

# PRESENTACIÓN DE CASOS

## SÍNDROME DE AXENFELD-RIEGER CON GLAUCOMA BILATERAL Y DESCOMPENSACIÓN DE CORNEA EN OJO IZQUIERDO.

*Gabriel Enrique Ortiz Arismendi<sup>1</sup>, Gloria Milena Nova<sup>2</sup>*

1. *Profesor Asistente TC, Unidad de Oftalmología, Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá.*
  2. *Residente de Segundo año, Unidad de Oftalmología, Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá.*
- \* *Correspondencia: gabrielortiz@etb.net.co*

### Resumen

Se describe un caso de síndrome de Axenfeld-Rieger en un paciente de sexo femenino, con corectopia y policoria en ambos ojos, baja visión en el ojo derecho y glaucoma bilateral; en tratamiento desde 1994. Se realizó trabeculectomía del ojo derecho en dos ocasiones, obteniendo control transitorio de la presión intraocular con medicación complementaria. La presión del ojo izquierdo se mantuvo bien controlada con medicación hipotensora. Posteriormente presentó disminución de la agudeza visual en el ojo izquierdo y se diagnosticó descompensación de la córnea.

Se practicó queratoplastia penetrante y pupiloplastia sin complicaciones. Más tarde desarrolló, elevación progresiva de la presión intraocular, por lo que se insertó un implante para glaucoma, logrando control adecuado de la presión. La agudeza visual del ojo izquierdo no ha logrado mejoría significativa y se mantiene en niveles subnormales.

**Palabras clave.** Glaucoma, córnea, enfermedades de la córnea.

### Summary

We report an Axenfeld-Rieger's syndrome case, in a woman with corectopia and policoria in both eyes, low vision in her right eye and bilateral glaucoma that was treated since 1994. The intraocular pressure was controlled with two trabeculectomies in her right eye, requiring adjunctive hypotensive medication. The pressure of the left eye was controlled successfully with medical treatment.

Then a decrease of visual acuity in left eye and corneal descompensation was diagnosed. Penetrating keratoplasty and pupiloplasty was performed. Progressive elevation of the intraocular pressure, required a glaucoma implant, with a successfully reduction. The visual accuracy has showed a slow improvement, however is yet at subnormal levels.

**Key words:** Glaucoma, cornea, corneal diseases.

## Introducción

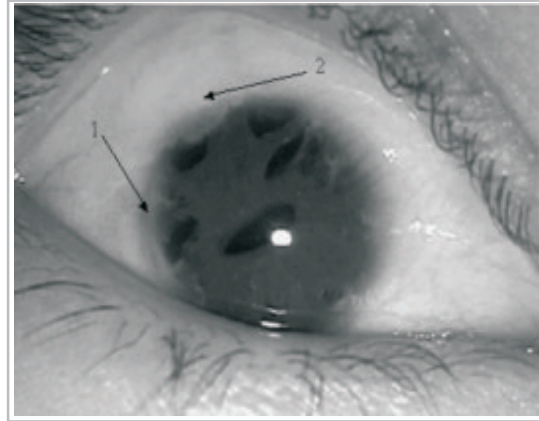
El síndrome de Axenfel-Rieger se considera una patología ocular congénita dentro del espectro de alteraciones del desarrollo que involucran a las estructuras angulares. Dichos cambios morfológicos conllevan a la presentación de glaucoma. Frecuentemente las alteraciones oculares coexisten con otros hallazgos sistémicos que permiten caracterizar el síndrome.

En esta alteración del desarrollo, se ha documentado una detención en la formación de los tejidos derivados de las células de la cresta neural que ocurre en el primer trimestre de la gestación. Como resultado se presentan anomalías oculares (embriotoxon posterior, atrofia de iris, corectopia y policoria) y no oculares que comprometen principalmente el tercio medio facial. El problema ocular asociado más grave es la presencia de un glaucoma crónico de difícil manejo y habitualmente refractario a la terapia médica.

## Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 23 años, natural y procedente de Bogotá, estudiante, quien venía recibiendo tratamiento para glaucoma en ambos ojos desde 1994 en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá, donde se le practicó trabeculectomía en ojo derecho en 1995 y de nuevo en 1996. Acudió a la consulta externa de Oftalmología de la Clínica de Ojos en 1999 por presentar mala agudeza visual en ambos ojos y alteraciones de la morfología pupilar. Sin otros antecedentes médicos. Recibía maleato de timolol 0.5% ambos ojos y era usuaria de lentes de contacto gas-permeables. Antecedentes familiares: padre y sobrino por línea paterna con alteraciones pupilares similares.

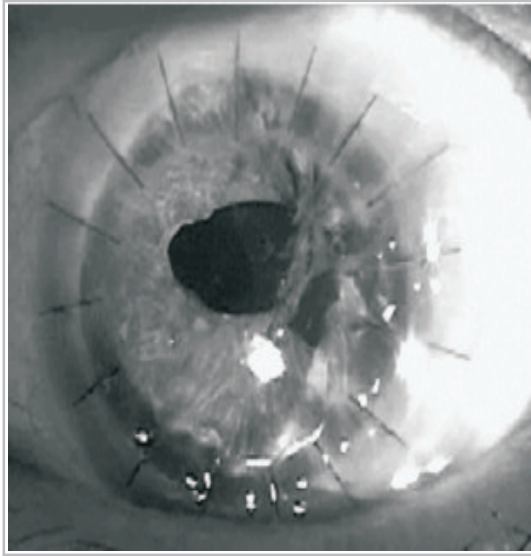
La evaluación inicial evidenció agudeza visual



**Figura 1.** Ojo derecho con embriotoxon posterior (1), microcórnea, policoria y ampolla filtrante superior (2).

con corrección en ojo derecho (OD): contaba dedos a dos metros. Ojo izquierdo (OI): 20/70-. Biomicroscopía: córnea transparente, línea de Schwalbe prominente (embriotoxon posterior), corectopia, policoria, atrofia estromal del iris, cristalino normal ambos ojos. Ampolla de trabeculectomía (subconjuntiva superior) OD funcional (Figura 1). Gonioscopia: goniodisgenesias prominentes.

Diámetros corneales: horizontal/vertical OD: 9/9 mm, OI: 8.5/8 mm correspondientes a microcórneas. Presión intraocular (PIO) OD: 16 OI: 15 mmHg. Fondo de Ojo: impracticable ambos ojos. Se diagnosticó síndrome de Axenfeld-Rieger en ambos ojos. Para valoración del polo posterior se tomaron ecografías oculares que reportaron aumento del diámetro antero-posterior, desprendimiento del vítreo posterior y excavaciones glaucomatosas en ambos ojos. La paciente evolucionó con incrementos progresivos de las cifras de presión intraocular especialmente en OD a pesar de recibir triple medicación antiglaucomatosa. Posteriormente refirió visión borrosa en OI, documentándose en ese momento agudeza visual con corrección OI 20/200 y en la biomicroscopía pigmento en el endotelio sobre el área de pupila funcional y tur-



**Figura 2.** Aspecto del postoperatorio de queratoplastia penetrante más pupiloplastia en ojo izquierdo



**Figura 3.** Nervio óptico ojo izquierdo. E/D 0.8

bidez corneal. Se practicó microscopia especular OI con reporte de 600 células mm<sup>2</sup>, pleomorfismo y polimegatismo marcados. Paquimetría OI: 666 micras. Ante la evidencia de un cuadro de descompensación corneal se realizó queratoplastia penetrante con pupiloplastia en ojo izquierdo, sin complicaciones (Figura 2). En la segunda semana de postoperatorio se encontró un injerto claro, con cifras de presión intraocular (PIO) en aumento progresivo (OD 22, OI 37 mmHg) y por primera vez es posible visualizar el polo posterior retiniano encontrándose una relación excavación-disco de 0.5 con anillo temporal delgado en OI. A pesar de instaurarse manejo médico con inhibidores de la anhidrasa carbónica orales y medicación tópica máxima las cifras de PIO permanecieron elevadas en el ojo izquierdo y se evidenció aumento de la excavación del nervio óptico a 0.8 (Figura 3).

Seis semanas después de la queratoplastia se llevó de nuevo a cirugía colocando un implante para glaucoma de Baerveldt en ojo izquierdo. No hubo complicaciones durante el acto quirúrgico,

logrando que el botón corneal permanezca transparente y las cifras de presión intraocular estén controladas hasta el momento actual de su seguimiento, a pesar de lo cual la agudeza visual permanece en cuenta dedos.

### Discusión

En 1920 Axenfeld reportó el primer caso de un paciente que presentaba una línea blanquecina en la cara posterior de la córnea en vecindad del limbo. Una década después Rieger documentó una serie de casos similares con otros hallazgos asociados como corectopia, policoria y atrofia sectorial del iris (1). Posteriormente y ante la evidencia de que muchos pacientes cursaban con manifestaciones sistémicas se abarcaron tales hallazgos bajo el nombre de síndrome de Axenfeld-Rieger (SAR). Para referirse a las diferentes características encontradas se manejan tres epónimos, los cuales vale la pena clarificar:

Anomalía de Axenfeld: caracterizada por defectos periféricos del segmento anterior como el embriotoxon posterior (línea de Schwalbe pro-

minente y anteriormente desplazada).

**Anomalía de Rieger:** alteraciones periféricas con cambios adicionales en el iris.

**Síndrome de Rieger:** todas las patologías anteriormente mencionadas asociadas con defectos sistémicos (1).

Se ha concluido que estas tres categorías arbitrariamente divididas representan un espectro continuo de alteraciones del desarrollo, por lo cual todos estos hallazgos sin importar el grado en que se expresen, serán denominadas como SAR. En la literatura se encuentran diferentes denominaciones como síndrome de hendidura de la cámara anterior, disgenesia mesodérmica de la córnea y el iris o displasia marginal posterior de la córnea de Streiff (2). El SAR se caracteriza por anomalías bilaterales del desarrollo ocular, sin predilección por sexo o raza, alta incidencia de glaucoma, historia familiar frecuente y otras alteraciones sistémicas asociadas, especialmente a nivel de la cara.

**Histopatología:** el aspecto histológico del embriotoxon posterior corresponde a una estructura de colágeno denso cubierta por células en forma de huso con membrana basal. Las tiras de tejido correspondientes a las adhesiones iridocorneales constan de estroma iridiano rodeado por una monocapa de células en huso y su membrana basal; estas bandas de tejido provienen del iris periférico y alcanzan la línea de Schwalbe para insertarse anterior o posterior a ella. Respecto de las estructuras del ángulo, se ha encontrado que la red trabecular está compuesta de un número de lamelas atenuadas debido probablemente a un desarrollo incompleto de las mismas con un canal de Schlemm rudimentario o ausente (1,3).

**Genética:** esta condición puede ocurrir

esporádicamente (4), aunque el patrón de herencia más frecuentemente es autosómico dominante con alta penetrancia y amplia expresividad (1). Tres loci cromosómicos han implicado en la génesis del SAR: 4q25 (RIEG1), 6p25 y 13q14 (RIEG2). Los genes implicados en los cromosomas 4q25 y 6p25 han sido identificados como PITX2 y FKHL7 (también conocido como el gen FOXC1) respectivamente. El sitio más común de alteración cromosómica ha sido el brazo largo del cromosoma 4 y dentro de ellas la traslocación la alteración más común. Algunas deleciones en el cromosoma 13q se han asociado con el SAR, sin que hasta el momento se halla aislado algún gen específico en ésta región (5,6).

Las alteraciones en el gen PITX2 se han considerado causales de otras patologías oculares como la hipoplasia autosómica dominante del iris y el síndrome de iridogoniodisgenesia. Esta mutación determina un cambio de aminoácidos (arginina reemplazada por triptófano en la proteína solurshin, el producto del gen mencionado). PITX2 es un gen homeobox que codifica para factores de transcripción importantes en el correcto desarrollo del ojo y otras estructuras. Este tipo de genes no codifican para proteínas estructurales pero sí controlan la expresión de otros genes durante la embriogénesis. Su función explica los múltiples tejidos comprometidos en el SAR (7). El gen FKHL7 también se expresa a nivel cardíaco, en este punto derivan las alteraciones valvulares asociadas.

Recientemente se ha identificado un cuarto loci en el cromosoma 11, el cual codifica para un factor de transcripción: el PAX6, pequeñas deleciones en este gen se relacionan con la presentación del SAR (6). Con respecto a las alteraciones dentarias se ha implicado el gen productor del factor de crecimiento epidérmico (5) y el gen PITX2 como agentes causales (6).

*Patogénesis:* la patogénesis exacta es incierta. Embriológicamente, la cámara anterior del ojo se forma a partir de tres ondas de crecimiento mesodérmico que migran desde el borde de la copa óptica. La primera onda resulta en la formación del endotelio corneal, la segunda da origen a los queratocitos que se encuentran en el estroma corneal y la tercera origina el estroma iridiano y porciones de la red trabecular (4). El crecimiento diferencial de todas estas estructuras combinado con un proceso de clivaje, forma las diversas porciones de la cámara anterior y del ángulo; de ahí que algunos autores pretendan denominar al SAR como un síndrome de hendidura de la cámara anterior, en la cual ocurren grados variables de clivaje incompleto o aberrante.

Estudios adicionales realizados en embriones de pollo han corroborado que el endotelio corneal, el endotelio que recubre la red trabecular y las células del estroma corneo-escleral y úveal provienen de células de la cresta neural, las cuales al sufrir una inducción anormal conllevan a un grupo de alteraciones estructurales (4). Evidencia clínica y experimental sugiere que el abuso materno de alcohol durante las primeras semanas de vida intrauterina y en especial la tercera, puede estar implicado como una noxa definida para las estructuras oculares y medio faciales en desarrollo (4). La isotretinoína, droga de uso dermatológico, también puede estar implicada en una inducción anormal.

La teoría actualmente propuesta que explica las características oculares del SAR postula una detención del desarrollo de tejidos derivados de células de la cresta neural durante la gestación. Esto conlleva a la retención de tejido endotelial primordial en el iris y sobre el ángulo camerular, produciendo los cambios iridianos y las adhesiones irido-corneales periféricas. La continua contracción de esas membranas después del nacimiento explica los cambios progresivos notados

en algunos pacientes. Dicho endotelio primordial también produce un exceso de membrana basal atípica especialmente en el limbo, dando lugar a la línea de Schwalbe prominente. El glaucoma secundario se deriva de un desarrollo anormal de las estructuras angulares, caracterizado por una incompleta maduración de la red trabecular, el canal de Schlemm y una inserción alta del iris (8).

### Manifestaciones oculares del SAR

*Córnea:* el embriotoxon posterior presenta una apariencia blanquecina o amarillenta a nivel de la cara posterior de la córnea, cerca del limbo y a nivel de la terminación de la membrana de Descemet. Con frecuencia no es continuo y se visualiza con mayor facilidad a nivel temporal y nasal. A partir del embriotoxon posterior la periferia corneal presenta una opacificación, que no permite ver con la misma nitidez la cara anterior del iris (2). Del 8 al 15% de la población general puede presentar esta característica, sin estar asociado a glaucoma o a las alteraciones sistémicas encontradas en el SAR. En algunos casos el embriotoxon sólo puede ser diagnosticado por medio de gonioscopia. Esta malformación puede tener diversos grados de desarrollo dependiendo de las estructuras vecinas que se encuentren comprometidas (2).

Primer grado: sólo hay compromiso de la pared esclerocorneal. El borde distal del limbo está marcado por el embriotoxon posterior.

Segundo grado: a partir del ápice del último pliegue circular del iris, se levantan numerosos procesos iridianos que terminan en el embriotoxon, formando así goniosinequias triangulares o trapezoidales. El compromiso no es exclusivo de la pared esclerocorneana sino también de la parte uveal del seno camerular.

Tercer grado: las alteraciones comprometen la hoja mesenquimática superficial del iris. Se producen adhesiones desde la superficie del iris hasta diversos niveles de la pared corneoescleral o del embriotoxon posterior. Estas adhesiones también pueden ocurrir hacia un extremo de la pupila, desplazándola y distorsionándola por lo cual frecuentemente la pupila toma forma de herradura. Asociados se presentan corectopia, discoria, ectropión de la capa pigmentaria, colobomas parciales o totales del iris o aniridia parcial. Cuando todas estas malformaciones se extienden en los 360 grados, la microcórnea es un hallazgo usual.

La córnea central no se compromete usualmente. El endotelio puede ser normal, sin embargo pacientes con glaucoma de larga data o llevados a cirugía intraocular, pueden presentar un polimorfismo y polimegatismo de leve a moderado (3).

*Embriotoxon posterior, disgenesia mesodérmica y "coloboma" parcial del limbo:* en algunos casos de embriotoxon posterior asociado a alteraciones estructurales del iris, se observa en la región nasal o temporal un hallazgo adicional. Normalmente, a nivel del limbo, la esclera avanza más sobre la córnea en la parte superficial que en la profunda de manera que impide ver las estructuras del ángulo. En pacientes con coloboma parcial del limbo, se presenta una zona pequeña transparente en la esclera, en forma de medialuna, permitiendo la visualización de las estructuras del seno camerular desde afuera sin ningún dispositivo adicional (2).

*Ángulo camerular:* gonioscópicamente se aprecia el embriotoxon posterior asociado a adhesiones iridocorneales, las cuales son tiras de tejido similar en color y textura al iris, que comunican el ángulo camerular desde el iris periférico hasta la prominencia formada por la línea de

Schwalbe. Por detrás de ellas se encuentra un ángulo abierto, con el trabéculo visible y el espólón escleral parcialmente oculto por una inserción iridiana en la porción posterior de la red trabecular (inserción alta del iris) (1,3).

*Iris:* su compromiso va desde pacientes con iris esencialmente normales hasta cuadros de atrofia variable del estroma iridiano con agujeros, corectopia, policoria y ectropión uveal. La corectopia se presenta porque la pupila se desplaza hacia una adhesión iridocorneal prominente. En general los cambios que ocurren a nivel del iris central están en constante remodelación durante la vida especialmente en la infancia, en contraste los hallazgos en la periferia iridiana y el ángulo no se modifican de forma importante con el transcurso de los años. Estudios del iris realizados por medio de angiografía fluoresceínica no han mostrado alteraciones significativas cuando el iris central tiene mínimos cambios en la biomicroscopia, mientras ojos con corectopia o atrofia estromal tienen vasos peripupilares tortuosos con defectos del llenado segmentarios y fuga de la fluoresceína (3).

*Otros:* se han reportado en algunos pacientes otras alteraciones oculares como dermoides limbares, cataratas, membrana congénita pupilo-irido-lenticular, hipoplasia macular, coloboma coriorretiniano, hipoplasia coroidea y del nervio óptico (1). El estrabismo está dentro de las alteraciones más frecuentemente observadas en estos pacientes (3).

*Alteraciones sistémicas:* los hallazgos más constantes en pacientes con SAR comprometen a las estructuras dentales: microdontia (reducción en la talla de los dientes), hipodontia (disminución en el número y espaciamiento), oligodontia o anodontia (ausencia focal de algunas piezas). Usualmente se envuelven los incisivos permanentes. Durante la vejez, los dientes de los pa-

cientes con SAR se vuelven quebradizos y propensos a la pérdida (6). Además presentan hipoplasia maxilar con aplanamiento del tercio medio facial, hipertelorismo, telecanto, nariz aplanada, micrognatia y prognatismo con labio inferior prominente (1).

Otras alteraciones menos frecuentes son piel redundante periumbilical, hipospadias, sorde- ra, retardo mental, albinismo oculocutáneo y diversas patologías de tipo esquelético. En la literatura médica existen algunos casos de pa- cientes que comparten alteraciones definidas para dos síndromes diferentes: Axenfeld- Rieger y SHORT (short stature, hyperex- tensibility of joints and/or hernia, ocular depression, Rieger anomaly and teething delay), probablemente al tener un mecanismo etiopatogénico similar.

Característicamente en el síndrome SHORT la cara presenta una configuración triangular con frente prominente, ojos hundidos, hipoplasia fa- cial en el tercio medio e inferior y alteraciones del desarrollo dental, características también presentes en casos de síndrome de SAR (9). Las alteraciones en la región de la glándula pituitaria son infrecuentes, pero se han regis- trado patologías graves. El síndrome de la silla vacía o ensanchada se ha documentado en pa- cientes con SAR. En un estudio esta altera- ción ocurrió en siete miembros de tres genera- ciones sucesivas de una familia simultáneamen- te afectada por estas dos patologías (10).

El síndrome de la silla vacía consiste en que el espacio subaracnoideo supraselar se her- nia a través del diafragma selar incompeten- te, de forma que la silla turca se llena de líqui- do cefalorraquídeo dentro de un saco revesti- do de aracnoides (11). En el cerebro también existen casos de quistes aracnoideos para- selares congénitos.

*Neurocristopatías:* debido el origen embrioló- gico común de estructuras oculares y extrao- culares en células de la cresta neural, el SAR se ha reportado en asociación con otras neurocristo- patías sistémicas. Las células de la cresta neural son células neuroectodérmicas que proli- feran a partir de los pliegues neurales en el mo- mento en que se están fusionando para formar el tubo neural, éste grupo celular comienza a migrar a diferentes sitios del cuerpo dando lugar al mesénquima secundario.

Se ha encontrado confirmación inmunohisto- química respecto del origen de las células de la red trabecular en células de la cresta neural con marcadores que han examinado la distribución de enolasa específica de neuronas en ojos hu- manos adultos, constituyéndose éste como un marcador que indica su diferenciación a partir de neuroectodermo (12).

Otras alteraciones correspondientes a neuro- cristopatías sistémicas corresponden a braqui- cefalia, hipertelorismo, *pectum excavatum*, *genu valgus*, lordosis lumbar, acortamiento del segmento intermedio de las extremidades supe- riores e inferiores asociados a deformidades en la muñeca. Recientes estudios han sugerido que las células de la cresta neural también contribu- yen al desarrollo de las paredes de los arcos aórticos, las valvas semilunares pulmonares, las masas celulares intermedias a lo largo de los ductos mesonéfricos y paramesonéfricos de los cuales se desarrollan las gónadas (13).

Se han informado algunos casos de malforma- ciones cardíacas asociadas con SAR, se han regis- trado alteraciones que comprometen las vál- vulas cardíacas: estenosis pulmonar o aórtica, enfermedad valvular aórtica bicúspide, comuni- cación interventricular y bloqueos de rama (14). La importancia de mencionar todas estas alte- raciones sistémicas asociadas con el SAR, es la

necesidad de realizar un tamizaje para descartar otras alteraciones fuera de la patología ocular de base.

*Glaucoma:* más del 50% de los pacientes con SAR desarrollan glaucoma crónico de difícil control, su detección ocurre en la infancia (1). Con frecuencia esta patología lleva a daño significativo del nervio óptico con pérdida visual. El glaucoma se clasifica como infantil secundario, dadas las alteraciones del desarrollo subyacentes. No existe correlación entre el grado de alteraciones morfológicas del segmento anterior y la presencia o severidad del glaucoma, pues existen pacientes que presentan embriotoxon posterior de tercer grado a pesar de lo cual tienen buena agudeza visual y no padecen glaucoma (2). Como se mencionó previamente la etiopatogenia de la enfermedad proviene de un sistema defectuoso de salida del humor acuoso, debido a que el mecanismo básico no es de tipo obstructivo, la disección de bandas de restos mesodérmicos que cubren el trabéculo mediante una goniotomía no disminuye permanentemente las cifras de PIO (8).

*Diagnóstico diferencial:* muchas patologías pueden entrar en el diagnóstico diferencial como la hipoplasia congénita del iris, la displasia oculodentodigital y la anomalía de Peters, sin embargo mencionaremos las dos más importantes:

*Síndrome irido-corneo-endotelial (SICE):* es la condición más frecuentemente confundida con SAR. En esta patología el defecto fundamental es una alteración del endotelio corneal que lleva a su proliferación anormal sobre las estructuras corneales, el ángulo y la superficie del iris (8). Los cambios morfológicos presentan similitudes clínicas e histológicas entre las dos entidades, pero el SICE frecuentemente es unilateral, de inicio en adultos jóvenes y sin historia familiar positiva. El embriotoxon posterior

raramente se ve en el SICE.

*Distrofia polimórfica posterior (DPP):* en esta entidad el endotelio corneal adopta características de epitelio cubriendo el trabéculo y el iris, ocasiona así una obstrucción al flujo de salida del humor acuoso. El endotelio corneal y la membrana de Descemet tiene apariencia en la lámpara de hendidura de vesículas en la superficie posterior de la cornea, las cuales se colocan de forma lineal o en grupos. Un pequeño número de pacientes tiene alteraciones angulares, adhesiones iridocorneales, corectopia y ectropión uveal, con o sin glaucoma. La DPP es congénita, de herencia autosómica dominante, sin predilección por sexo o raza (8).

### Tratamiento

Los casos con glaucoma plantean un difícil reto terapéutico. Exceptuando los casos infantiles, debe intentarse la terapia médica antes de cualquier cirugía. Medicaciones como beta-bloqueadores, agonistas adrenérgicos alfa 2 e inhibidores de la anhidrasa carbónica son los fármacos de mayor utilidad. La pilocarpina habitualmente no muestra beneficio. En pacientes pediátricos el abordaje terapéutico inicial es de tipo quirúrgico, ofreciéndose la goniotomía o la trabeculotomía como tratamiento con poca efectividad.

La trabeculectomía es el procedimiento quirúrgico de elección y sus resultados son comparables a los alcanzados con otras formas de glaucoma que comprometen a pacientes en un rango de edad similar. Desafortunadamente como muchos de ellos son niños, tienen un pronóstico más reservado respecto a la utilidad de ésta cirugía, por la respuesta fibrótica exagerada característica de su grupo de edad. La trabeculoplastia láser no está indicada pues es técnicamente difícil por la presencia de las adhesiones iridocorneales, así como por la inserción



alta del iris, con un incremento en el riesgo de formación de sinequias anteriores periféricas que empeorarían el cuadro. La cirugía láser también se ha empleado para minimizar la corectopia (8).

## Referencias

1. **Shields B.** Developmental glaucomas with associated anomalies. In: Text Book of Glaucoma. Baltimore: Williams and Wilkins Company 1998: 208-215.
2. **Sampaolesi R.** Glaucoma congénito asociado a malformaciones oculares. In: Glaucoma Ed. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 1991:793- 803.
3. **Shields B, Buckley E, Klintworth G, Thresher R.** Axenfeld-Rieger Syndrome. A Spectrum of Developmental Disorders. *Surv Ophthalmol* 1985; **29**: 387-407.
4. **Spencer W.** The developmental glaucomas. In: Ophthalmic Pathology an Atlas and Textbook. CD-ROM. Volume 1. Chapter 6.
5. **Alward W.** Axenfeld-Rieger Syndrome in the Age of Molecular Genetics. *Am J Ophthalmol* 2000; **130**: 107-115.
6. **Espinoza H, Cox C, Semina E, Brad A.** A molecular basis for differential developmental anomalies in Axenfeld-Rieger syndrome. *Hum Mol Genet* 2002; **11**: 743-53.
7. **Alward W, Semina E, Kalenak J, Héon E, Sheth B, Stone E et al.** Autosomal Dominant Iris Hypoplasia is Caused by a Mutation in the Rieger Syndrome (RIEG/PITX2) Gene. *Am J Ophthalmol* 1998; **125**: 98-100.
8. **Shields MB.** Axenfeld-Rieger syndrome: a theory of mechanism and distinctions from the iridocorneal endothelial syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1983; **81**: 736-84.
9. **Brodsky M, Whiteside-Michel J, Merin L** Rieger Anomaly and Congenital Glaucoma in the SHORT Syndrome. *Arch Ophthalmol.* 1996; **114**: 1146-1147.
10. **Kleinmann R, Kazarian E, Raptopoulos V, Braverman L** Primary empty sella and Rieger's Anomaly of the anterior chamber of the eye: A familial syndrome. *N Engl J Med* 1981; **304**: 90-93.
11. **Daniels G, Martin J.** Regulación neuroendocrina y enfermedades de la hipófisis anterior y del hipotálamo. En: Harrison Principios de Medicina Interna. New York: Interamericana-McGraw Hill 1994: 2209.
12. **Tripathi B, Tripathi R.** Neura Crest Origin of Human Trabecular Meshwork and Its Implications for the Pathogenesis of Glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1989; **107**: 583-589.
13. **Steinsapir K, Lehman E, Ernest J, Tripathi R.** Systemic Neurocristopathy Associated with Rieger's Syndrome. *Am J Ophthalmol* 1990; **110**: 437-438.
14. **Tsai J, Grajewski A.** Cardiac valvular disease and Axenfeld - Rieger Syndrome. *Am J Ophthalmol* 1994; **118**: 255-256.