

<https://doi.org/10.18233/apm.v47i2.3228>

Síndrome de Down y microftalmia sindrómica: dos patologías genéticas de etiología independiente

Down syndrome and syndromic microphthalmia: two genetic pathologies with independent etiologies.

David Apam Garduño,^{1,2} Cristina Villanueva Mendoza,¹ Paulina Álvarez Quiroz,¹
Vianney Cortés González^{1,3}

Resumen

INTRODUCCIÓN: El síndrome de Down es la aneuploidía de los autosomas más frecuente en recién nacidos vivos, donde un 40% a 100% de los pacientes pueden presentar una anomalía oftalmológica asociada. Existen informes históricos en los que se describe una posible relación de microftalmia y anoftalmia con síndrome de Down; sin embargo, estos estudios se realizaron antes del uso de técnicas de secuenciación y pruebas genéticas moleculares, por lo que no se descartaron otras causas monogénicas.

PRESENTACIÓN DE CASO: Paciente masculino de 10 meses de edad con síndrome de Down debido a una trisomía regular, quien también presentó microftalmia bilateral sindrómica relacionada con una variante patogénica en el gen *SOX2*. Ambas enfermedades presentes de manera independiente y con el antecedente de los factores de riesgo de edad materna y paterna avanzadas.

CONCLUSIONES: La relación entre la edad materna avanzada y la no disyunción en la ovogénesis, responsable de aneuploidías, es bien conocida desde hace tiempo. Sin embargo, los defectos en la espermatogénesis inducen variantes de nucleótido único que causan patologías autosómicas dominantes. Estos cambios pueden aumentar con la edad paterna debido a que la actividad exonucleasa de la enzima polimerasa disminuye con el envejecimiento. Debido al antecedente de edad paterna avanzada en el paciente, se sospechó y confirmó una microftalmia monogénica independiente. Este reporte y la revisión en literatura sugiere que la microftalmia no forma parte del espectro de anomalías oftalmológicas en síndrome de Down, por lo tanto, la presencia de microftalmia en futuros casos obliga a descartar entidades monogénicas independientes al síndrome cromosómico.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Down, Malformaciones oculares, Espectro microftalmia y anoftalmia, Secuenciación masiva en paralelo, Edad paterna avanzada.

Abstract

INTRODUCTION: Down syndrome is the most frequent autosomal aneuploidy in live newborns. Between 40% to 100% of patients with Down syndrome may present with an associated ophthalmological abnormality. There are historical reports where a possible association of microphthalmia and anophthalmia with Down syndrome was proposed, however these studies were performed before the use of sequencing and molecular testing, therefore, other possible monogenic causes were not ruled out.

CASE PRESENTATION: A 10-month-old male patient with Down syndrome due to regular trisomy, also presented with syndromic bilateral microphthalmia associated with a pathogenic variant in the *SOX2* gene. Both diseases were independent and the patient had a history of risk factors for advanced maternal and paternal age.

¹ Servicio de Genética. Asociación Para Evitar la Ceguera en México, Hospital "Dr. Luis Sánchez Bulnes". Coyoacán, CDMX, México.

² Departamento de Formación específica en Clinopatología. Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Miguel Hidalgo, CDMX, México.

³ Departamento de posgrado. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Coyoacán, CDMX, México.

Recibido: 30 de julio 2025

Aceptado: 27 de febrero 2026

Correspondencia

Vianney Cortés-González
vianney.cortes@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Apam-Garduño D, Villanueva-Mendoza C, Álvarez-Quiroz P, Cortés-González V. Síndrome de Down y microftalmia sindrómica: dos patologías genéticas de etiología independiente. Acta Pediatr Mex 2026; 47: e3228.

CONCLUSIONS: The relationship between advanced maternal age and nondisjunction during oogenesis, predisposing to autosomal aneuploidies, has long been known. However, it is important to note that defects in spermatogenesis have been postulated to induce single nucleotide variants that cause autosomal dominant pathologies. These variants may increase with paternal age because the exonuclease activity of the polymerase enzyme, which corrects the most paired bases, decreases with aging. Due to the history of advanced paternal age at the birth and conception of the patient, independent monogenic microphthalmia was suspected and confirmed. This report and the literature review suggest that microphthalmia is not part of the spectrum of ocular abnormalities in Down syndrome; therefore, the presence of microphthalmia in future cases with Down syndrome warrants ruling out independent monogenic conditions distinct from the chromosomal syndrome.

KEYWORDS: Down syndrome, Ocular malformations, Microphthalmia and anophthalmia spectrum, Massively Parallel Sequencing, Advanced paternal age.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down (SD), también conocido como trisomía 21, es un trastorno genético causado por la presencia de un cromosoma 21 adicional, conocido como aneuploidía¹. Estudios previos han demostrado que la patología ocular en pacientes con SD puede presentarse entre el 47% y el 100% de los casos²⁻⁵. Las alteraciones incluyen errores refractivos, anomalías en los párpados, estrabismo, nistagmo congénito, anomalías en el conducto lagrimal como dacriostenosis, queratocono y cataratas congénitas (**cuadro 1**)²⁻⁵. Por otro lado, la anomalía conocida como el espectro de microftalmia/anofthalmia (M/A) puede ocurrir de manera unilateral o bilateral, aislada o asociada con alteraciones sistémicas. Entre el 30% y el 40% de los casos de M/A están relacionados con genes específicos y son de herencia mendeliana⁵⁻⁸. Los dos genes más comúnmente asociados con M/A presentan un patrón de herencia autosómico dominante, siendo el gen *SOX2* el más frecuente (también conocido como gen *SRY-box 2* de sus siglas en

inglés "*Sex determining Region Y-box 2*"), el cual representa del 10% al 20% de los pacientes con M/A (OMIM *184429), el segundo gen conocido como *OTX2* (de sus siglas en inglés de "*orthodenticle homeobox 2*") representa del 3% al 10% de los casos de M/A (OMIM *600037)⁸.

En 1996, un estudio sugirió por primera vez la relación entre SD y microftalmia al describir ambas condiciones en un mismo paciente⁶; sin embargo, este primer reporte fue realizado antes del uso de las tecnologías de secuenciación en patología ocular y la identificación de los primeros genes causales del espectro de microftalmia y anofthalmia en el año 2003⁹. Hasta la fecha, se han reportado un total de tres pacientes con SD y M/A; sin embargo, en ninguno de ellos se han realizado estudios para descartar etiologías monogénicas independientes relacionadas al espectro M/A^{3,6}.

El objetivo del presente reporte es la descripción un paciente con diagnóstico clínico y citogenético de SD con diagnóstico independiente de M/A,

Cuadro 1. Alteraciones oftalmológicas en los diferentes grupos de estudio de pacientes con síndrome de Down

Autor	Ugurly y cols. 2020	Umfress y cols. 2019	Terari y cols. 2018	Afifi y cols. 2013
Total de pacientes incluidos	93	689	222	90
Edad en años	7 a 18	4 a 18	0 a 22	0 a 10
Población (Origen)	Turquía	Estados Unidos	Japón	Egipto
Pacientes con manifestaciones oculares	44 (47.3%)	410 (59.5%)	222 (100%)	52 (58%)
Alteraciones de los párpados*	No referido	7 (1%)	No referido	No referido
Hipermetropía	31 (33.3%)	No especificado	~80%***	15 (16.6%)
Miopía	13 (13.9%)	No especificado	<10%***	9 (10%)
Astigmatismo	31 (33.3%)	53 (7.6%)	71-81%***	13 (14.4%)
Amblopía	16 (36.4%)	18 (2.6%)	No referido	No referido
Obstrucción del conducto lacrimo-nasal	No referido	34 (4.9%)	12 (5.4%)	8 (8.8%)
Queratocono	No referido	No referido	0	0
Manchas del iris de Brushfield	12 (17.2%)	No referido	0	0
Catarata congénita	14 (15%)	26 (3.77%)	25 (11.3%)	5 (5.5%)
Blefaritis, conjuntivitis, blefarroconjuntivitis	12 (12.9%)	38 (5.5%)	29 (13.1%)	20 (22.2%)
Estrabismo	10 (10.7%)	149 (21.6%)	87 (39.7%)	13 (14.4%)
Nistagmo	1 (1%)	68 (9.8%)	46 (20.7%)	3 (3.3%)
Alteraciones del disco óptico**	3 (3.2%)	NM	13 (5.9%)	2 (2.2%)
Otras		Microftalmia (1 paciente)		

Se muestra el número de pacientes estudiados, el número y el porcentaje de pacientes con alteraciones oftalmológicas, así como el subtipo de alteración oftalmológica.

*Incluye deformidades congénitas del párpado, ptosis congénita y ectropión.

**Alteraciones del nervio óptico: drusas del nervio óptico, displasia del nervio óptico, anomalías vasculares peripapilares.

*** Los autores solo describieron el porcentaje aproximado de pacientes con alteración. No especificaron el número de pacientes.

en quien se logró identificar una causa monogénica relacionada a la microftalmia a través de estudios de secuenciación masiva en paralelo.

PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente masculino de 10 meses de edad, segundo hijo de padres sanos, no consanguíneos, ni endogámicos. En el momento de su nacimiento, las edades maternas y paterna eran de 42 y 46 años, respectivamente. Al nacer, el paciente midió 48 cm de talla, con un peso de 2,850

gramos y obtuvo una puntuación de Apgar de 8 a los cinco minutos. La sospecha diagnóstica de síndrome de Down se planteó desde el nacimiento debido a dismorfias faciales y se confirmó mediante un estudio de cariotipo con bandas GTG, que detectó una trisomía regular en 25 metafases estudiadas: 47, XY, +21.

A los 8 meses, el paciente fue valorado por especialistas en oftalmología debido a que los padres observaron que su hijo tenía ojos pequeños. En la exploración física, presentaba dismorfias

craneofaciales asociadas con síndrome de Down (**Figura 1a**). Además, se documentó la presencia de micropene de 10 mm (-6,25 desviaciones estándar para la edad) (**Figura 1b**).

En la exploración oftalmológica la agudeza visual correspondía a la falta de percepción de la luz, con presencia de ojos pequeños, endotropía bilateral a la posición primaria de la mirada, microcórnea de 8 milímetros, con cámara anterior estrecha en ambos ojos y catarata polar posterior en el ojo derecho. En el fondo de ojo, se reportó desprendimiento de retina bilateral. Se realizó diagnóstico clínico de microftalmia bilateral. La ecografía ocular confirmó la microftalmia a través de la medición del eje axial del globo ocular, se reportó una longitud axial anteroposterior de 13,80 mm en el ojo derecho y 11,12 mm en el ojo izquierdo y se confirmó un desprendimiento de retina en ambos ojos (**Figura 1c**).

Se decidió realizar una secuenciación masiva en paralelo para determinar la causa de la microftalmia, dado el antecedente de edad paterna avanzada. La secuenciación fue realizada con un análisis de un panel de genes donde se incluía la lectura de 21 genes asociados con el espectro M/A, este estudio se llevó a cabo en el laboratorio genético de Invitae. Los resultados confirmaron una variante patogénica heterocigota en el exón 1 del gen *SOX2*, (NM_003106.4): c.3dup p.(Tyr2Valfs*94). Esta variante genética interrumpe la parte C-terminal de la proteína *SOX2* y no había sido reportada previamente. La variante no pudo ser estudiada en los padres; sin embargo, ninguno de ellos presentaba alteraciones oftalmológicas clínicas. Durante el seguimiento médico, el paciente mostró retraso en su neurodesarrollo y agudeza visual sin percepción de luz en ambos ojos, debido a desprendimiento de retina.

DISCUSIÓN

En el presente reporte, se puede apreciar cómo el paciente tenía antecedente de edad materna

avanzada, la cual puede ser un factor de riesgo para la presencia de síndrome de Down y trisomía regular. La relación entre la no disyunción y la edad materna se ha relacionado a la degradación de proteínas conocidas como cohesinas y shugosinas, las cuales son importantes para la correcta segregación cromosómica durante la meiosis¹. Por otro lado, la variante del gen *SOX2* descrita en el paciente se consideró responsable del cuadro de microftalmia bilateral. Lo anterior indica que el paciente presenta dos patologías con causa genética independiente.

El gen *SOX2* codifica un factor de transcripción con una alta expresión en la copa óptica durante el desarrollo embrionario ocular.

Se han descrito más de 100 variantes genéticas relacionadas al espectro M/A o síndrome de microftalmia tipo 3 desde el año 2003 (OMIM #206900) (LOVD-*SOX2*)⁸. Además, las variantes de *SOX2* se han asociado con anomalías extraoculares, como retraso psicomotor, convulsiones, heterotopías periventriculares, anomalías hipofisarias y malformaciones genitales y renales⁸. Esto es importante, debido a que en el paciente la presencia de micropene no puede explicarse por el síndrome de Down, y esta alteración genital puede asociarse con la variante patogénica del gen *SOX2*⁸.

Es importante realizar seguimiento del paciente en este caso, ya que se describe que las variantes en *SOX2* se relacionan con manifestaciones en el sistema nervioso, lo que puede empeorar aún más el pronóstico del neurodesarrollo. Hasta nuestro conocimiento, este es el primer reporte de un paciente con SD y microftalmia sindrómica donde la malformación ocular y el micropene son causados por una entidad monogénica y no asociados con la aneuploidía.

Por otro lado, se podría sugerir una posible relación entre la edad del padre como factor de riesgo y la aparición de una variante de

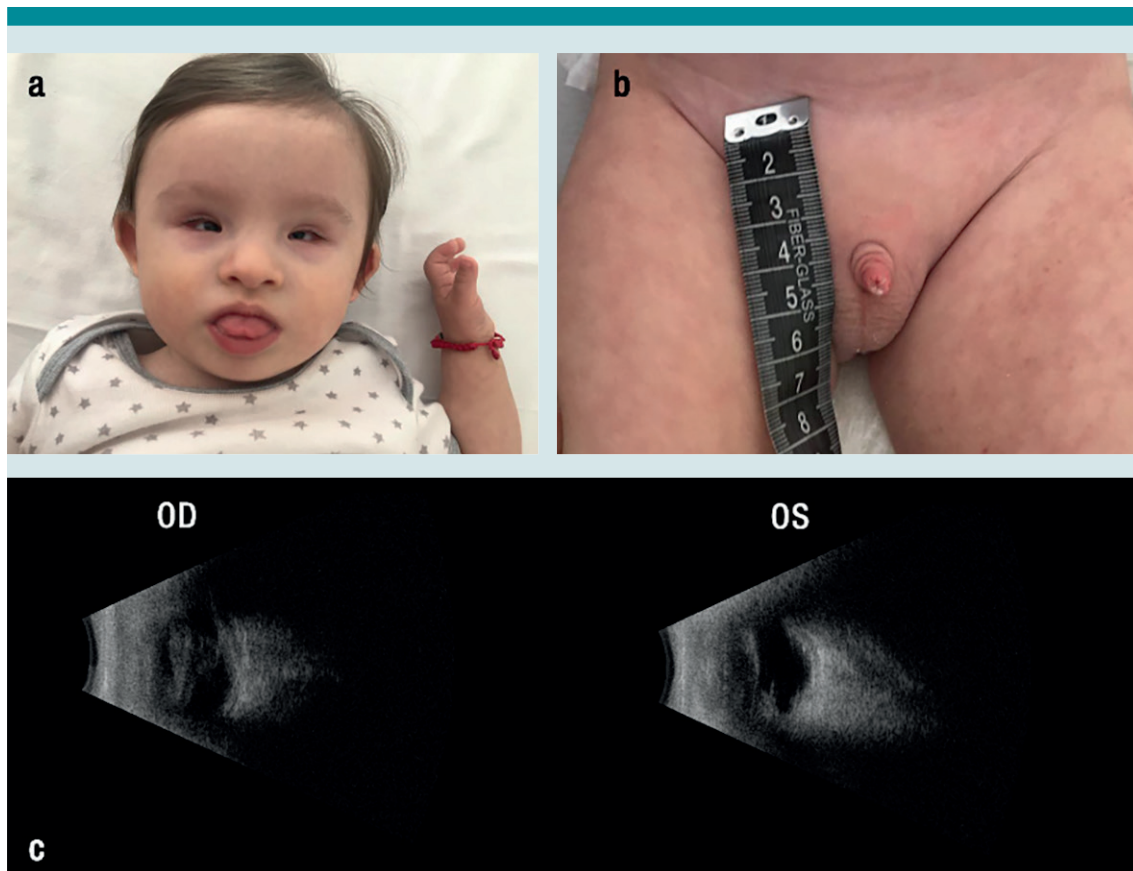


Figura 1. Características clínicas del paciente. **A)** Fisuras palpebrales ascendentes, cara aplanada, epicanto, puente nasal ancho, ojos pequeños con endotropía bilateral y lengua protruida. **B)** Micropene de 10 mm de longitud ($Z = -6,25$). **C)** La ecografía ocular muestra una longitud axial anteroposterior de 13,80 mm en el ojo derecho (OD) y 11,12 mm en el ojo izquierdo (OS). La longitud axial normal para la edad es de $19,2 \pm 0,7$. El paciente cuenta con un desprendimiento de retina en ambos ojos.

novo que causa una entidad monogénica. Se ha postulado que los defectos en la espermatogénesis inducen mutaciones de un solo nucleótido que causan patologías autosómicas dominantes⁷. Osborne y cols. estudiaron a 15 pacientes con M/A secundaria a mutaciones de *novo* en el gen *SOX2* y encontraron que el 66,6 % de las variantes se relacionaban a una edad paterna avanzada¹⁰. Otros estudios indican que a medida que aumenta la edad del padre, la incidencia de hijos afectados por variantes de *novo* aumenta exponencialmente, lo cual

se ha nombrado como “fenómeno del efecto de la edad paterna”⁷. En estos reportes, los padres no afectados de 40 años tienen diez veces más probabilidades de tener descendencia con una variante de *novo* en su espermatogénesis comparados con los padres de 20 años⁷. No existe un punto de corte; sin embargo, algunos autores consideran los 40 años como la edad límite debido a la mayor frecuencia observada en algunas patologías autosómicas dominantes, como la acondroplasia y la craneosinostosis síndrónica⁷.

CONCLUSIONES

En resumen, este reporte de caso sugiere que el espectro M/A no debería considerarse dentro de las manifestaciones oftalmológicas en pacientes con síndrome de Down y establece la importancia del estudio molecular para descartar entidades monogénicas cuando ambas condiciones coexisten en un mismo paciente. Además, refuerza la premisa de sospechar entidades mendelianas relacionadas a variantes de *novo* cuando se presenta el antecedente de una edad paterna avanzada.

REFERENCIAS

1. Lana-Elola E, Watson-Scales SD, Fisher EM, Tybulewicz VL. Down syndrome: searching for the genetic culprits. *Dis Model Mech*. 2011 Sep;4(5):586-95.
2. Ugurlu A, Altinkurt E. Ophthalmologic Manifestations and Retinal Findings in Children with Down Syndrome. *J Ophthalmol*. 2020 Feb 7;2020:9726261.
3. Umfress AC, Hair CD, Donahue SP. Prevalence of Ocular Pathology on Initial Screening and Incidence of New Findings on Follow-up Examinations in Children With Trisomy 21. *Am J Ophthalmol*. 2019 Nov;207:373-377.
4. Terai T, Eda S, Sugawara J, Tonari M, Matsuo J, Oku H, et al. Ocular findings in Japanese children with Down syndrome: the course of visual acuity and refraction, and systemic and ocular anomalies. *Clin Ophthalmol*. 2018 Aug 31;12:1637-1643.
5. Afifi HH, Abdel Azeem AA, El-Bassyouni HT, Gheith ME, Rizk A, Bateman JB. Distinct ocular expression in infants and children with Down syndrome in Cairo, Egypt: myopia and heart disease. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Aug;131(8):1057-66.
6. Källén B, Robert E, Harris J. The descriptive epidemiology of anophthalmia and microphthalmia. *Int J Epidemiol*. 1996 Oct;25(5):1009-1016.
7. Nybo Andersen AM, Urhoj SK. Is advanced paternal age a health risk for the offspring? *Fertil Steril*. 2017 Feb;107(2):312-318.
8. Plaisancié J, Ceroni F, Holt R, Zazo Seco C, Calvas P, Chassaing N, et al. Genetics of anophthalmia and microphthalmia. Part 1: Non-syndromic anophthalmia/microphthalmia. *Hum Genet*. 2019 Sep;138(8-9):799-830.
9. Fantes J, Ragge NK, Lynch SA, McGill NI, Collin JR, Howard-Peebles PN, et al. Mutations in SOX2 cause anophthalmia. *Nat Genet*. 2003 Apr;33(4):461-3. doi: 10.1038/ng1120. Epub 2003 Mar 3. PMID: 12612584.
10. Osborne RJ, Kurinczuk JJ, Ragge NK. Parent-of-origin effects in SOX2 anophthalmia syndrome. *Mol Vis*. 2011;17:3097-106. Epub 2011 Nov 24.