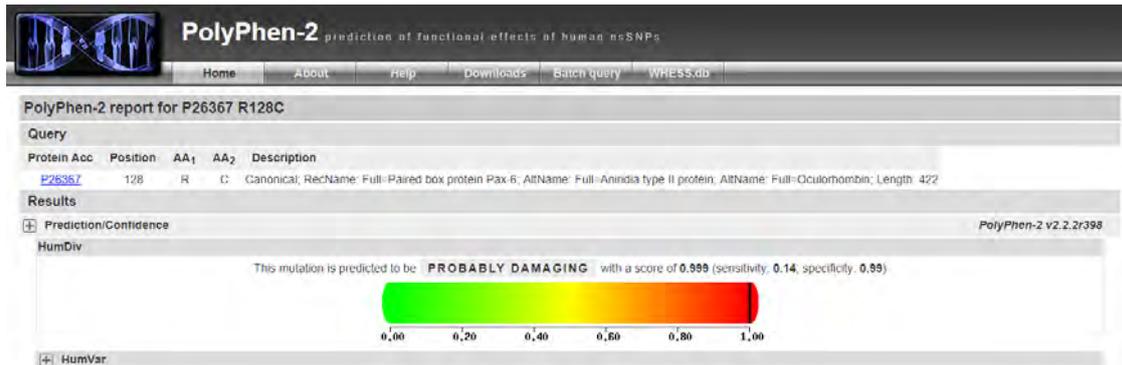


Figura 9. Probabilidad de patogenicidad.

En el mismo software, es posible modelar la proteína (figura 10), donde nos muestra la proteína con la mutación. La región amarilla nos muestra el plegamiento que realizará la proteína después de la mutación, haciendo una misma comparación entre lo normal (región gris) y la región mutada (región amarilla). Como se ha mencionado anteriormente, la proteína tiene múltiples dominios de unión para interactuar con otras proteínas y regular las vías de desarrollo ocular.



Figura 10. Modelaje de proteína con la mutación

Ha habido reportes en la literatura, que mutaciones en esa zona de la hélice del subdominio N-terminal, alteran la unión al DNA y su adecuado funcionamiento para el reconocimiento de unión [63,64,66,81,82,83,84].

Al tener este reporte y este análisis predictivo, es necesario verificar la mutación reportada en un individuo sano y uno afectado. A continuación, se muestran los resultados de este estudio en la hija del probando (IV-2) con nistagmus y de la cónyuge sin afección.

Gen	C. nucleotídico ¹	Proteína ²	Caso índice (GM029687)	Cónyuge (GM030792)	Hija (GM030793)
PAX6	Chr11(GRCh38):g.31800832G>A NM_000280.4: c.382C>T	p.Arg128Cys	Hete	Ausente	Hete

¹ Se ha empleado la nomenclatura recomendada por la Human Genome Variation Society (HGVS) [1].

Figura 11. Reporte del estudio de la hija del probando y cónyuge.

Posteriormente, se deben confirmar las mutaciones por secuenciación tipo sanger. A continuación, se muestran los electroferogramas de dos afectados:

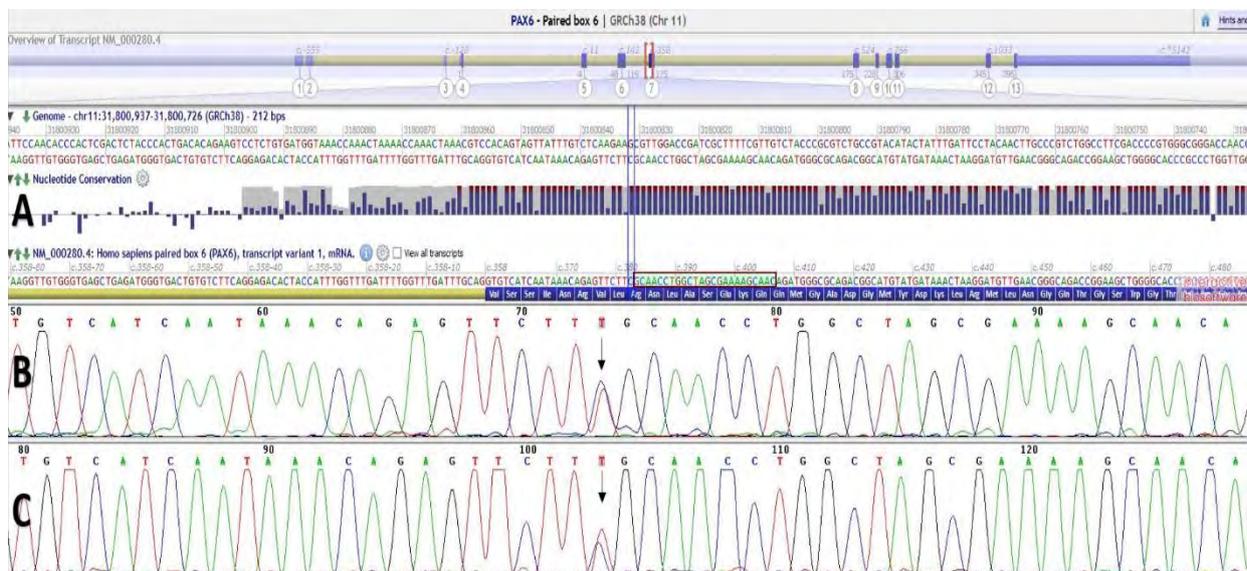


Figura 12. (A) Base de datos de la secuencia del exon 7 de PAX6 y su secuencia complementaria. (B) Electroferograma del probando con la mutación descrita [III-8]. (C) Electroferograma de la hija del probando con la misma mutación [IV-2].

DISCUSIÓN

El nistagmus infantil o congénito, es aquel que aparece antes de los 6 meses de vida. Cuando no se conoce una causa específica de origen sensorial o motor, se puede catalogar como idiopático [2,4,18,20].

Dentro del nistagmus, el realizar un diagnóstico es difícil, ya que hay un gran número de enfermedades que dentro de sus características clínicas incluyen un nistagmus infantil [17]. Estas patologías son consideradas como entidades sindrómicas con afectación a diversos órganos [24].

En el nistagmus congénito idiopático, no se encuentra una entidad relacionada que explique estos movimientos oculares involuntarios [19,20,21]. A su vez, parte de la literatura médica incluye algunas malformaciones del globo ocular dentro de este concepto [24,26].

En nuestro campo de interés, esta entidad tiene una heterogeneidad genética con diferente patrón herencia, habiendo incluso, entidades a las cuales no se llega a un diagnóstico genético [25,31].

Gracias al uso de nuevas herramientas diagnósticas moleculares, se puede llevar a cabo un diagnóstico genético sobre un padecimiento en particular. Un ejemplo de este tipo de estudio es la secuenciación de nueva generación tipo exoma, la cual nos permite el secuenciar los exones de todos los genes que comúnmente se involucran en la patología, es decir, secuenciar a un grupo de genes que ya han sido identificados dentro del campo de autismo, cardiopatías o del nistagmus. Además, se pueden modificar para añadir a genes que se encuentren en relación con el desarrollo del globo ocular; pudiendo así, identificar mutaciones patogénicas antes no descritas [94,95].

Este tipo de estudio cuenta con problemáticas a la hora de realizar un diagnóstico y dificultades de interpretación. Ya que este tipo de estudio nos puede dar información que no tiene relación con el padecimiento del paciente y esto, nos puede llevar a una confusión, que terminan perjudicando el diagnóstico [95].

Cuando el exoma nos muestra una mutación en uno de los genes del nistagmus, se tiene que analizar y buscar un reporte sobre esa mutación en el gen de interés, para así identificar reportes de literatura que la involucren en la patogénesis del nistagmus. Cuando ya ha sido reportada y señalada como patogénica, el diagnóstico es claro, el problema resulta cuando una mutación no ha sido reportada en la literatura (nóvel). Aquí es donde se tiene que demostrar que dicha mutación sea patogénica y afecte el funcionamiento del gen y de la proteína, lo cual es difícil de realizar^[96].

Para esto, existen softwares de predicción que nos pueden ayudar si el funcionamiento estaría afectado. Primeramente, se debe buscar una afectación a nivel génico, analizando con estos programas si la mutación interfirió en la producción del gen, en el silenciamiento del mismo o en su traducción. Posteriormente, se debe analizar la proteína resultante, para ver si dicha mutación causó una alteración en el plegamiento, estructura o interacción. Cuando ambos softwares nos dicen que existe un alto riesgo de ser patogénica, se puede concluir entonces, que dicha mutación es patogénica^[91,93,94].

Actualmente, se han descrito más de 300 mutaciones en *PAX6* relacionadas con alteraciones oculares al buscarse en la plataforma LOVD (LOVD, Leiden Open Variable Database), como son la aniridia, hipoplasia foveal, anomalía de Peters, catarata, nistagmus congénito, ectropión uveal y disgenesia del nervio óptico, casi todas en combinaciones^[94].

En el caso específico de nuestro paciente, la mutación encontrada y que puede relacionarse con la aparición del nistagmus congénito fue localizado en este gen (*PAX6*). Como anteriormente se comentó, se han reportado mutaciones en el gen *PAX6* que pueden ocasionar nistagmus congénito. Estas mutaciones llevan a enfermedades sindrómicas que involucran alteraciones en diferentes estructuras del globo ocular. En el 2013, X. Cao y sus colegas encontraron una mutación en *PAX6* en una familia china con aniridia y nistagmus congénito. En 2014 Hood y colaboradores publicaron una familia con nistagmus congénito, fotofobia y alteraciones en la ERG^[90]. Ese mismo año, Thomas y colaboradores demostraron una mutación en el *PAX6* que incluyeron un nistagmus congénito

con hipoplasia foveal y cataratas preseniles, con un patrón autosómico dominante^[89].

La mutación de nuestro paciente en el ADN codificante fue c.382C>T, una transición en la posición 382 donde existía una citocina que fue remplazada por una timina. A nivel proteico, la mutación fue p.Arg128Cys o R128C, una sustitución de una arginina por una cisteína en el aminoácido número 128. Como se mencionó anteriormente, esta mutación fue reportada el 01 de junio de 1996, donde el paciente presentaba una hipoplasia foveal aislada, sin ninguna otra alteración ocular^[92]. Concluyendo de este modo, que esta mutación no se había relacionado con un nistagmus congénito idiopático, por lo que es de relevancia médica y genética. Ahora bien, esta mutación se asoció dentro del síndrome Hipoplasia foveal 1 con número de registro de OMIM 136520, la cual fue registrada como una entidad clínica monogénica por *PAX6* en diciembre del 2010. Aunque este padecimiento fuera incorporado hasta ese momento, en el 2004 se encontró la asociación de hipoplasia foveal con un nistagmus congénito en una familia con mutación en *PAX6*^[87], así como en el 2013^[89,90], siendo los primeros reportes de este padecimiento con nistagmus congénito.

Esta mutación deja muchos paradigmas y conclusiones a medias que se deben investigar en un futuro. En este caso, los afectados no tienen alteraciones sensoriales que puedan condicionar el nistagmus como tal, por lo que una teoría de afección de vías motoras, puede explicar dicha alteración^[13,20]. Asimismo que, la mutación de nuestra familia no había sido descrita para un nistagmus congénito idiopático, pero si dentro de la entidad clínica hipoplasia foveal 1 secundaria a *PAX6* (gen afectado en nuestro paciente). Esto nos orienta a dos conclusiones finales. La primera, que esta mutación, aparte de darnos un fenotipo muy específico como lo es la hipoplasia foveal 1, nos da una entidad sin relación a esta última, un nistagmus congénito idiopático por *PAX6*. La segunda conclusión, es que el nistagmus congénito idiopático puede ser parte del espectro de la hipoplasia foveal 1, demostrando que la relación fenotipo-genotipo es más compleja de lo que se piensa, ya que la misma mutación produce diferentes fenotipos clínicos que no incluyen otras alteraciones oculares, que irónicamente el síndrome descrito lleva por nombre hipoplasia foveal sin que el paciente no cuente con esta. Además, es importante recalcar la importancia de

una buena exploración oftalmológica, pues al buscar intencionadamente y con las herramientas humanas y materiales, nos puede descartar o ayudar a ver cambios sutiles en fovea (u otras estructuras) que puedan llevar a confusiones diagnósticas.

Por último, se debe dar una importancia a la búsqueda intencionada de mutaciones en *PAX6* en cualquier alteración ocular. En el ejemplo de nuestro caso, consideramos que se aporta al enriquecimiento del fenotipo de las mutaciones heterocigotas en dicho gen, pues como se ha descrito anteriormente, es uno de los reguladores principales del desarrollo ocular, y como tal, nos puede dar cualquier defecto en este órgano.

La heterogeneidad de fenotipos clínicos, alteraciones de las vías de desarrollo ocular y su interacción con otros genes y proteínas, no están bien determinados aún. Esto simplemente nos abre más caminos de investigación para intentar determinar las vías alteradas que conducen las alteraciones y confirmar o desechar las teorías ya establecidas. Es decir, el encontrar mutaciones en *PAX6* nos lleva a identificar poco a poco, el porqué de las patologías relacionadas a este gen.

ANEXOS

ANEXO 2 Ley General de Salud

LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD

TÍTULO SEGUNDO

De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos

CAPITULO I

ARTÍCULO 14.- La Investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases:

III.- Se deberá realizar sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo; (la única forma de conocer la mutación que ocasiona el nistagmus congénito idiopático en la familia mexicana estudiada en el Hospital General de México es haciendo un estudio molecular en dichos pacientes).

IV.- Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficiados esperados sobre los riesgos predecibles; los beneficios para los pacientes es recibir un asesoramiento genético adecuado cuando se tiene el diagnóstico de certeza de la enfermedad, y los riesgos son mínimos al obtener una muestra de sangre periférica.

V.- Todo paciente incluido en el estudio cuenta con un consentimiento informado, firmado por el paciente, y dos testigos, así como del responsable de la investigación.

VI.- El estudio se realiza por personal médico especializado y personal paraclínico con posgrado. Referido en el artículo 114 de este Reglamento.

VII. Se someterá a su autorización de la comisión de ética en investigación del Hospital General de México de conformidad con los artículos 31, 62, 69, 71, 73, y 88 de este Reglamento.

Anexo 2: Carta de consentimiento informado



HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACION “IDENTIFICACIÓN DEL GEN PAX6 COMO AGENTE CAUSAL DE NISTAGMUS CONGÉNITO AUTOSÓMICO DOMINANTE”

Le estamos invitando a participar en el estudio llamado: identificación del gen *PAX6* como agente causal de nistagmus congénito autosómico dominante, en el que se buscan alteraciones en la información genética que pueden estar presentes en el nistagmus congénito idiopático de los pacientes (familia).

OBJETIVO

El nistagmus congénito idiopático es el movimiento ocular involuntario, donde se han descartado causas sistémicas, motoras o sensoriales que lo ocasionen, y que debe tener inicio en la infancia. El propósito de este estudio es buscar algunas alteraciones como pérdidas o ganancias en la información genética, que pueden estar presentes en esta enfermedad.

PROCEDIMIENTOS:

El estudio se llevará a cabo mediante la extracción de 5 mililitros de sangre periférica (una cucharadita), a través de la punción en una vena, posteriormente se extrae el DNA (información genética individual) de dicha muestra y se procede a la realización del estudio genético. Una vez terminado el estudio las muestras restantes se desecharán conforme a los lineamientos que marca la institución.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS:

Los riesgos que implica la punción venosa, son dolor, así como la posible presencia de un moretón en la zona donde se extrajo la sangre.

POSIBLES BENEFICIOS

Se podrá ofrecer al paciente y a los familiares cercanos (hermanos e hijos del paciente) el diagnóstico genético, posibles comorbilidades de la mutación y el respectivo asesoramiento genético.

INFORMACION DE RESULTADOS

Los resultados obtenidos positivos o negativos para las pérdidas o ganancias del material genético, se entregarán por escrito, en un lapso no mayor a 6 meses.

PARTICIPACION Y RETIRO

La participación en el estudio es libre y voluntaria en caso de que surja cualquier duda, en relación al procedimiento del estudio, le será explicada por el personal médico participante en dicho proyecto. En caso de abandonar o no aceptar el estudio, no repercutirá en la atención médica que se le brinda en esta institución. En el caso de que decida abandonar el estudio, las muestras de sangre serán desechadas

conforme a los lineamientos que marca la institución, siempre y cuando no hayan sido procesadas, en cuyo caso los resultados no serán considerados en el estudio.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD

Los datos personales y toda la información relacionada con el estudio, será resguardada por el investigador y solo tienen acceso a ella, el personal médico que interviene en la atención del participante.

DECLARACION DE CONSENTIMIENTO

Yo _____ acepto en forma voluntaria y previa información detallada, de las características del estudio, para que me sean practicados los estudios de ADN (material genético individual) para tratar de identificar alteraciones genéticas que pudieran estar relacionadas con mi enfermedad o de mi familiar.

Los resultados de este estudio serán manejados con estricta confidencialidad.

Sí autorizo a que se tome la muestra de sangre periférica para este estudio.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Comité de ética en investigación Hospital General de México
Calle: Dr. Balmis No.148, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc
Ciudad de México. C.P. 06726, Tel: 2789 2000 ext. 1164. (55) 50 04 53 43

Dr. Sergio Alberto Cuevas Covarrubias
Investigador responsable tel. 27892000 ext. 1278
Correo electrónico: sergiocuevasunam@gmail.com

Nombre Participante _____ Firma _____

Fecha _____

Nombre testigo _____ Firma _____

Fecha _____

Parentesco _____

Nombre testigo _____ Firma _____

Fecha _____

Parentesco _____

Nombre responsable _____ Firma _____

Fecha _____

BIBLIOGRAFÍA

1. Ghasia FF. Nystagmus in Pediatric Age Group: Clinical Features and Management. En: Traboulsi E., Utz V. Practical Management of Pediatric Ocular Disorders and Strabismus. New York. Springer. 2016. pp. 747-754.
2. Hussain N. Diagnosis, assessment and management of nystagmus in childhood. Paediatrics and Child Health. 2016. 26(1): 31-36.
3. Melson A, Siatkowski RM. What Causes Nystagmus?. American Orthoptic Journal. 2017. 67:2-7.
4. Espinosa JMS. Nistagmo: fisiopatología y características clínicas. Salud Areandina. 2013. 1 (2): 58-69
5. Nash DL, Diehl NN, Mohny BG. Incidence and Types of Pediatric Nystagmus. American journal of ophthalmology. 2017. 182:31-34.
6. Penix K, Swanson MW, DeCarlo DK. Nystagmus in pediatric patients: interventions and patient-focused perspectives. Clinical ophthalmology. 2015. 21(9):1527-1536.
7. Sánchez-Verdiguel I; Bosch V, Ordaz-Favila JC. Problemas de visión más frecuentes en pediatría. Acta Pediátrica de México. 2011. 32(4): 251-254.
8. Papageorgiou E, McLean RJ, Gottlob I. Nystagmus in childhood. Pediatrics and Neonatology. 2014. 55(5): 341-351
9. Hernández Martínez P, Rodríguez del Valle J.M.^a. Nistagmus en la infancia. Guía de manejo. Acta Estrabiológica. 2017. 46(2): 113-124
10. Casteels I, Harris CM, Shawkat F, Taylor D. Nystagmus in infancy. British Journal of Ophthalmology. 1992. 76(7): 434–437.
11. Wan MJ, VanderVeen DK. Eye disorders in newborn infants (excluding retinopathy of prematurity). Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition. 2015. 100(3):264-269.
12. Brodsky MC, Dell’Osso LF. A Unifying Neurologic Mechanism for Infantile Nystagmus. JAMA Ophthalmol. 2014;132(6):761–768. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.5833
13. Gottlob, Irene & Proudlock, Frank. Aetiology of infantile nystagmus. Current opinion in neurology. 2013;27. DOI:10.1097/WCO.000000000000058.
14. Brodsky M, Fray K. The prevalence of strabismus in congenital nystagmus: The influence of anterior visual pathway disease. Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 1997;1(1):16-19.
15. Lazcano G, Fuentes C, Villanueva C. Etiología del nistagmo congénito o infantil. Ruta diagnóstica. Revista Mexicana de Oftalmología. 2010;84(1):49-54

16. Abadi RV, Bjerre A. Motor and sensory characteristics of infantile nystagmus. *British Journal of Ophthalmology* 2002;86:1152-1160.
17. Theodorou M, Clement R, Taylor D, Moore A. The development of infantile nystagmus. *British Journal of Ophthalmology*. 2014;99(5):691-695.
18. B. Forssman. A Study of Congenital Nystagmus, *Acta Oto-Laryngologica* 2009;57:3-6, 427-449. DOI: 10.3109/00016486409137104
19. Ehrt O. Infantile and acquired nystagmus in childhood. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2012;16(6):567-572.
20. Richards M, Wong A. Infantile nystagmus syndrome: clinical characteristics, current theories of pathogenesis, diagnosis, and management. *Canadian Journal of Ophthalmology / Journal Canadien d'Ophthalmologie*. 2015;50(6):400-408.
21. Bertsch M, Floyd M, Kehoe T, Pfeifer W, Drack A. The clinical evaluation of infantile nystagmus: What to do first and why. 2018;38:1, 22-33, DOI: 10.1080/13816810.2016.1266667
22. M. Theodorou, R. Clement. Classification of infantile nystagmus waveforms. *Vision Research* 2016;123:20-25. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2015.10.017>.
23. Dell'Osso L, Schmidt D, Daroff R. Latent, Manifest Latent, and Congenital Nystagmus. *Archives of Ophthalmology*. 1979;97(10):1877-1885.
24. Gresty M, Page N, Barratt H. The differential diagnosis of congenital nystagmus. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1984;47(9):936-942.
25. Han J, Lee T, Lee J, Han S. Retinal microstructures are altered in patients with idiopathic infantile nystagmus. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2017;255(8):1661-1668.
26. Holmström G, Bondeson M, Eriksson U, Åkerblom H, Larsson E. 'Congenital' nystagmus may hide various ophthalmic diagnoses. *Acta Ophthalmologica*. 2013;92(5):412-416.
27. Hertle RW, Maldonado VK, Maybodi M, Yang D. Clinical and ocular motor analysis of the infantile nystagmus syndrome in the first 6 months of life. *The British Journal of Ophthalmology*. 2002;86(6):670-675.
28. Jayalakshmi P, McNair Scott T, Tucker S, Schaffer D. Infantile nystagmus: A prospective study of spasmus nutans, congenital nystagmus, and unclassified nystagmus of infancy. *The Journal of Pediatrics*. 1970;77(2):177-187.
29. Kelly J, Phillips J, Weiss A. The relationship of nystagmus waveform on the VEP response in infantile nystagmus syndrome: a small case series. *Documenta Ophthalmologica*. 2017;134(1):37-44.

30. Yonehara K, Fiscella M, Drinnenberg A, Esposti F, Trenholm S, et al. Congenital Nystagmus Gene FRMD7 Is Necessary for Establishing a Neuronal Circuit Asymmetry for Direction Selectivity. *Neuron*. 2016;89(1):177-193
31. Self J, Lotery A. A Review of the Molecular Genetics of Congenital Idiopathic Nystagmus (CIN). *Ophthalmic Genetics*. 2007;28(4):187-191.
32. Kohmoto T, Okamoto N, Satomura S, Naruto T, Komori T, Hashimoto T et al. A FRMD7 variant in a Japanese family causes congenital nystagmus. *Human Genome Variation*. 2015;2(1).
33. Self J, Lotery A. The Molecular Genetics of Congenital Idiopathic Nystagmus. *Seminars in Ophthalmology*. 2006;21(2):87-90.
34. Xiao, X., Li, S., Guo, X., Zhang, Q. A novel locus for autosomal dominant congenital motor nystagmus mapped to 1q31-q32.2 between D1S2816 and D1S2692. *Hum. Genet*. 131: 697-702, 2012.
35. Li, L., Xiao, X., Yi, C., Jiao, X., Guo, X., et al. Confirmation and refinement of an autosomal dominant congenital motor nystagmus locus in chromosome 1q31.3-q32.1. *J. Hum. Genet*. 57: 756-759, 2012.
36. Allen, M. Three pedigrees of eye defects: primary hereditary nystagmus: case study with genealogy. *J. Hered*. 33: 454-456, 1942.
37. Kerrison, J. B., Koenekoop, R. K., Arnould, V. J., Zee, D., Maumenee, I. H. Clinical features of autosomal dominant congenital nystagmus linked to chromosome 6p12. *Am. J. Ophthal*. 125: 64-70, 1998
38. Kerrison, J. B., Arnould, V. J., Barmada, M. M., Koenekoop, R. K., Schmeckpeper, B. J., Maumenee, I. H. A gene for autosomal dominant congenital nystagmus localizes to 6p12. *Genomics* 33: 523-526, 1996.
39. Patton, M. A., Jeffery, S., Lee, N., Hogg, C. Congenital nystagmus cosegregating with a balanced 7;15 translocation. *J. Med. Genet*. 30: 526-528, 1993.
40. Klein C., Vieregge P., Heide W., Kemper B, et al. Exclusion of chromosome regions 6p12 and 15q11, but not chromosome region 7p11, in a German family with autosomal dominant congenital nystagmus. *Genomics* 54: 176-177, 1998.
41. Harris, C. M., Walker, J., Shawkat, F., Wilson, J., Russell-Eggitt, I. Eye movements in a familial vestibulocerebellar disorder. *Neuropediatrics* 24: 117-122, 1993.
42. Ragge, N. K., Hartley, C., Dearlove, A. M., Walker, J., Russell-Eggitt, I., Harris, C. M. Familial vestibulocerebellar disorder maps to chromosome 13q31-q33: a new nystagmus locus. *J. Med. Genet*. 40: 37-41, 2003.
43. Jia X, Zhu X, Li Q, Jia X, Li S, Guo X. Novel mutations of FRMD7 in Chinese patients with congenital motor nystagmus. *Molecular Medicine Reports*. 2017;16(2):1753-1758.

44. Gupta S, Pathak E, Chaudhry V, Chaudhry P, Mishra R, Chandra A et al. A novel mutation in FRMD7 causes X-linked idiopathic congenital nystagmus in a North Indian family. *Neuroscience Letters*. 2015;597(2):170-175
45. Verma R, Ramkumar H, Zhang K, Granet D, Hertle R. X-Linked Idiopathic Infantile Nystagmus (XLIIN): Case Report and Review of Literature. *Current Ophthalmology Reports*. 2017;5(2):128-135.
46. Zhang X, Ge X, Yu Y, Zhang Y, Wu Y, Luan Y et al. Identification of Three Novel Mutations in the FRMD7 Gene for X-linked Idiopathic Congenital Nystagmus. *Scientific Reports*. 2014;4(1).
47. Kim US, Cho E, Kim H. A novel nonsense mutation of GPR143 gene in a Korean kindred with X-linked congenital nystagmus. *International Journal of Ophthalmology*. 2016;9(9):1367-1370
48. Bu J, Liu J, Jia Y, Wang L. A previously unidentified deletion in G protein-coupled receptor 143 causing X-linked congenital nystagmus in a Chinese family. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2016;64(11):813.
49. Han R, Wang X, Wang D, Wang L, Yuan Z, Ying M et al. GPR143 Gene Mutations in Five Chinese Families with X-linked Congenital Nystagmus. *Scientific Reports*. 2015;5(1).
50. Schiaffino, M. V., Bassi, M. T., Galli, et al. Analysis of the OA1 gene reveals mutations in only one-third of patients with X-linked ocular albinism. *Hum. Molec. Genet.* 4: 2319-2325, 1995.
51. Bassi, M. T., Schiaffino, M. V., Renieri, A., De Nigris, F., et al. Cloning of the gene for ocular albinism type 1 from the distal short arm of the X chromosome. *Nature Genet.* 10: 13-19, 1995.
52. Schiaffino, M. V., d'Addio, M., Alloni, A., Baschiroto, C., et al. A. Ocular albinism: evidence for a defect in an intracellular signal transduction system. *Nature Genet.* 23: 108-112, 1999.
53. Giordano, F., Bonetti, C., Surace, E. M., Marigo, V., Raposo, G. The ocular albinism type 1 (OA1) G-protein-coupled receptor functions with MART-1 at early stages of melanogenesis to control melanosome identity and composition. *Hum. Molec. Genet.* 18: 4530-4545, 2009.
54. Liu, J. Y., Ren, X., Yang, X., Guo, T., et al. Identification of a novel GPR143 mutation in a large Chinese family with congenital nystagmus as the most prominent and consistent manifestation. *J. Hum. Genet.* 52: 565-570, 2007.
55. Zhou, P., Wang, Z., Zhang, J., Hu, L., Kong, X. Identification of a novel GPR143 deletion in a Chinese family with X-linked congenital nystagmus. *Molec. Vis.* 14: 1015-1019, 2008.
56. Xiao, X., Zhang, Q. Iris hyperpigmentation in a Chinese family with ocular albinism and the GPR143 mutation. *Am. J. Med. Genet.* 149A: 1786-1788, 2009.

57. Tarpey, P., Thomas, S., Sarvananthan, N., Mallya, U., Lisgo, S., et al. Mutations in FRMD7, a newly identified member of the FERM family, cause X-linked idiopathic congenital nystagmus. *Nature Genet.* 38: 1242-1244, 2006.
58. Betts-Henderson, J., Bartesaghi, S., Crosier, M., et al. The nystagmus-associated FRMD7 gene regulates neuronal outgrowth and development. *Hum. Molec. Genet.* 19: 342-351, 2010.
59. Thomas, M. G., Crosier, M., Lindsay, S., Kumar, A., Thomas, S., et al. The clinical and molecular genetic features of idiopathic infantile periodic alternating nystagmus. *Brain* 134: 892-902, 2011.
60. Cabot, A., Rozet, J.-M., Gerber, S., Perrault, I., et al. A gene for X-linked idiopathic congenital nystagmus (NYS1) maps to chromosome Xp11.4-p11.3. *Am. J. Hum. Genet.* 64: 1141-1146, 1999.
61. Waardenburg, P. J. *De Genetica Medica.* (6th ed.) Rome: L. Gedda (pub.) 1962. P. 100.
62. Waardenburg, P. J. *Genetics and Ophthalmology.* Vol. 2. Assen, The Netherlands: Royal Van Gorcum (pub.) 1963. P. 1043.
63. Shaham O, Menuchin Y, Farhy C, Ashery-Padan R. Pax6: a multi-level regulator of ocular development. *Progress in retinal and eye research.* 2012. 31(5):351-376.
64. Cvekl A, Callaerts P. PAX6: 25th anniversary and more to learn. *Experimental Eye Research.* 2016. 156:10-21.
65. Xie Q, Ung D, Khafizov K, Fiser A, Cvekl A. Gene regulation by PAX6: structural-functional correlations of missense mutants and transcriptional control of Trpm3/miR-204. *Molecular vision.* 2014. 20:270-82.
66. Udhaya Kumar S, Priyanka N, Sneha P, George Priya Doss C. Functional and structural characterization of missense mutations in PAX6 gene. *Frontiers in Biology.* 2015;10(4):377-385.
67. Rush CC. Congenital Aniridia. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1926;24: 332-341.
68. Nelson L, Spaeth G, Nowinski T, Margo C, Jackson L. Aniridia. A review. *Survey of Ophthalmology.* 1984;28(6):621-642.
69. Miller R, Fraumeni J, Manning M. Association of Wilms's Tumor with Aniridia, Hemihypertrophy and Other Congenital Malformations. *New England Journal of Medicine.* 1964;270(18):922-927.
70. Riccardi V, Borges W. Aniridia, Cataracts, and Wilms Tumor. *American Journal of Ophthalmology.* 1978;86(4):577-578.
71. Junien C, Turleau C, de Grouchy J, Said R, Rethore ML, Tenconi R, Dufier JL. Regional assignment of catalase (CAT) gene to band 11p13. Association with

the aniridia-Wilms' tumor Gonadoblastoma (WAGR) complex. *Ann Genet* 1980;23: 165-168.

72. Call K, Glaser T, Ito C, Buckler A, Pelletier J, Haber D et al. Isolation and characterization of a zinc finger polypeptide gene at the human chromosome 11 Wilms' tumor locus. *Cell*. 1990;60(3):509-520.

73. Ton C, Hirvonen H, Miwa H, Weil M, Monaghan P, Jordan T et al. Positional cloning and characterization of a paired box- and homeobox-containing gene from the aniridia region. *Cell*. 1991;67(6):1059-1074.

74. Glaser T, Walton D, Maas R. Genomic structure, evolutionary conservation and aniridia mutations in the human PAX6 gene. *Nature Genetics*. 1992;2(3):232-239.

75. Walther C, Guenet J, Simon D, Deutsch U, Jostes B, Goulding M et al. Pax: A murine multigene family of paired box-containing genes. *Genomics*. 1991;11(2):424-434.

76. Walther C, Gruss P. Pax-6, a murine paired box gene, is expressed in the developing CNS *Development* 1991;113:1435-1449.

77. Sturtevant AH. A map of the fourth chromosome of *Drosophila melanogaster*, based on crossing over in triploid females. *Proc Natl Acad Sci USA* 1951;37: 405-407.

78. Quiring R, Walldorf U, Kloter U, Gehring WJ. Homology of the eyeless gene of *Drosophila* to the Small eye gene in mice and Aniridia in humans. *Science* 1998; 265: 785-789.

79. Azuma N, Yamada M. Missense mutation at the C terminus of the PAX6 gene in ocular anterior segment anomalies. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1998. 39(5):828-830.

80. Parekh M, Poli B, Ferrari S, Teofili C, Ponzin D. *Aniridia: Recent Developments in Scientific and Clinical Research*. Switzerland: Springer International Publishing. 2015.

81. Franzoni A, Russo PD, Baldan F, D'Elia AV, Puppini C, Penco S, Damante G. A CGH array procedure to detect PAX6 gene structural defects. *Molecular and cellular probes*. 2017. 32:65-68.

82. Alibés A, Nadra AD, De Masi F, Bulyk ML, Serrano L, Striche F. Using protein design algorithms to understand the molecular basis of disease caused by protein-DNA interactions: the Pax6 example. *Nucleic acids research*. 2010. 38(21): 7422-7431.

83. Remez LA, Onishi A, Menuchin-Lasowski Y, Biran A, Blackshaw S, Wahlin KJ, Zack DJ, Ashery-Padan R. Pax6 is essential for the generation of late-born retinal neurons and for inhibition of photoreceptor-fate during late stages of retinogenesis. *Developmental biology*. 2017. 432(1):140-150.

84. Wang X, Shan X, Gregory-Evans CY. A mouse model of aniridia reveals the in vivo downstream targets of Pax6 driving iris and ciliary body development in the eye. *Biochimica et biophysica acta*. 2017. 1863(1):60-67.
85. Lim HT, Kim DH, Kim H. PAX6 aniridia syndrome: clinics, genetics, and therapeutics. *Current opinion in ophthalmology*. 2017. 28(5):436-447.
86. Pérez-Solórzano S, Chacón-Camacho OF, Astiazarán MC, Ledesma-Gil G, Zenteno JC. PAX6 allelic heterogeneity in Mexican congenital aniridia patients: expanding the mutational spectrum with seven novel pathogenic variants. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2017. 45(9):875-883.
87. Vincent MC, Gallai R, Olivier D, Speeg-Schatz C, Flament J, Calvas P, Dollfus H. Variable phenotype related to a novel PAX 6 mutation (IVS4+5G>C) in a family presenting congenital nystagmus and foveal hypoplasia. *American journal of ophthalmology*. 2004. 138(6):1016-1021.
88. Hood MP, Kerr NC, Smaoui N, Iannaccone A. Abnormal cone ERGs in a family with congenital nystagmus and photophobia harboring a p.X423Lfs mutation in the PAX6 gene. *Documenta ophthalmologica. Advances in ophthalmology*. 2015. 130(2):157-164.
89. Thomas S, Thomas MG, Andrews C, Chan WM, Proudlock FA, McLean RJ, Pradeep A, Engle EC, Gottlob I. Autosomal-dominant nystagmus, foveal hypoplasia and presenile cataract associated with a novel PAX6 mutation. *European journal of human genetics*. 2014. 22(3):344-349.
90. Cao X, et. al., A novel mutation of PAX6 identified in a Chinese twin family with congenital aniridia complicated with nystagmus. *Genetics and Molecular Research* 2014;13 (4): 8679-8685.
91. NCBI National Center for Biotechnology Information. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>
92. Azuma N, Nishina S, Yanagisawa H, Okuyama T, Yamada M. PAX6 missense mutation in isolated foveal hypoplasia. *Nature genetics*. 1996. 13(2):141-2.
93. PolyPhen-2 prediction of functional effects of human nsSNPs: <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>
94. LOVD, Leiden Open Variable Database, PAX6 mutations: http://lsdb.hgu.mrc.ac.uk/home.php?select_db=PAX6
95. Thomas M, Maconachie G, Sheth V, McLean R, Gottlob I. Development and clinical utility of a novel diagnostic nystagmus gene panel using targeted next-generation sequencing. *European Journal of Human Genetics*. 2017;25(6):725-734.
96. Rim J, Lee S, Gee H, Lee B, Choi J, Park H et al. Accuracy of Next-Generation Sequencing for Molecular Diagnosis in Patients With Infantile Nystagmus Syndrome. *JAMA Ophthalmology*. 2017;135(12):1376