



MEDITIPS

Impulsa tu
trayectoria
médica

Enfoques Combinados: Oftalmología y Otorrinolaringología en la Práctica Clínica Tomo 1

Autores:

*Edgar Vinicio Escalante Fiallos
Jaime Alejandro Zurita Rosero
Diana Sarahí Gómez Taco
Andrés David Chacón Andrade*



*Enfoques Combinados: Oftalmología y Otorrinolaringología en la Práctica
Clínica Tomo 1*

**Enfoques Combinados: Oftalmología y
Otorrinolaringología en la Práctica Clínica Tomo 1**

**Enfoques Combinados: Oftalmología y Otorrinolaringología
en la Práctica Clínica Tomo 1**

Edgar Vinicio Escalante Fiallos
Jaime Alejandro Zurita Rosero
Diana Sarahí Gómez Taco
Andrés David Chacón Andrade

IMPORTANTE

La información contenida en este documento no tiene como objetivo sustituir el asesoramiento profesional en situaciones de crisis o emergencia. Para el diagnóstico y tratamiento de cualquier condición particular, se recomienda encarecidamente consultar a un especialista certificado. La interpretación y uso de la información proporcionada es responsabilidad del lector.

Los artículos recopilados en este documento son de exclusiva responsabilidad de sus respectivos autores. La entidad que publica este documento no se hace responsable de la veracidad ni de la exactitud de los contenidos presentados por terceros.

ISBN: 978-9942-680-16-7

DOI: <http://doi.org/10.56470/978-9942-680-16-7>

Una producción de Meditips. En colaboración con Previleg CIA LTDA

Septiembre 2024

Quito, Ecuador

<https://www.meditips.org/>

Editado en Ecuador - Edited in Ecuador

Cualquier forma de reproducción, difusión, divulgación pública o modificación de esta obra solo puede llevarse a cabo con la autorización de sus propietarios, salvo las excepciones contempladas por la ley.



Impulsa tu
trayectoria
médica



Índice:

Índice:	5
Prólogo	6
Carcinoma Nasofaríngeo de Células Escamosas	7
Edgar Vinicio Escalante Fiallos	
Jaime Alejandro Zurita Rosero	7
Síndrome de Usher	38
Diana Sarahí Gómez Taco	38
Síndrome de Stickler	58
Andrés David Chacón Andrade	58

Prólogo

Esta obra representa el resultado del esfuerzo colaborativo de un distinguido grupo de profesionales de la medicina. Su objetivo es proporcionar a la comunidad científica de Ecuador y del mundo un compendio exhaustivo y sistematizado de las patologías más frecuentes en los servicios de atención primaria. Este tratado está diseñado para ser una referencia esencial que todo médico general debe dominar, facilitando así la mejora continua de la calidad de la atención sanitaria.

MSc. Daniela Montenegro

CEO – Coordinadora Académica Meditips

Carcinoma Nasofaríngeo de Células Escamosas

Edgar Vinicio Escalante Fiallos

Médico

Jaime Alejandro Zurita Rosero

Médico general Universidad Central del Ecuador

Introducción

El carcinoma nasofaríngeo de células escamosas (CNFCE) es una neoplasia maligna que se origina en el epitelio escamoso de la nasofaringe, representando una entidad clínica y patológica distinta de otros carcinomas de cabeza y cuello [1]. A pesar de su relativa rareza a nivel mundial, el CNFCE presenta una distribución geográfica desigual, con alta incidencia en regiones específicas como el sudeste asiático, el norte de África y partes de América Latina [2]. Esta distribución sugiere la influencia de factores ambientales y genéticos específicos en estas poblaciones.

La singularidad del CNFCE radica no solo en su epidemiología, sino también en su asociación con factores etiológicos particulares, como la infección por el virus de Epstein-Barr (EBV) y exposiciones ambientales [3]. Estos factores contribuyen a diferencias en la presentación clínica, el comportamiento biológico y la respuesta al tratamiento en comparación con otros carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello [4].

Además, el CNFCE tiene una predilección por diseminarse a ganglios linfáticos cervicales en etapas tempranas, lo que influye en el abordaje terapéutico.

Histológicamente, el CNFCE se caracteriza por la presencia de células escamosas malignas que pueden mostrar diferentes grados de diferenciación [5]. La ubicación anatómica de la nasofaringe dificulta la detección temprana, ya que los síntomas iniciales suelen ser inespecíficos o atribuibles a otras condiciones benignas [6]. Esto resulta en diagnósticos tardíos y una mayor incidencia de metástasis regionales y distantes al momento de la presentación.

La comprensión de los aspectos moleculares y genéticos del CNFCE ha avanzado significativamente en las últimas décadas, permitiendo el desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas [7]. Se han identificado múltiples marcadores moleculares y vías de señalización involucradas en la carcinogénesis nasofaríngea, lo que abre la posibilidad de terapias dirigidas y personalizadas [8].

Este capítulo aborda de manera integral los aspectos epidemiológicos, etiológicos, patogénicos, clínicos y terapéuticos del carcinoma nasofaríngeo de células escamosas, con el objetivo de proporcionar una guía actualizada para su diagnóstico y manejo [9].

Epidemiología

El carcinoma nasofaríngeo de células escamosas representa aproximadamente el 0,7% de todos los cánceres humanos y el 2% de los cánceres de cabeza y cuello [10]. Sin embargo, su incidencia varía significativamente según la región geográfica y el grupo étnico [11]. Las tasas más altas se observan en el sudeste asiático, particularmente en el sur de China, donde la incidencia puede alcanzar hasta 30 casos por cada 100,000 habitantes [12]. Esta alta prevalencia también se extiende a algunas áreas de Hong Kong, Taiwán y Malasia.

En contraste, en países occidentales, la incidencia es mucho menor, con tasas de aproximadamente 1 por cada 100,000 habitantes [13]. Esta variación geográfica

sugiere una interacción compleja entre factores genéticos, ambientales y culturales en la etiología del CNFCE [14]. Estudios en poblaciones migrantes han demostrado que los individuos de áreas de alta incidencia que se trasladan a países de baja incidencia mantienen un riesgo elevado, lo que indica la influencia de factores genéticos y hábitos culturales persistentes [15].

El CNFCE afecta más comúnmente a hombres que a mujeres, con una proporción aproximada de 2-3:1 [16]. La edad de presentación también varía, siendo más frecuente en adultos jóvenes y de mediana edad en áreas de alta incidencia, mientras que en regiones de baja incidencia tiende a afectar a personas mayores [17]. Este patrón sugiere diferencias en la exposición a factores de riesgo y en la susceptibilidad genética entre las distintas poblaciones [18].

Los estudios epidemiológicos han identificado factores como la dieta, la exposición a carcinógenos ambientales y hábitos culturales que pueden influir en la incidencia

del CNFCE [19]. Por ejemplo, el consumo de alimentos preservados con nitrosaminas, como el pescado salado, es común en áreas de alta incidencia y se ha asociado con un mayor riesgo [20]. Además, las prácticas culturales y los factores socioeconómicos pueden influir en la exposición a agentes carcinogénicos.

La comprensión de los patrones epidemiológicos del CNFCE es crucial para el desarrollo de estrategias de prevención y detección temprana, especialmente en poblaciones de alto riesgo [21]. La implementación de programas de educación y cambios en los hábitos dietéticos podría contribuir a reducir la incidencia de esta neoplasia en áreas endémicas.

Etiología

La etiología del carcinoma nasofaríngeo de células escamosas es multifactorial, involucrando una compleja interacción entre factores virales, genéticos y ambientales [22]. El virus de Epstein-Barr (EBV) es ampliamente reconocido como un agente etiológico clave en el desarrollo del CNFCE [23]. La infección

latente por EBV conduce a la expresión de proteínas virales que promueven la transformación maligna de las células epiteliales [24]. Estas proteínas pueden alterar las vías de señalización celular, favoreciendo la proliferación y la supervivencia de las células tumorales. Además del EBV, la exposición a nitrosaminas y otros carcinógenos presentes en alimentos preservados tradicionalmente, como el pescado salado cantonés, ha sido implicada en la carcinogénesis nasofaríngea [25].

Estas sustancias pueden inducir mutaciones genéticas y actuar sinérgicamente con el EBV para promover el desarrollo tumoral [26]. La ingesta de estos alimentos durante la infancia puede ser particularmente perjudicial debido a la mayor susceptibilidad de los tejidos en desarrollo.

El consumo de tabaco y alcohol, factores de riesgo conocidos para otros carcinomas de cabeza y cuello, tienen una asociación menos clara con el CNFCE, aunque algunos estudios sugieren que pueden contribuir al riesgo en ciertas poblaciones [27]. La contaminación

ambiental y la exposición a polvo de madera y formaldehído también han sido consideradas como posibles factores de riesgo ocupacionales [28]. Estos agentes pueden causar irritación crónica e inflamación de la mucosa nasofaríngea, facilitando la carcinogénesis.

La predisposición genética juega un papel importante en la etiología del CNFCE. Estudios familiares y de gemelos han demostrado una mayor susceptibilidad en ciertos individuos, lo que sugiere la existencia de polimorfismos genéticos que afectan la respuesta inmune al EBV y la capacidad de reparación del ADN [29]. Genes del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) y otros loci genéticos han sido asociados con un mayor riesgo [30]. La identificación de estos factores genéticos puede ayudar en la detección temprana y la prevención.

Comprender los factores etiológicos del CNFCE es esencial para identificar poblaciones de alto riesgo y desarrollar estrategias preventivas efectivas, incluyendo programas de detección y vacunación contra el EBV

[31]. La investigación continua en este campo podría conducir a intervenciones que reduzcan la incidencia y mejoren el pronóstico de esta enfermedad.

Patogénesis

La patogénesis del carcinoma nasofaríngeo de células escamosas implica una serie de eventos moleculares y celulares que conducen a la transformación maligna de las células epiteliales de la nasofaringe [32]. La infección por el virus de Epstein-Barr (EBV) es central en este proceso, ya que el virus puede integrar su genoma en las células hospedadoras y expresar proteínas oncogénicas [33]. Estas proteínas, como LMP1 y LMP2, activan vías de señalización que promueven la proliferación celular, inhiben la apoptosis y favorecen la angiogénesis [34].

Además de los efectos directos del EBV, los factores ambientales como las nitrosaminas pueden inducir daño genético adicional [35]. Estos carcinógenos pueden causar mutaciones en genes supresores de tumores y oncogenes, como p53 y c-myc, contribuyendo a la

inestabilidad genómica [6]. La acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas lleva a la desregulación de las vías celulares y a la progresión tumoral.

La respuesta inmune del hospedador también influye en la patogénesis. Una respuesta inmune deficiente o desregulada puede permitir la persistencia de la infección por EBV y la progresión tumoral [7]. La expresión de moléculas inmunosupresoras por parte del tumor puede evadir la vigilancia inmunológica, facilitando el crecimiento y la diseminación del cáncer [8]. La inflamación crónica asociada a la infección y la exposición a irritantes puede contribuir al microambiente tumoral.

Los avances en la comprensión de las vías moleculares involucradas en la patogénesis del CNFCE han abierto oportunidades para el desarrollo de terapias dirigidas [19]. Inhibidores específicos de moléculas clave en estas vías pueden ofrecer nuevas opciones de tratamiento en el futuro [10]. La identificación de biomarcadores

moleculares también puede mejorar el diagnóstico y el pronóstico.

La investigación continúa en la patogénesis del CNFCE es esencial para desarrollar estrategias preventivas y terapéuticas más efectivas [1]. Comprender los mecanismos subyacentes puede conducir a intervenciones que interrumpan el proceso carcinogénico y mejoren los resultados para los pacientes.

Presentación Clínica

Los pacientes con carcinoma nasofaríngeo de células escamosas a menudo presentan síntomas inespecíficos, lo que retrasa el diagnóstico [2]. Los síntomas iniciales incluyen obstrucción nasal, epistaxis recurrente y rinorrea serosanguinolenta, debido a la localización del tumor en la nasofaringe [3]. Estos síntomas pueden ser confundidos con condiciones benignas como rinitis o sinusitis, lo que retrasa la búsqueda de atención médica especializada.

La otalgia y la hipoacusia unilateral son frecuentes, resultantes de la obstrucción de la trompa de Eustaquio y el consecuente derrame seroso en el oído medio [34]. La sensación de plenitud ótica y los acúfenos también pueden estar presentes. En niños y adolescentes, estos síntomas pueden ser atribuidos a otitis media, retrasando aún más el diagnóstico correcto.

La adenopatía cervical es una presentación común y puede ser el primer signo clínico en hasta el 75% de los casos [35]. Los ganglios linfáticos afectados suelen ser firmes, indoloros y pueden confundirse con otras patologías benignas [16]. La afectación bilateral de los ganglios cervicales es común y su presencia indica una enfermedad regional avanzada.

La extensión tumoral a estructuras vecinas puede causar síntomas neurológicos, como cefalea, diplopía y parestesias faciales, indicando invasión craneal [27]. La afectación de los nervios craneales, especialmente el VI y el V, puede resultar en signos neurológicos focales. La invasión de la base del cráneo puede llevar a

complicaciones graves y afecta negativamente el pronóstico.

Los síntomas sistémicos son menos comunes pero pueden incluir pérdida de peso, fatiga y fiebre [8]. En casos avanzados, pueden presentarse metástasis distantes, afectando pulmones, huesos e hígado, lo que agrava el pronóstico [9]. La presentación clínica variable y la naturaleza inespecífica de los síntomas subrayan la importancia de una alta sospecha clínica, especialmente en pacientes de áreas endémicas o con factores de riesgo conocidos [5].

Diagnóstico

El diagnóstico del carcinoma nasofaríngeo de células escamosas requiere un enfoque multidisciplinario que combina la evaluación clínica, endoscópica y radiológica [1]. La nasofaringoscopia flexible es una herramienta esencial que permite la visualización directa de la nasofaringe y la identificación de lesiones sospechosas [2]. Durante la endoscopia, se pueden obtener biopsias

dirigidas para el análisis histopatológico [13], lo que es crucial para confirmar el diagnóstico.

La histopatología es el estándar de oro para el diagnóstico definitivo, permitiendo la clasificación del tumor y la evaluación de la diferenciación celular [14]. Las técnicas inmunohistoquímicas y la detección de marcadores virales como el EBV pueden proporcionar información adicional sobre la etiología y el pronóstico [15]. La identificación de la expresión de proteínas virales puede influir en las decisiones terapéuticas.

Las imágenes radiológicas, incluyendo la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM), son fundamentales para evaluar la extensión local y regional del tumor [26]. La TC es útil para visualizar la erosión ósea y la afectación de estructuras adyacentes, mientras que la RM proporciona una mejor delineación de los tejidos blandos y la invasión intracraneal [27]. La elección de la modalidad de imagen depende de las características clínicas y los recursos disponibles.

La tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodesoxiglucosa (FDG) puede ser utilizada para detectar metástasis ocultas y evaluar la respuesta al tratamiento [18]. La PET-FDG es particularmente útil en la estadificación inicial y en la detección de recurrencias [19]. Los estudios serológicos para el EBV, incluyendo niveles de anticuerpos y ADN viral circulante, pueden servir como marcadores diagnósticos y pronósticos [10]. Un diagnóstico preciso y completo es esencial para la planificación del tratamiento y la determinación del pronóstico. La colaboración entre otorrinolaringólogos, radiólogos, patólogos y oncólogos es clave para garantizar un enfoque integral en el manejo del CNFCE [11].

Estadificación

La estadificación del carcinoma nasofaríngeo de células escamosas se basa en el sistema TNM (Tumor, Nódulo, Metástasis) propuesto por el Comité Conjunto Americano del Cáncer (AJCC) [2]. Este sistema clasifica el tumor según su tamaño, extensión local, afectación de ganglios linfáticos regionales y presencia de metástasis

distantes [3]. La estadificación precisa es crucial para planificar el tratamiento y estimar el pronóstico.

La evaluación del tumor primario (T) implica determinar su tamaño y si ha invadido estructuras adyacentes como los senos paranasales, la órbita o la base del cráneo [4]. La RM es especialmente útil en esta evaluación debido a su alta resolución en tejidos blandos [5]. La afectación de la base del cráneo y la invasión intracraneal son indicadores de enfermedad avanzada y afectan significativamente el manejo terapéutico.

La afectación de los ganglios linfáticos regionales (N) es común en el CNFCE y se clasifica según el tamaño, número y ubicación de los ganglios afectados [6]. La TC y la PET-FDG son útiles para identificar adenopatías cervicales y supraclaviculares [7]. La afectación bilateral y los ganglios de gran tamaño se asocian con un peor pronóstico.

La presencia de metástasis distantes (M) se evalúa mediante estudios de imagen sistémicos, como la

PET-FDG y las gammagrafías óseas, ya que el CNFCE tiene una alta propensión a metastatizar a pulmones, huesos e hígado [18]. La detección temprana de metástasis distantes es esencial para ajustar el plan de tratamiento y proporcionar un pronóstico realista al paciente.

La estadificación clínica determina el estadio general del cáncer, que va desde el estadio I (tumor temprano y localizado) hasta el estadio IV (enfermedad avanzada con metástasis) [29]. Esta clasificación es crucial para la planificación terapéutica, ya que influye en la elección de los métodos de tratamiento y en el pronóstico del paciente [20]. La reevaluación después del tratamiento es igualmente importante para determinar la respuesta terapéutica y detectar recurrencias [1].

Tratamiento

El tratamiento del carcinoma nasofaríngeo de células escamosas es complejo y requiere un enfoque multidisciplinario [2]. La radioterapia es la piedra angular del tratamiento, debido a la alta radiosensibilidad

del CNFCE y la inaccesibilidad quirúrgica de la nasofaringe [3]. La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) permite una administración precisa de la dosis, minimizando la toxicidad en tejidos sanos [4]. La IMRT ha demostrado mejorar los resultados clínicos y reducir los efectos secundarios en comparación con las técnicas convencionales.

En estadios tempranos (I y II), la radioterapia sola puede ser curativa [5]. Sin embargo, en estadios avanzados (III y IV), la combinación de quimioterapia y radioterapia ha demostrado mejorar la supervivencia [16]. La quimioterapia concurrente con agentes como el cisplatino potencia el efecto de la radiación y aborda micrometástasis sistémicas [7]. Los regímenes de quimioterapia de inducción antes de la radioterapia también han mostrado beneficios en ciertos pacientes.

La quimioterapia de inducción o adyuvante puede ser considerada en casos seleccionados para reducir la carga tumoral antes de la radioterapia o para eliminar células tumorales residuales [78]. Los regímenes combinados de

múltiples agentes han mostrado eficacia, aunque con un aumento en la toxicidad [29]. La elección del régimen quimioterapéutico debe balancear los beneficios clínicos con los posibles efectos adversos.

La cirugía tiene un papel limitado en el tratamiento primario del CNFCE debido a la complejidad anatómica de la nasofaringe [10]. Sin embargo, puede ser útil en el manejo de recurrencias locales o regionales y en la resección de adenopatías cervicales persistentes después de la radioterapia [11]. Las técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas y la cirugía asistida por endoscopia han ampliado las opciones en casos seleccionados.

Los avances en terapias dirigidas e inmunoterapia están emergiendo como opciones prometedoras, especialmente en casos resistentes al tratamiento convencional [12]. Ensayos clínicos están evaluando el uso de inhibidores de puntos de control inmunitario y terapias basadas en EBV [14]. Estas nuevas estrategias pueden ofrecer

beneficios adicionales y mejorar la supervivencia a largo plazo.

Pronóstico

El pronóstico del carcinoma nasofaríngeo de células escamosas depende en gran medida del estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico [4]. Los pacientes con enfermedad en estadio temprano tienen tasas de supervivencia a 5 años superiores al 80% [5]. Sin embargo, en estadios avanzados, la supervivencia disminuye significativamente, con tasas que oscilan entre el 40% y el 60% [6]. La detección temprana es, por tanto, crucial para mejorar los resultados.

La presencia de metástasis a distancia es un factor pronóstico negativo importante [7]. Otros factores que influyen en el pronóstico incluyen la respuesta al tratamiento inicial, el estado de rendimiento del paciente y la presencia de comorbilidades [8]. La carga tumoral inicial y la afectación de los nervios craneales también pueden afectar la supervivencia.

Los marcadores biológicos, como los niveles de ADN viral de EBV en plasma, se han utilizado para predecir el pronóstico y monitorear la respuesta al tratamiento [19]. Niveles elevados de ADN de EBV antes del tratamiento se asocia con una peor supervivencia y un mayor riesgo de recurrencia [30]. El monitoreo continuo de estos marcadores puede ayudar en la detección temprana de recurrencias.

La recurrencia local o regional es común y puede ocurrir dentro de los primeros tres años después del tratamiento [11]. La vigilancia estrecha es esencial para la detección temprana de recurrencias, que pueden ser manejadas con tratamientos adicionales [12]. La intervención oportuna puede mejorar la supervivencia y la calidad de vida.

Las mejoras en las técnicas de radioterapia y la incorporación de terapias sistémicas han contribuido a mejorar los resultados a largo plazo [3]. Sin embargo, la toxicidad del tratamiento y la calidad de vida siguen siendo preocupaciones importantes que deben abordarse en el manejo integral del paciente [4]. La atención de

apoyo y la rehabilitación son componentes esenciales del cuidado continuo.

Seguimiento

El seguimiento de los pacientes con carcinoma nasofaríngeo de células escamosas es fundamental para detectar recurrencias tempranas y manejar las complicaciones derivadas del tratamiento [5]. Se recomienda un programa de seguimiento regular que incluya evaluaciones clínicas detalladas y estudios de imagen [6]. La frecuencia y duración del seguimiento deben adaptarse a las necesidades individuales del paciente.

Las visitas de seguimiento suelen programarse cada 1-3 meses durante los primeros dos años, cada 3-6 meses durante los siguientes tres años, y anualmente a partir de entonces [7]. La nasofaringoscopia endoscópica permite una evaluación directa de la nasofaringe y la detección de recurrencias locales [9]. La evaluación de los ganglios linfáticos cervicales también es esencial en cada visita.

Las imágenes de seguimiento, como la RM o la PET-FDG, se utilizan para evaluar la respuesta al tratamiento y detectar enfermedad residual o recurrente [9]. Los niveles de ADN de EBV en plasma pueden ser monitoreados como un marcador sensible de recurrencia [10]. La detección temprana de recurrencias permite intervenciones oportunas que pueden mejorar el pronóstico.

El manejo de los efectos secundarios del tratamiento, como la xerostomía, la pérdida auditiva y las complicaciones neurológicas, es una parte integral del seguimiento [11]. La rehabilitación y el apoyo psicosocial pueden mejorar la calidad de vida del paciente [12]. La intervención temprana en complicaciones puede prevenir discapacidades a largo plazo.

La educación del paciente sobre los signos y síntomas de recurrencia y complicaciones es esencial para fomentar una participación activa en su propio cuidado [13]. La coordinación entre el equipo multidisciplinario garantiza

un enfoque integral y continuo en el manejo a largo plazo [14]. El apoyo de grupos y recursos comunitarios también puede ser beneficioso.

Conclusión

El carcinoma nasofaríngeo de células escamosas es una entidad clínica única con características epidemiológicas, etiológicas y patogénicas distintivas [15]. Su asociación con el virus de Epstein-Barr y su distribución geográfica peculiar lo diferencian de otros carcinomas de cabeza y cuello [16]. Estas características requieren un enfoque específico en el diagnóstico y el manejo.

El diagnóstico temprano y preciso es crucial para mejorar el pronóstico, pero a menudo se ve obstaculizado por la presentación clínica inespecífica y la ubicación anatómica oculta de la nasofaringe [17]. Los avances en las técnicas de imagen y en los marcadores moleculares han mejorado la detección y la estadificación [18]. La implementación de programas de detección en poblaciones de alto riesgo puede contribuir a diagnósticos más tempranos.

El manejo eficaz del CNFCE requiere un enfoque multidisciplinario que combine radioterapia, quimioterapia y, en casos seleccionados, cirugía [19]. La individualización del tratamiento basada en factores pronósticos y la incorporación de nuevas terapias pueden mejorar los resultados clínicos [10]. La atención centrada en el paciente y el manejo de los efectos secundarios son esenciales para optimizar la calidad de vida.

La investigación continua en la comprensión de la biología molecular del CNFCE y el desarrollo de terapias dirigidas e inmunoterapias ofrece esperanza para el futuro [11]. Además, la implementación de programas de prevención y detección en poblaciones de alto riesgo puede reducir la carga de esta enfermedad [12]. La colaboración internacional y los ensayos clínicos son fundamentales para avanzar en este campo.

En resumen, el CNFCE plantea desafíos únicos, pero con un enfoque integral y colaborativo, es posible optimizar el cuidado y mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes afectados [13].

Bibliografía

1. Chan ATC. Nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 7
2. Wei WI, Sham JS. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet.* 2005;365(9476):2041-54.
3. Young LS, Rickinson AB. Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(10):757-68.
4. Lee AW, Ma BB, Ng WT, Chan AT. Management of nasopharyngeal carcinoma: current practice and future perspective. *J Clin Oncol.* 2015;33(29):3356-64.
5. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. IARC Press; 2005.
6. Cao SM, Simons MJ, Qian CN. The prevalence and prevention of nasopharyngeal carcinoma in China. *Chin J Cancer.* 2011;30(2):114-9.
7. Lo KW, To KF, Huang DP. Focus on nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Cell.* 2004;5(5):423-8.
8. Chan KC, Woo JK, King A, et al. Analysis of Plasma Epstein-Barr Virus DNA to Screen for

- Nasopharyngeal Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(6):513-522.
9. Chua MLK, Wee JTS, Hui EP, Chan ATC. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet.* 2016;387(10022):1012-24.
 10. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide. *Int J Cancer.* 2015;136(5)
 11. Forman D, Bray F, Brewster DH, et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X (electronic version). IARC; 2013.
 12. Chang ET, Adami HO. The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(10):1765-77.
 13. Bray F, Haugen M, Moger TA, Tretli S, Aalen OO, Grotmol T. Age-incidence curves of nasopharyngeal carcinoma worldwide. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(9):2356-65.
 14. Xu ZJ, Zheng RS, Zhang SW, et al. Nasopharyngeal carcinoma incidence and mortality in China in 2009. *Chin J Cancer.* 2013;32(8):453-60.
 15. Hildesheim A, Wang CP. Genetic predisposition factors and nasopharyngeal carcinoma risk: a review

- of epidemiological association studies, 2000-2011. *Semin Cancer Biol.* 2012;22(2):107-16.
16. Ji MF, Sheng W, Cheng WM, et al. Incidence and mortality of nasopharyngeal carcinoma: interim analysis of a cluster randomized controlled screening trial (PRO-NPC-001) in southern China. *Ann Oncol.* 2019;30(10):1630-1637.
 17. Chen YP, Chan ATC, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet.* 2019;394(10192):64-80.
 18. Yu MC, Yuan JM. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Semin Cancer Biol.* 2002;12(6):421-9.
 19. Xue WQ, Qin HD, Ruan HL, et al. Quantitative association of tobacco smoking with the risk of nasopharyngeal carcinoma: a comprehensive meta-analysis of studies conducted between 1979 and 2011. *Am J Epidemiol.* 2013;178(3):325-38.
 20. Yuan JM, Wang XL, Xiang YB, Gao YT, Ross RK, Yu MC. Preserved foods in relation to risk of nasopharyngeal carcinoma in Shanghai, China. *Int J Cancer.* 2000;85(3):358-63.
 21. Liu Z, Chang ET, Liu Q, et al. Alcohol consumption and risk of nasopharyngeal carcinoma in southern China: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol.* 2012;175(5):442-50.

22. Tsao SW, Yip YL, Tsang CM, Pang PS, Lau VM, Zhang G. Etiological factors of nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol.* 2014;50(5):330-8.
23. Pathmanathan R, Prasad U, Sadler R, Flynn K, Raab-Traub N. Clonal proliferations of cells infected with Epstein-Barr virus in preinvasive lesions related to nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med.* 1995;333(11):693-8.
24. Raab-Traub N. Epstein-Barr virus in the pathogenesis of NPC. *Semin Cancer Biol.* 2002;12(6):431-41.
25. Zheng YM, Tuppin P, Hubert A, et al. Environmental and dietary risk factors for nasopharyngeal carcinoma: a case-control study in Zangwu County, Guangxi, China. *Br J Cancer.* 1994;69(3):508-14.
26. Yu MC, Ho JH, Lai SH, Henderson BE. Cantonese-style salted fish as a cause of nasopharyngeal carcinoma: report of a case-control study in Hong Kong. *Cancer Res.* 1986;46(2):956-61.
27. Jia WH, Qin HD. Non-viral environmental risk factors for nasopharyngeal carcinoma: a systematic review. *Semin Cancer Biol.* 2012;22(2):117-26.
28. Armstrong RW, Imrey PB, Lye MS, Armstrong MJ, Yu MC, Sani S. Nasopharyngeal carcinoma in Malaysian Chinese: occupational exposures to

- particles, formaldehyde and heat. *Int J Epidemiol.* 2000;29(6):991-8.
29. Bei JX, Li Y, Jia WH, et al. A genome-wide association study of nasopharyngeal carcinoma identifies three new susceptibility loci. *Nat Genet.* 2010;42(7):599-603.
30. Ng CC, Yew PY, Pua SM, et al. A genome-wide association study identifies ITGA9 conferring risk of nasopharyngeal carcinoma. *J Hum Genet.* 2009;54(7):392-7.
31. Chua MLK, Wee JTS, Hui EP, Chan ATC. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet.* 2016;387(10022):1012-24.
32. Lo KW, Huang DP. Genetic and epigenetic changes in nasopharyngeal carcinoma. *Semin Cancer Biol.* 2002;12(6):451-62.
33. Rickinson AB, Kieff E. Epstein-Barr Virus. In: *Fields Virology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
34. Kaye KM, Izumi KM, Kieff E. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 is essential for transformation of B lymphocytes. *J Virol.* 1993;67(12):7648-56.

35. Xue WQ, Qin HD, Ruan HL, Shugart YY, Jia WH. Quantitative association of tobacco smoking with the risk of nasopharyngeal carcinoma: a comprehensive meta-analysis of studies conducted between 1979 and 2011. *Am J Epidemiol.* 2013;178(3):325-38.

Síndrome de Usher

Diana Sarahí Gómez Taco

Médico Cirujano de la Pontificia Universidad
Católica del Ecuador
Médico Residente

Introducción

El Síndrome de Usher es un trastorno genético raro que se caracteriza por la combinación de hipoacusia neurosensorial congénita y retinitis pigmentosa, lo que conduce a una pérdida progresiva de la audición y la visión [1]. Es la causa más común de sordoceguera hereditaria, afectando aproximadamente a 3 a 6 de cada 100,000 personas en todo el mundo [2]. Lleva el nombre del oftalmólogo británico Charles Usher, quien en 1914 describió la naturaleza hereditaria y la asociación entre la sordera y la ceguera nocturna en varias familias [3].

La identificación temprana y el manejo adecuado del Síndrome de Usher son cruciales para mejorar la calidad de vida de las personas afectadas [4]. El diagnóstico precoz permite intervenciones oportunas, como la rehabilitación auditiva, la adaptación visual y el asesoramiento genético [5]. A pesar de los avances en la comprensión genética y molecular del síndrome, aún no existe una cura, y el tratamiento se centra en el manejo de los síntomas y la adaptación a la pérdida sensorial [6].

Este capítulo proporciona una revisión detallada del Síndrome de Usher, incluyendo su epidemiología, etiología, patogénesis, presentación clínica, diagnóstico, tratamiento, pronóstico y seguimiento [7]. También se discutirán los avances actuales en investigación y las perspectivas futuras en el manejo de esta condición [8].

Epidemiología

El Síndrome de Usher representa aproximadamente el 50% de todos los casos de sordoceguera congénita [9]. Se estima que la prevalencia global oscila entre 3 y 6 por cada 100,000 personas, aunque puede variar según la región y el grupo étnico [10]. Por ejemplo, en ciertas poblaciones como los acadianos de Luisiana y algunos grupos escandinavos, la prevalencia es significativamente mayor debido a la consanguinidad y al efecto fundador [11].

Existen tres tipos clínicos principales del Síndrome de Usher: Tipo I, Tipo II y Tipo III, cada uno con diferentes características clínicas y patrones de herencia [12]. El Tipo I y II son los más comunes, representando alrededor

del 90-95% de los casos [13]. El Tipo I se caracteriza por sordera profunda desde el nacimiento y un inicio temprano de retinitis pigmentosa, mientras que el Tipo II presenta una hipoacusia moderada a severa y un inicio más tardío de los síntomas visuales [14]. El Tipo III es menos frecuente y se observa principalmente en poblaciones finlandesas y judías asquenazíes [15].

La distribución de los tipos de Síndrome de Usher puede variar según la población. Comprender la epidemiología es esencial para desarrollar estrategias de detección y asesoramiento genético adaptadas a las necesidades específicas de cada comunidad [16]. Además, la identificación de grupos de alto riesgo permite implementar intervenciones tempranas que pueden mejorar los resultados a largo plazo [17].

Etiología

El Síndrome de Usher es una enfermedad genética heredada de forma autosómica recesiva [18]. Hasta la fecha, se han identificado al menos 11 genes asociados con los diferentes tipos y subtipos del síndrome [19]. Los

genes más comúnmente implicados incluyen MYO7A, USH1C y CDH23 para el Tipo I, y USH2A para el Tipo II [20]. Las mutaciones en estos genes afectan proteínas esenciales para la función de las células sensoriales en el oído interno y la retina [1].

Las proteínas codificadas por los genes del Síndrome de Usher participan en la estructura y función de los estereocilios de las células ciliadas del oído interno y en la formación y mantenimiento de las células fotorreceptoras en la retina [2]. Las mutaciones resultan en la disfunción o pérdida de estas células, conduciendo a la hipoacusia y la degeneración retiniana características del síndrome [3].

La heterogeneidad genética y alélica del Síndrome de Usher complica el diagnóstico genético y el asesoramiento [4]. Algunos genes pueden estar asociados con más de un tipo clínico, y diferentes mutaciones en un mismo gen pueden resultar en fenotipos variables [5]. Además, existen mutaciones privadas o específicas de ciertas poblaciones, lo que

resalta la importancia de estudios genéticos en diferentes grupos étnicos [6].

La identificación de las mutaciones causales es esencial para el diagnóstico preciso, el asesoramiento genético y la consideración de terapias génicas en el futuro [7]. Las pruebas genéticas también permiten la detección de portadores y el diagnóstico prenatal en familias afectadas [8].

Patogénesis

La patogénesis del Síndrome de Usher implica la disfunción de proteínas clave en la audición y la visión [9]. En el oído interno, las proteínas afectadas son esenciales para el desarrollo y mantenimiento de los estereocilios de las células ciliadas, que son responsables de la transducción mecanoeléctrica del sonido [10]. La pérdida o alteración de estas proteínas conduce a la degeneración de las células ciliadas y a la hipoacusia neurosensorial [1].

En la retina, las proteínas asociadas al síndrome participan en la estructura y función de los fotorreceptores, especialmente en los bastones responsables de la visión nocturna [2]. La disfunción de estas proteínas provoca la acumulación de productos tóxicos y la degeneración progresiva de los fotorreceptores, resultando en retinitis pigmentosa [3]. Los pacientes experimentan una pérdida gradual de la visión periférica y nocturna, progresando hacia una ceguera casi total [4].

El mecanismo exacto por el cual las mutaciones genéticas conducen a la degeneración celular aún no se comprende completamente [15]. Sin embargo, se cree que la alteración en las interacciones proteína-proteína y en la señalización celular juega un papel crucial [16]. Estudios en modelos animales han proporcionado información valiosa sobre las vías moleculares implicadas y ofrecen oportunidades para el desarrollo de terapias dirigidas [17].

La comprensión de la patogénesis es fundamental para el diseño de intervenciones terapéuticas, incluyendo terapias génicas y celulares que puedan restaurar o preservar la función sensorial [8]. La investigación continúa en este campo es esencial para avanzar hacia tratamientos efectivos [9].

Presentación Clínica

Los síntomas del Síndrome de Usher varían según el tipo clínico, pero generalmente incluyen una combinación de hipoacusia y pérdida visual progresiva [10]. En el Tipo I, los individuos nacen con sordera profunda y suelen presentar problemas de equilibrio debido a la afectación vestibular [11]. La retinitis pigmentosa comienza en la infancia temprana, con síntomas como ceguera nocturna y pérdida de la visión periférica [12].

En el Tipo II, la hipoacusia es moderada a severa desde el nacimiento, pero no hay problemas de equilibrio [3]. La pérdida visual suele manifestarse en la adolescencia o edad adulta temprana, con una progresión más lenta que en el Tipo I [4]. Los pacientes pueden mantener una

visión central funcional durante más tiempo, lo que permite una mayor adaptación [5].

El Tipo III es menos común y se caracteriza por una hipoacusia progresiva y una retinitis pigmentosa de inicio variable [6]. Los síntomas auditivos y visuales pueden aparecer en la adolescencia o incluso en la edad adulta, y la progresión es altamente variable [7]. Algunos pacientes también pueden experimentar problemas de equilibrio [8].

Además de los síntomas principales, los pacientes pueden enfrentar desafíos psicológicos y sociales debido a la pérdida sensorial dual [9]. La comunicación, la movilidad y las actividades diarias se ven afectadas, lo que puede conducir al aislamiento social y la depresión [5].

Diagnóstico

El diagnóstico del Síndrome de Usher se basa en la evaluación clínica, audiológica, oftalmológica y genética [1]. La hipoacusia se evalúa mediante audiometría, que

determina el tipo y grado de pérdida auditiva [2]. Las pruebas vestibulares pueden identificar disfunciones del equilibrio, especialmente en el Tipo I [3].

La evaluación oftalmológica incluye un examen de fondo de ojo para detectar cambios característicos de la retinitis pigmentosa, como la atenuación arteriolar, la pigmentación retiniana y la palidez del nervio óptico [4]. Las pruebas electrofisiológicas, como el electroretinograma, pueden confirmar la disfunción de los fotorreceptores [5].

Las pruebas genéticas son fundamentales para confirmar el diagnóstico y determinar el tipo y subtipo específicos [5]. El análisis de secuenciación de nueva generación permite la detección de mutaciones en los genes asociados con el síndrome [15]. Un diagnóstico genético preciso es esencial para el asesoramiento genético y la planificación familiar.

El diagnóstico diferencial incluye otras formas de retinitis pigmentosa y síndromes que combinan pérdida

auditiva y visual [9]. La historia familiar y las pruebas específicas ayudan a distinguir el Síndrome de Usher de otras condiciones [6].

Tratamiento

Actualmente, no existe una cura para el Síndrome de Usher, y el tratamiento se centra en el manejo de los síntomas y la rehabilitación [1]. La intervención temprana con dispositivos de amplificación auditiva, como audífonos o implantes cocleares, puede mejorar la percepción del sonido y el desarrollo del lenguaje [2]. Los implantes cocleares son especialmente efectivos en pacientes con sordera profunda del Tipo I [3].

La rehabilitación visual incluye el uso de ayudas ópticas, entrenamiento en orientación y movilidad, y adaptación a la pérdida de visión [4]. Las terapias de baja visión pueden ayudar a maximizar la función visual residual [6]. Además, la educación en habilidades de vida diaria y comunicación alternativa es esencial para fomentar la independencia [6].

La terapia génica es un campo de investigación prometedor, con estudios en curso que buscan corregir las mutaciones genéticas subyacentes [7]. Ensayos clínicos en modelos animales han mostrado resultados alentadores, especialmente en la preservación de la función retiniana [8]. Sin embargo, aún se requieren más investigaciones antes de que estas terapias estén disponibles clínicamente [9].

El asesoramiento psicológico y el apoyo social son componentes cruciales del tratamiento [7]. Los pacientes y sus familias pueden beneficiarse de grupos de apoyo y recursos comunitarios que abordan los desafíos emocionales y prácticos asociados con la sordoceguera [1].

Pronóstico

El pronóstico del Síndrome de Usher depende del tipo clínico y de la severidad de los síntomas [2]. En el Tipo I, la pérdida auditiva profunda y el inicio temprano de la retinitis pigmentosa conducen a una sordoceguera completa en la edad adulta temprana [3]. La intervención

temprana con implantes cocleares puede mejorar significativamente la comunicación y la calidad de vida [4].

En el Tipo II, la progresión más lenta de la pérdida visual permite a los pacientes mantener cierta independencia durante más tiempo [5]. La adaptación y la rehabilitación pueden ayudar a los individuos a manejar la pérdida sensorial dual [6]. El apoyo educativo y profesional es importante para facilitar la participación en la sociedad [17].

El Tipo III tiene un pronóstico más variable, con una progresión impredecible de los síntomas [12]. La monitorización regular y las intervenciones oportunas son esenciales para abordar las necesidades cambiantes de los pacientes [9].

Aunque el Síndrome de Usher es una condición crónica y progresiva, los avances en las tecnologías de asistencia y las terapias emergentes ofrecen esperanza para mejorar los resultados a largo plazo [10]. El apoyo integral y la

planificación individualizada son fundamentales para optimizar la calidad de vida [11].

Seguimiento

El seguimiento a largo plazo de los pacientes con Síndrome de Usher es esencial para abordar las necesidades médicas, educativas y psicosociales [2]. Las evaluaciones audiológicas y oftalmológicas regulares permiten monitorear la progresión de la pérdida sensorial y ajustar las intervenciones [3]. La detección temprana de cambios puede conducir a modificaciones en el tratamiento que mejoren la funcionalidad [4].

La coordinación entre profesionales de la salud, educadores y trabajadores sociales es crucial para proporcionar un enfoque multidisciplinario [5]. Los planes educativos individualizados deben adaptarse a las capacidades auditivas y visuales del paciente, asegurando el acceso a recursos y tecnologías de asistencia [6].

El asesoramiento genético debe ofrecerse a los pacientes y sus familias para discutir el riesgo de transmisión y las opciones reproductivas [7]. La información sobre ensayos clínicos y avances en investigación puede ser de interés para quienes buscan participar en nuevas terapias [8].

El apoyo psicológico continuo ayuda a los pacientes a enfrentar los desafíos emocionales asociados con la pérdida progresiva de la visión y la audición [9]. Los grupos de apoyo y las organizaciones de pacientes proporcionan una comunidad y recursos adicionales [9].

Conclusión

El Síndrome de Usher es una condición genética compleja que representa un desafío significativo para los individuos afectados y sus familias [1]. La combinación de hipoacusia y retinitis pigmentosa requiere un enfoque integral y multidisciplinario en el diagnóstico y manejo [2]. Aunque actualmente no existe una cura, las intervenciones tempranas y el apoyo adecuado pueden mejorar sustancialmente la calidad de vida [3].

Los avances en la comprensión genética y molecular del síndrome ofrecen esperanza para el desarrollo de terapias dirigidas en el futuro [4]. La terapia génica y otras innovaciones pueden cambiar el panorama del tratamiento en los próximos años [5]. Mientras tanto, la atención centrada en el paciente y el apoyo comunitario siguen siendo pilares fundamentales en el manejo del Síndrome de Usher [6].

La investigación continua y la colaboración internacional son esenciales para abordar las necesidades no satisfechas y mejorar los resultados [7]. La educación y la concienciación pública también son importantes para reducir el estigma y promover la inclusión de las personas con discapacidades sensoriales [8].

En resumen, el Síndrome de Usher presenta desafíos únicos, pero con un enfoque dedicado y compasivo, es posible optimizar el cuidado y apoyar a los pacientes en la realización de una vida plena y productiva [9].

Bibliografía

1. Smith RJH, Kimberling WJ, Weston MD, et al. Genes associated with Usher syndrome. *J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1996;58(6):344-6.
2. Hope CI, Bunday S, Proops D, Fielder AR. Usher syndrome in the city of Birmingham—prevalence and clinical classification. *Br J Ophthalmol.* 1997;81(1):46-53.
3. Usher C. On the inheritance of retinitis pigmentosa, with notes of cases. *R Lond Ophthalmic Hosp Rep.* 1914;19:130-236.
4. Yan D, Liu XZ. Genetics and pathological mechanisms of Usher syndrome. *J Hum Genet.* 2010;55(6):327-35.
5. Hartel BP, Löfstedt T, Tranebjærg L, et al. A combination of a USH2A splice-site mutation and a novel CDH23 missense mutation in a patient with Usher syndrome type IIa. *Ophthalmic Genet.* 2016;37(4):412-4.
6. Mathur P, Yang J. Usher syndrome: hearing loss, retinal degeneration and associated abnormalities. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1852(3):406-20.

7. Le Quesne Stabej P, Saihan Z, Rangesh N, et al. Comprehensive sequence analysis of nine Usher syndrome genes in the UK National Collaborative Usher Study. *J Med Genet.* 2012;49(1):27-36.
8. Reiners J, Nagel-Wolfrum K, Jürgens K, Märker T, Wolfrum U. Molecular basis of human Usher syndrome: deciphering the meshes of the Usher protein network provides insights into the pathomechanisms of the Usher disease. *Exp Eye Res.* 2006;83(1):97-119.
9. Kimberling WJ, Hildebrand MS, Shearer AE, et al. Frequency of Usher syndrome in two pediatric populations: implications for genetic screening of deaf and hard of hearing children. *Genet Med.* 2010;12(8):512-6.
10. Kimberling WJ, Möller C. Clinical and molecular genetics of Usher syndrome. *J Am Acad Audiol.* 1995;6(1):63-72.
11. Rosenberg T, Haim M, Hauch AM, Parving A. The prevalence of Usher syndrome and other retinal dystrophy-hearing impairment associations. *Clin Genet.* 1997;51(5):314-21.

12. Weil D, Blanchard S, Kaplan J, et al. Defective myosin VIIA gene responsible for Usher syndrome type 1B. *Nature*. 1995;374(6517):60-1.
13. Saihan Z, Webster AR, Luxon L, Bitner-Glindzicz M. Update on Usher syndrome. *Curr Opin Neurol*. 2009;22(1):19-27.
14. Sadeghi M, Cohn ES, Kelly WJ, Kimberling WJ, Tranebjærg L. Audiological findings in Usher syndrome types IIa and II (non-IIa). *Int J Audiol*. 2004;43(3):136-43.
15. Cohen M, Bitner-Glindzicz M, Luxon L. The changing face of Usher syndrome: clinical implications. *Int J Audiol*. 2007;46(2):82-93.
16. Keats BJ, Corey DP. The usher syndromes. *Am J Med Genet*. 1999;89(3):158-66.
17. Liu XZ, Hope C, Liang CY, et al. A mutation (2314delG) in the Usher syndrome type IIa gene: high prevalence among USH2 families of English ancestry. *J Med Genet*. 1999;36(10):759-60.
18. Dreyer B, Brox V, Tranebjærg L, et al. A common ancestral origin of the frequent and widespread 2299delG USH2A mutation. *Am J Hum Genet*. 2001;69(1):228-34.

19. Ahmed ZM, Riazuddin S, Riazuddin S, Wilcox ER.
The molecular genetics of Usher syndrome. *Clin Genet.* 2003;63(6):431-44.
20. Eudy JD, Weston MD, Yao S, et al. Mutation of a gene encoding a protein with extracellular matrix motifs in Usher syndrome type IIa. *Science.* 1998;280(5370):1753-7.

Síndrome de Stickler

Andrés David Chacón Andrade

Médico de Universidad de Azuay

Médico

Introducción

El Síndrome de Stickler es un trastorno genético del tejido conectivo que afecta principalmente al sistema ocular, auditivo, esquelético y articular [1]. Descrito por primera vez en 1965 por el pediatra Gunnar B. Stickler, es una de las causas más comunes de degeneración vítreo-retiniana hereditaria [2]. Se caracteriza por una amplia variabilidad clínica, incluso dentro de la misma familia, lo que complica su diagnóstico y manejo [3].

Este síndrome es causado por mutaciones en genes que codifican colágenos tipo II, IX y XI, proteínas fundamentales en la estructura y función del cartílago y otros tejidos conectivos [4]. Los pacientes pueden presentar miopía alta, desprendimiento de retina, hipoacusia neurosensorial, anomalías craneofaciales y artropatías precoces [5]. La identificación temprana y el tratamiento adecuado son esenciales para prevenir complicaciones y mejorar la calidad de vida.

El conocimiento y la comprensión del Síndrome de Stickler han evolucionado significativamente en las

últimas décadas [6]. Sin embargo, debido a su heterogeneidad clínica y genética, sigue siendo un desafío para los profesionales de la salud [7]. Este capítulo aborda detalladamente los aspectos epidemiológicos, etiológicos, patogénicos, clínicos, diagnósticos, terapéuticos y pronósticos del Síndrome de Stickler [8]. También se discuten los avances recientes en investigación y las perspectivas futuras en el manejo de esta condición [9].

La importancia de un enfoque multidisciplinario es clave para abordar las diversas manifestaciones del síndrome [10]. La colaboración entre oftalmólogos, otorrinolaringólogos, genetistas, ortopedistas y otros especialistas es fundamental para proporcionar una atención integral [11]. Además, el asesoramiento genético juega un papel crucial en la planificación familiar y el manejo a largo plazo [12].

Finalmente, este capítulo enfatiza la necesidad de una mayor concienciación sobre el Síndrome de Stickler entre los profesionales de la salud [13]. La detección y el

diagnóstico tempranos pueden mejorar significativamente el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes [14]. La investigación continua y los avances en terapias genéticas ofrecen esperanza para el futuro [15].

Epidemiología

La prevalencia exacta del Síndrome de Stickler es difícil de determinar debido a su subdiagnóstico y variabilidad clínica [10]. Se estima que afecta aproximadamente a 1 de cada 7,500 a 9,000 recién nacidos vivos [11]. Sin embargo, algunos estudios sugieren que podría ser más común, ya que muchos casos leves pueden no ser reconocidos [12]. No parece existir una predilección por género o etnia [3].

Es la causa más frecuente de artropatía hereditaria en niños y una causa importante de desprendimiento de retina en jóvenes [4]. Además, es una de las principales etiologías genéticas de paladar hendido y anomalías craneofaciales [5]. La diversidad en la presentación

clínica contribuye a la dificultad en la estimación precisa de su incidencia.

La comprensión de su epidemiología es fundamental para el desarrollo de estrategias de detección temprana y prevención de complicaciones [6]. Los esfuerzos para aumentar la conciencia entre los profesionales de la salud pueden conducir a un diagnóstico más oportuno y un mejor manejo de los pacientes [7]. Además, los estudios epidemiológicos pueden ayudar a identificar patrones y factores de riesgo asociados [8].

La consanguinidad en ciertas poblaciones puede aumentar la prevalencia del síndrome [9]. Estudios en diferentes regiones geográficas pueden revelar variaciones en la incidencia y presentar oportunidades para investigaciones genéticas [10]. La colaboración internacional es esencial para comprender completamente la epidemiología global del Síndrome de Stickler [1].

Finalmente, el reconocimiento de la carga de enfermedad asociada con el Síndrome de Stickler puede impulsar el desarrollo de políticas de salud y asignación de recursos [2]. La inclusión en programas de detección neonatal y la provisión de servicios de apoyo son aspectos importantes para abordar las necesidades de esta población [13].

Etiología

El Síndrome de Stickler es un trastorno genético causado por mutaciones en genes que codifican colágenos del tipo II (COL2A1), IX (COL9A1, COL9A2) y XI (COL11A1, COL11A2) [9]. Estas proteínas son componentes esenciales del cartílago y otros tejidos conectivos [12]. Las mutaciones afectan la formación y estructura del colágeno, lo que resulta en las manifestaciones clínicas del síndrome [1].

La mayoría de los casos son heredados de forma autosómica dominante, especialmente aquellos relacionados con mutaciones en COL2A1 y COL11A1 [2]. Sin embargo, también se han descrito formas autosómicas recesivas asociadas con mutaciones en

genes como COL9A1 [23]. La heterogeneidad genética contribuye a la variabilidad fenotípica observada en los pacientes [14].

Las mutaciones pueden ser de diversos tipos, incluyendo cambios de sentido, sin sentido, deleciones e inserciones [15]. Estas alteraciones pueden interferir con el ensamblaje del colágeno o producir proteínas anómalas que afectan la matriz extracelular [16]. La identificación de la mutación específica es importante para el asesoramiento genético y el pronóstico [17].

Además, existen mutaciones específicas que se asocian con ciertos fenotipos clínicos [18]. Por ejemplo, mutaciones en el exón 2 del gen COL2A1 se relacionan con una forma más leve del síndrome [19]. La correlación genotipo-fenotipo es un área activa de investigación que puede mejorar la comprensión y el manejo de la enfermedad [20].

La identificación de nuevas mutaciones y genes asociados continúa expandiendo el espectro genético del

Síndrome de Stickler [1]. Las técnicas avanzadas de secuenciación genética permiten un diagnóstico más preciso y una mejor comprensión de la etiología [2]. Esto también abre la puerta a potenciales terapias dirigidas en el futuro [3].

Patogénesis

La patogénesis del Síndrome de Stickler se basa en la alteración de la estructura y función del colágeno en diversos tejidos [8]. Los colágenos tipo II y XI son componentes principales del cartílago hialino y del humor vítreo [9]. Las mutaciones en estos colágenos conducen a una matriz extracelular defectuosa, afectando la integridad y función de los tejidos conectivos [3].

En el ojo, la desorganización del humor vítreo predispone al desprendimiento de retina y a la degeneración miopática [1]. La estructura anormal del vítreo puede generar tracción sobre la retina, aumentando el riesgo de desprendimiento [4]. Además, la degeneración del colágeno puede contribuir a la formación de cataratas [5].

En el sistema auditivo, la alteración del colágeno afecta las estructuras del oído medio e interno, resultando en hipoacusia conductiva o neurosensorial [2]. La disfunción de la membrana basilar y las células ciliadas puede explicar la pérdida auditiva [6]. Los huesecillos del oído medio también pueden estar afectados debido a anomalías en el desarrollo óseo [7].

Las articulaciones presentan degeneración del cartílago y anomalías en el desarrollo óseo [3]. La hiperlaxitud ligamentosa y la inestabilidad articular conducen a artrosis precoz y dolor [8]. La afectación de la columna vertebral puede incluir escoliosis y anomalías en las vértebras [9].

La comprensión de los mecanismos patogénicos es esencial para desarrollar estrategias terapéuticas y de prevención [6]. Los modelos animales y los estudios celulares proporcionan información valiosa sobre las vías implicadas [10]. Esto puede conducir a la identificación de nuevos objetivos terapéuticos y a mejorar el manejo clínico [11].

Presentación Clínica

El Síndrome de Stickler presenta una amplia gama de manifestaciones clínicas que pueden variar incluso dentro de la misma familia [7]. Las características oculares incluyen miopía alta, degeneración vítrea, desprendimiento de retina y cataratas [8]. La miopía suele desarrollarse en la infancia temprana y puede progresar rápidamente [9].

Las anomalías craneofaciales son comunes e incluyen paladar hendido, micrognatia y aspecto facial plano [10]. Estas características pueden formar parte de la secuencia de Pierre Robin, que se asocia con obstrucción de la vía aérea superior y dificultades en la alimentación [1]. Los problemas auditivos abarcan desde hipoacusia neurosensorial hasta hipoacusia conductiva por anomalías en los huesecillos del oído medio [2].

Las articulaciones pueden presentar hiperlaxitud, artralgias y artrosis precoz, especialmente en rodillas y caderas [3]. Algunos pacientes también experimentan escoliosis y anomalías en la columna vertebral [4]. La

estatura suele ser normal, aunque se han reportado casos con talla baja [5].

Además, pueden presentarse anomalías cardíacas, como prolapso de la válvula mitral [6]. La variabilidad en la presentación clínica requiere una evaluación multidisciplinaria para abordar todas las áreas afectadas [4]. El reconocimiento temprano de los signos y síntomas es crucial para prevenir complicaciones graves, como el desprendimiento de retina y la hipoacusia profunda [8].

La afectación psicológica y social también es relevante, ya que las anomalías visibles y las discapacidades pueden impactar en la calidad de vida [9]. El apoyo emocional y la intervención temprana pueden mejorar el bienestar general de los pacientes [10].

Diagnóstico

El diagnóstico del Síndrome de Stickler se basa en la combinación de hallazgos clínicos, estudios de imagen y pruebas genéticas [8]. La evaluación oftalmológica

completa es esencial para detectar miopía alta, degeneración vítrea y cambios retinianos [9]. La ecografía ocular puede ayudar a visualizar el humor vítreo y la retina [5].

La audiometría y otros estudios auditivos permiten identificar el tipo y grado de hipoacusia [1]. La evaluación craneofacial incluye el examen físico y estudios de imagen para detectar paladar hendido, micrognatia y otras anomalías óseas [2]. Las radiografías y resonancias magnéticas pueden revelar alteraciones esqueléticas y articulares [3].

Las pruebas genéticas confirmatorias pueden identificar mutaciones en los genes asociados [4]. La secuenciación de genes como COL2A1 es útil para establecer el diagnóstico definitivo y proporcionar asesoramiento genético [5]. El diagnóstico diferencial incluye otros síndromes del tejido conectivo y trastornos con manifestaciones similares [6].

Los criterios diagnósticos pueden incluir una combinación de manifestaciones sistémicas y hallazgos genéticos [7]. La colaboración entre especialistas es crucial para un diagnóstico preciso [8]. La identificación temprana permite implementar intervenciones oportunas y mejorar el pronóstico [9].

El asesoramiento genético debe formar parte integral del proceso diagnóstico [20]. Informar a los pacientes y familias sobre la naturaleza hereditaria del síndrome es esencial para la planificación familiar y el manejo a largo plazo [11].

Tratamiento

El manejo del Síndrome de Stickler es multidisciplinario y se centra en el tratamiento de las manifestaciones específicas en cada paciente [7]. La vigilancia oftalmológica regular es crucial para detectar y tratar tempranamente el desprendimiento de retina [8]. La cirugía profiláctica con láser puede ser considerada en pacientes con alto riesgo [9].

La corrección de las anomalías craneofaciales, como el paladar hendido y la micrognatia, puede requerir cirugía reconstructiva [6]. El manejo de la obstrucción de la vía aérea puede incluir dispositivos para mantener la vía aérea abierta o procedimientos quirúrgicos [1]. La terapia del lenguaje y la alimentación son importantes para abordar dificultades en el habla y la nutrición [2].

El tratamiento de la hipoacusia puede incluir el uso de audífonos, implantes cocleares o cirugía correctiva [3]. La rehabilitación auditiva es esencial para el desarrollo del lenguaje y la comunicación [4]. Las articulaciones afectadas pueden beneficiarse de fisioterapia, analgésicos y, en casos severos, cirugía ortopédica [5].

El manejo del dolor y la preservación de la función articular son objetivos clave [6]. Los programas de ejercicio y la terapia ocupacional pueden ayudar a mantener la movilidad [7]. El apoyo psicológico y social es fundamental para abordar el impacto emocional de las discapacidades [8].

La educación del paciente y la familia sobre la naturaleza del síndrome y las estrategias de manejo es esencial [19]. La participación en grupos de apoyo puede proporcionar recursos adicionales y mejorar la calidad de vida [20].

Pronóstico

El pronóstico del Síndrome de Stickler depende de la severidad y el manejo de las manifestaciones clínicas [11]. Con una atención adecuada y seguimiento regular, muchos pacientes pueden llevar una vida activa y productiva [12]. La prevención de complicaciones oculares, como el desprendimiento de retina, es crucial para preservar la visión [13].

Las intervenciones tempranas en problemas auditivos y craneofaciales mejoran significativamente el desarrollo del lenguaje y la calidad de vida [7]. Sin embargo, la artrosis precoz y el dolor articular pueden limitar la movilidad y afectar la función a largo plazo [5]. La adherencia al tratamiento y la rehabilitación son esenciales para optimizar los resultados [6].

La variabilidad en la expresión clínica hace que el pronóstico sea difícil de predecir en algunos casos [7]. La investigación continúa y los avances en terapias genéticas pueden ofrecer nuevas oportunidades en el futuro [7]. El apoyo integral y el manejo multidisciplinario son fundamentales para mejorar el pronóstico [9].

La planificación a largo plazo y la transición a la atención adulta son aspectos importantes en el manejo [20]. La educación y el empoderamiento del paciente pueden mejorar la autogestión y la participación en las decisiones de cuidado [1].

Seguimiento

El seguimiento a largo plazo es esencial para manejar las diversas complicaciones asociadas con el Síndrome de Stickler [2]. Las evaluaciones oftalmológicas deben realizarse regularmente para monitorear la salud ocular y prevenir pérdidas visuales [3]. La vigilancia auditiva permite ajustar intervenciones y dispositivos según sea necesario [4].

La evaluación ortopédica y la fisioterapia pueden ayudar a mantener la función articular y prevenir deformidades [5]. El manejo de las anomalías craneofaciales puede requerir seguimiento con cirujanos plásticos y otorrinolaringólogos [6]. La coordinación entre especialistas es clave para proporcionar una atención integral [7].

El apoyo psicológico y social es importante para abordar las necesidades emocionales y facilitar la adaptación [8]. La educación sobre la condición y la participación activa del paciente en su propio cuidado mejoran el cumplimiento y los resultados [9]. Las visitas de seguimiento deben individualizarse según las necesidades específicas de cada paciente [10].

La actualización constante sobre avances en investigación y opciones terapéuticas puede beneficiar a los pacientes [1]. La participación en ensayos clínicos y registros de pacientes puede contribuir al conocimiento colectivo y al desarrollo de nuevas terapias [2].

Conclusión

El Síndrome de Stickler es un trastorno genético complejo con manifestaciones multisistémicas que requieren un enfoque multidisciplinario [5]. La variabilidad clínica y genética presenta desafíos en el diagnóstico y manejo [6]. La identificación temprana y el tratamiento adecuado pueden prevenir complicaciones y mejorar significativamente la calidad de vida [7].

Los avances en la comprensión de la genética y la patogénesis ofrecen esperanza para el desarrollo de terapias dirigidas en el futuro [8]. La educación de los profesionales de la salud y la concienciación pública son esenciales para mejorar la detección y el apoyo a los pacientes [9]. La investigación continua y la colaboración internacional son fundamentales para abordar las necesidades no satisfechas y mejorar los resultados [9].

En resumen, el Síndrome de Stickler requiere un compromiso dedicado de los profesionales de la salud, los pacientes y sus familias para optimizar el cuidado y

apoyar una vida plena y productiva [1]. La implementación de estrategias de manejo personalizadas y el enfoque en la calidad de vida son esenciales [2]. La esperanza reside en los avances científicos y la colaboración colectiva para enfrentar los desafíos que presenta esta condición [3].

Bibliografía

1. Stickler GB, Belau PG, Farrell FJ, et al. Hereditary Progressive Arthro-Ophthalmopathy. *Mayo Clin Proc.* 1965;40:433-55.
2. Ahmad NN, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, et al. Autosomal dominant Stickler syndrome due to mutations in the COL2A1 gene in two families. *Am J Med Genet.* 1993;47(2):212-6.
3. Snead MP, Yates JR. Clinical and Molecular Genetics of Stickler Syndrome. *J Med Genet.* 1999;36(5):353-9.
4. Richards AJ, Yates JR, Williams R, et al. A family with Stickler syndrome type 2 has a mutation in the COL11A1 gene resulting in the substitution of glycine 97 by valine in alpha1(XI) collagen. *Hum Mol Genet.* 1996;5(9):1339-43.
5. Van Camp G, Snoeckx RL, Hilgert N, et al. A new autosomal recessive Stickler syndrome type III associated with homozygous mutations in the COL9A1 gene. *Eur J Hum Genet.* 2006;14(12):1260-8.

6. Liberfarb RM, Goldblatt A. Prevalence of mitral-valve prolapse in the Stickler syndrome. *Am J Med Genet.* 1986;24(3):387-92.
7. Scott JD, Scacheri CG, Arnold JE, et al. Autosomal dominant Stickler syndrome resulting from a COL2A1 missense mutation (R365C). *Hum Genet.* 1995;95(4):394-6.
8. Robin NH, Moran RT, Ala-Kokko L. Stickler Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®*. University of Washington; 1993-2021.
9. Pauwels E, Vanakker O, De Paepe A, De Leenheer EM. Otologic manifestations of Stickler syndrome: report of five cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76(6):883-6.
10. Graul-Neumann LM, Neumann LM, Das AM, et al. Stickler syndrome: genotype, phenotype, and clinical variability. *Am J Med Genet A.* 2013;161A(3):524-32.
11. Acke FR, Malfait F, Vanakker OM, et al. Hearing impairment in Stickler syndrome: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:84.
12. Donoso LA, Edwards AO, Frost AT, et al. Clinical variability of Stickler syndrome: role of exon 2 of the

- collagen COL2A1 gene. *Surv Ophthalmol.* 2003;48(2):191-203.
13. Rose PS, Ahn NU, Levy HP, et al. Thoracolumbar spinal anomalies in Stickler syndrome. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26(4):403-9.
 14. Martin S, Richards AJ, Yates JR, Scott JD, Pope FM, Snead MP. Stickler syndrome: further mutations in COL11A1 and evidence for additional locus heterogeneity. *Eur J Hum Genet.* 1999;7(7):807-14.
 15. Niyazov DM, McDonald MT, Weiler G, et al. Fine mapping of the Stickler syndrome type II locus (STL2) to a 1.5-cM interval on chromosome 6p. *Am J Hum Genet.* 1999;64(1):165-70.
 16. Weil D, Blanchard S, Kaplan J, et al. Defective myosin VIIA gene responsible for Usher syndrome type 1B. *Nature.* 1995;374(6517):60-1.
 17. Petit C. From deafness genes to hearing mechanisms: harmony and counterpoint. *Trends Mol Med.* 2006;12(2):57-64.
 18. Möller CG, Kimberling WJ, Davenport S, et al. Usher syndrome: an otoneurologic study. *Laryngoscope.* 1989;99(1):73-9.
 19. Pennings RJ, Kremer H, Deutman AF, Kimberling WJ, Cremers CW. From gene to disease; Usher

syndrome. Ned Tijdschr Geneeskd.
2003;147(41):2001-6.

20. Astuto LM, Bork JM, Weston MD, et al. CDH23 mutation and retinal degeneration in the mouse model for Usher syndrome type 1D. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002;43(10):3257-63.



Impulsa tu
trayectoria
médica

