

11234  
31

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**ANALISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS CLINICAS Y EPIDEMIOLOGICAS  
DE PACIENTES MEXICANOS CON ANIRIDIA EN EL HOSPITAL PARA  
EVITAR LA CEGUERA EN MEXICO, IAP.**

Tesis que para obtener el título de:  
**CIRUJANO OFTALMÓLOGO**

Presenta:

**Diana Fabiola Jiménez Rosas**

Directora:

**Dra. Cristina Villanueva M.**

**México, DF. Septiembre 2003**

*Handwritten signature*  


**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

ASOCIACION PARA EVITAR LA CEGUERA EN MEXICO, I.A.P.  
HOSPITAL DR. LUIS SANCHEZ BULNES

JEFATURA DE ENSEÑANZA

*Handwritten signature*



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN

El mundo de la información y la comunicación en el siglo XXI

# PAGINACION

# DISCONTINUA

El mundo de la información y la comunicación en el siglo XXI

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas  
UNAM a difundir en formato electrónico el  
contenido de mi trabajo.

## ÍNDICE

NOMBRE: Jimena Rojas  
Díaz Ferrerola

FECHA: 30/11/10

FIRMA: [Firma]

Resumen.....	2
Introducción.....	3
Justificación.....	6
Objetivos.....	7
Hipótesis.....	7
Diseño.....	7
Material y Método.....	7
Resultados.....	8
Discusión.....	21
Conclusiones.....	22
Nuevas Persepectivas.....	23
Bibliografía.....	23

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLOGICAS DE PACIENTES MEXICANOS CON ANIRIDIA EN EL HOSPITAL PARA EVITAR LA CEGUERA EN MEXICO, IAP

## RESUMEN

**Introducción;** Se denomina aniridia a un grupo de malformaciones congénitas que involucran a todo el globo ocular y cuya principal característica es la hipoplasia del iris. El gen responsable de la aniridia se encuentra en el cromosoma 11 y se denomina PAX6. La función de las proteínas de este gen es la de regular la síntesis y replicación del DNA orquestando la formación del globo ocular durante la embriogénesis

**Objetivos:** La meta de este estudio es la de investigar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con aniridia que acuden a nuestro hospital. Esta revisión será de utilidad para conocer las particularidades de estos enfermos y lograr una mejor comprensión de su problema.

**Material y Métodos:** Se trata de un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo. Se analizaron todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de aniridia. Para cada paciente se registró edad, sexo, árbol genealógico, agudeza visual, aspecto de malformaciones oculares y presencia de padecimientos sistémicos. Se analizaron los resultados comparándolos con lo reportado en la literatura.

**Resultados:** Se encontraron un total de 44 pacientes con diagnóstico de aniridia. La edad promedio fue de 15.16 años, la relación hombre mujer fue 1:1. Hubo 21 (47.2%) casos familiares y el mismo porcentaje de casos esporádicos. Ningún paciente estaba asociado con tumor de Wilms.

La agudeza visual promedio fue de cuenta dedos. La alteración ocular más frecuente fue la catarata congénita en 29 pacientes (66%) Hipoplasia macular y nistagmo se encontraron en 23 casos (52%). EL glaucoma fue una complicación tardía presente en 7 pacientes (16%) Alteraciones corneales como pannus y microcornea se observaron en 12 enfermos (27%) Otras alteraciones reportadas menos frecuentemente fueron hipoplasia de nervio óptico, ptosis, estrabismo y subluxación de cristalino.

**Conclusiones:** La prevalencia de malformaciones oculares asociadas a aniridia en nuestra población es similar a los porcentajes reportados en la literatura. El porcentaje de casos esporádicos en nuestro medio es alto con respecto a la literatura. Sin embargo ninguno se encuentra asociado a Tumor de Wilms. Finalmente, la determinación de las mutaciones del gen PAX6 nos brindará información valiosa para el conocimiento de la enfermedad y la asesoría genética a nuestros pacientes

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **INTRODUCCIÓN:**

### ***Definición de Aniridia***

La aniridia es un padecimiento congénito que se caracteriza por un conjunto de malformaciones pan oculares, entre las que destaca la hipoplasia de tejido iridiano. Esta enfermedad es poco frecuente y siempre se presenta de forma bilateral. Se asocia con todo un espectro de alteraciones oculares que incluyen al cristalino, la córnea, el aparato de filtración retina y párpados. Afecta con la misma proporción a personas del sexo femenino y masculino y está presente desde el nacimiento.

La causa de la aniridia no está aún clara, pero existe un fallo en el desarrollo del iris desde la embriogénesis. Se han estudiado mutaciones en los genes PAX6 situados en el cromosoma 11, como las responsables de esta falla en la génesis del globo ocular, como se describirá más adelante.

Las manifestaciones clínicas de la aniridia están basadas en las malformaciones intrínsecas a cada paciente. Generalmente lo padres acuden por que su hijo presenta nistagmo, pobre fijación, fotofobia intensa y notan las alteraciones en la pupila.

La aniridia se acompaña frecuentemente de cataratas, alteraciones corneales, hipoplasia macular y del nervio óptico y glaucoma entre otras malformaciones oculares lo que nos habla de una dismorfogénesis tanto del iris como del resto del globo ocular. Todas estas alteraciones son las responsables de la visión generalmente baja que presentan estos pacientes.

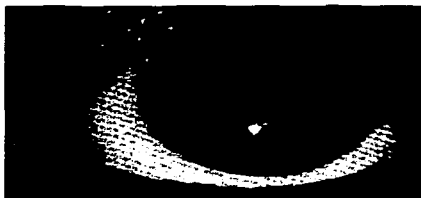
El diagnóstico de aniridia se basa en los hallazgos clínicos y los antecedentes familiares. Se requiere de valoraciones multidisciplinarias para descartar alguna asociación con padecimientos sistémicos.

El pronóstico visual es reservado y se basa en los hallazgos individuales para cada paciente. Generalmente cursan con baja visión y ésta se puede ver amenazada por el desarrollo de complicaciones como el pannus corneal y el glaucoma.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

No existe tratamiento específico dirigido contra la enfermedad en sí. Sus complicaciones pueden ser susceptibles de control con manejo médico o quirúrgico dependiendo de la evolución

### **Hipoplasia del iris característica de la aniridia**



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### **Aniridia y Clasificación**

Los pacientes que padecen aniridia se clasifican en dos grupos, aquellos cuyas alteraciones están limitadas exclusivamente al globo ocular denominándose **aniridia aislada**. Estos representan el 85% del total de pacientes que padecen aniridia. Y aquellos que además de las malformaciones oculares presentan manifestaciones sistémicas, sobre todo a nivel de sistema nervioso central y sistema genitourinario. Estos casos se denominan **aniridia asociada a síndromes genéticamente determinados**.

### **Síndromes asociados a aniridia:**

Aproximadamente un 10% de pacientes con aniridia presentan el **Síndrome de WAGR** que es un síndrome de genes contiguos que consiste en aniridia, alteraciones genitourinarias, retraso mental y tumor de Wilms (nefroblastoma renal congénito). La causa de este síndrome es una delección del cromosoma 11 en la región 13 que se puede observar en el cariotipo. Esta región incluye al gen PAX6.

EL **Síndrome de Gillespie** es un raro síndrome que presenta como principal característica que la aniridia se encuentra asociada a retraso mental y ataxia debido a hipoplasia cerebelar y pontina.

Se han descrito con mucho menor frecuencia otros síndromes con diversas malformaciones y aniridia no relacionados con el gen PAX6, entre ellas se mencionan; ptosis, micro córnea, a absorción espontánea de cristalino, obesidad, retraso mental, alopecia y anomalías cardíacas.



## **Aniridia y Patrones De Herencia**

La aniridia se hereda con carácter *autosómico dominante* en el 66% de los casos. Como característica presenta una gran penetrancia pero expresión variable.

Una tercera parte de *los casos son esporádicos*. En estos no hay ningún antecedente de familiares afectados. Los casos esporádicos representan mutaciones de novo y puede ser tan solo aniridias aisladas (por mutación únicamente del gen PAX6), como aniridia asociada al Sx. De WAGR (por delección 11p13). Posteriormente los casos esporádicos transmitirán la mutación bajo el patrón de herencia autosómico dominante.

El Sx. de Gillespie es un síndrome raro que desde el punto de vista genético también es diferente ya que presenta un patrón de *herencia autosómico recesivo*

A través de las diversas alteraciones genéticas que dan como resultado la aniridia se concluye que la órgano génesis del iris está coordinada por diversos genes situados en varios cromosomas por lo tanto el estudio de los pacientes con aniridia representa un valioso instrumento para analizar y comprender los problemas de embriología ocular

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **Gen PAX 6**

El gen responsable de la aniridia se ha identificado en el cromosoma 11p13 y se denomina PAX6. Este es un gen ha sido conservado a lo largo de la evolución filogenética y se encuentra en diversas especies, desde invertebrados como las moscas, hasta mamíferos como el ratón y el hombre.

Su función es la de controlar los eventos tempranos en la morfogénesis del ojo y el cerebro. Además de encontrarse en el iris, éste gen también se expresa en el cristalino, la córnea, la neuroretina.

El gen se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma once. Las mutaciones que afectan esta región son las responsables de la presentación clínica de la aniridia aislada.

Mientras que una delección completa del fragmento 11p13 (incluyendo el locus del gen pax6) es responsable del síndrome de WAGR, ya que el gen PAX6 es contiguo a los genes responsables del tumor de Wilms (WT1 y 2).

Los genes PAX pertenecen a una familia de genes reguladores, se conocen 8 y tienen en común secuencias que se han conservado filogenéticamente, denominadas *homeobox* y *paired box*. Estas regiones son características y todas tienen que ver con el desarrollo embrionario

El gen PAX6 es transcrito por 2.7 kb de RNAm. Se puede dividir en cuatro partes. De las cuales dos son dominios de unión a DNA lo que sugiere que la función primordial del gen es la de un factor de transcripción que regula la expresión de otros genes durante la embriogénesis.

Todas las mutaciones de la aniridia producen unas proteínas PAX6 inactivas que son truncadas por un codón prematuro. Lo que significa que esta enfermedad congénita ocurre debido a la disminución de la función (haploinsuficiencia) del gen PAX6 o sus proteínas.

Axtón y cols. En 1996 reportaron una incidencia de mutaciones del gen PAX6 en diez de doce pacientes con aniridia aislada. Y compararon tres diferentes métodos para la determinación de estas mutaciones; PTT, SSCP y RT-PCR. Los autores encontraron que el análisis individual de exones ampliados con el SSCP (Single Strand Conformation Polymorfism) fue el método de detección más útil para detectar las mutaciones del gen PAX6.

### **JUSTIFICACION:**

Como ya se mencionó el gen de la aniridia es una herramienta importante para conocer la organogénesis no solo del iris, si no de todo el globo ocular. El estudio de las características clínicas y epidemiológicas de estos pacientes será de utilidad para conocer las particularidades de estos enfermos y lograr una mejor comprensión de su problema.

Hay dos situaciones en las que el análisis molecular de la aniridia es clínicamente importante. La primera es en familias con una mutación particular del gen PAX6 ha sido caracterizada, esta información puede ser utilizada para diagnóstico prenatal. En esta situación, un análisis PCR puede efectuarse en el DNA de células del líquido amniótico usando los pares de primers del exon PAX6.

Segundo, en casos esporádicos es necesario evaluar las delecciones de los cromosomas 11p13 y WT1, que están asociados con un riesgo del 50% de riesgo de desarrollar el tumor de Wilms.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### **OBJETIVOS :**

1. Determinar las características epidemiológicas de todos los pacientes con diagnóstico de aniridia que acuden a la Asociación para Evitar la Ceguera en México
2. Realizar una revisión de las características clínicas y principales padecimientos asociados
3. Conocer los tipos y patrones de herencia de aniridia más frecuentes en nuestro medio
4. Comparar nuestros resultados con los reportes de la literatura.

### **HIPÓTESIS:**

Las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes mexicanos con aniridia son similares a otras series reportadas en la literatura.

### **DISEÑO:**

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se revisaron todos los expedientes de los pacientes con diagnóstico de aniridia registrados en la base de datos del hospital

Se registraron para cada paciente la edad, sexo, agudeza visual, patrón de herencia, malformaciones oculares y sistémicas asociadas

Se calcularon los porcentajes y se compararon con los reportes de la literatura

#### ***Población:***

Todos los pacientes con diagnóstico de aniridia que hayan acudido a la Asociación para Evitar la Ceguera en México en el periodo 1980-2001.

#### ***Criterios de inclusión:***

Todos los expediente de pacientes con diagnóstico de aniridia que cuenten con valoración oftalmológica cabal y valoración genética.

#### ***Criterios de exclusión:***

Expedientes incompletos

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**VARIABLES INDEPENDIENTES:**

- Aniridia
- Edad
- Sexo

El diagnóstico de aniridia se basa en la exploración clínica cuidadosa de los pacientes y se confirma con estudios moleculares cuando estos se encuentran disponibles.

La edad y el sexo también son considerados como variables independientes ya que son características propias del sujeto.

**VARIABLES DEPENDIENTES:**

Serán considerados como variables dependientes aquellos factores que se deriven de la patología a estudiar:

Agudeza Visual

Presión Intraocular

Patrón de Herencia

Catarata

Hipoplasia Macular

Nistagmo

Otras

Glaucoma

Alteraciones corneales

Ptosis Palpebral

Hipoplasia del nervio óptico

Síndrome de WAGR

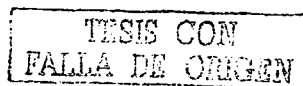
Síndrome de Gillespie

**VALIDACIÓN DE DATOS (ESTADÍSTICA)**

En primer orden se aplicará a los resultados estadística descriptiva (porcentajes). Posteriormente, por tratarse de un estudio retrospectivo se determinará la razón de momios para evaluar el riesgo de presentar otras malformaciones oculares asociadas con la aniridia.

**RESULTADOS:**

Se realizó la búsqueda de expedientes con diagnóstico de aniridia en el periodo de 1993-2002 en los registros de bioestadística de nuestro hospital. *Se encontraron un total de cuarenta y*



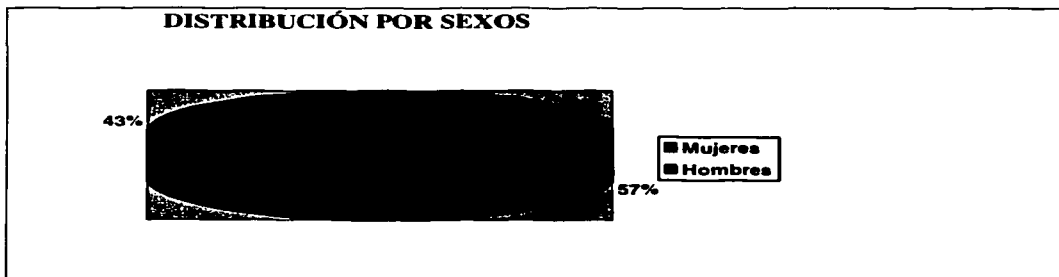
*cuatro expedientes de pacientes con diagnóstico de Aniridia.* A continuación se describirán sus características clínicas, genéticas y epidemiológicas:

### **Sexo**

La mayoría de los pacientes son del sexo femenino con un total de 25 que representan un 57% del total.

Los hombres representan el 43% restante que corresponde a 19 pacientes

Debido a que las mutaciones del gen responsable de la aniridia se encuentran en el cromosoma 11, el cual es un autosoma, es de esperarse una misma distribución entre ambos sexos. Los resultados de nuestro estudio muestran una distribución similar de hombres y mujeres, lo cual es congruente con el tipo de herencia de la enfermedad y con los reportes de series similares en la literatura.



### **Edad**

La edad de los pacientes varió de los 2 meses hasta los 56 años.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

El promedio de edad fue de 15.16 años. Esto es un dato curioso considerando que la aniridia es una enfermedad congénita cuyos signos y síntomas resultan evidentes desde el nacimiento. Nosotros atribuimos esta demora en acudir a buscar atención especializada al bajo nivel socioeconómico y cultural de la mayoría de nuestros pacientes. Esto es preocupante ya que una

de las causas principales de pérdida irreversible de la visión en este grupo de pacientes es el daño por glaucoma, el cual se desarrolla durante la adolescencia y el cual es susceptible de tratamiento si se diagnostica a tiempo. Además que se desaprovecha un tiempo valioso en el cual podrían diagnosticarse enfermedades sistémicas graves, como el Tumor de Wilms. Consideramos que nuestro estudio aporta información valiosa para dar a conocer a médicos generales, pediatras, ginecólogos y oftalmólogos y para participar de manera conjunta en la búsqueda temprana de malformaciones oculares para su correcta y temprana evaluación y así mejorar el pronóstico visual de los pacientes.

#### **PATRONES DE HERENCIA:**

##### **Herencia Autosómico Dominante**

De los cuarenta y cuatro casos estudiados, veintiuno, es decir el 47.72%, presentaban antecedentes de familiares afectados en cada generación lo cual es correspondiente con el patrón de *herencia autosómico dominante*. Este es el patrón de herencia predominante en la mayoría de las series reportadas. Como es conocido, el riesgo de transmisión es del 50%

##### **Casos Esporádicos**

Un porcentaje idéntico de pacientes aseguraban ser los únicos afectados en la familia, por lo que se les considera como *casos esporádicos* los cuales se derivan de mutaciones de novo. Las posibilidades de posteriormente transferir esta mutación estarán determinadas por un patrón de herencia autosómico dominante.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### **Herencia autosómico recesiva**

Por último el árbol genealógico de solo 2 pacientes (4.5%) era compatible con un patrón de herencia autosómico recesivo. Coincidimos con la literatura en que la minoría de los casos se presentara con un patrón de herencia autosómico recesivo y nuestro porcentajes es similar. En estos casos existe el estado de portador y la probabilidad de transmisión disminuye al 25% y este riesgo aumenta cuando existe consaguinidad en los padres.

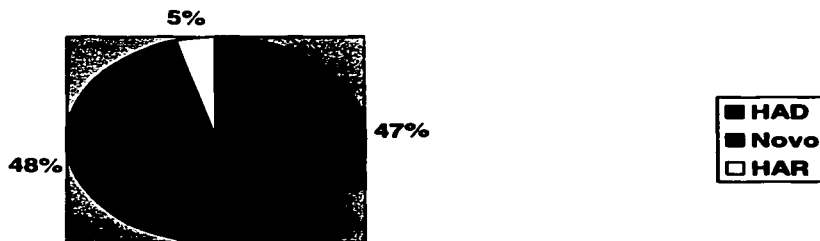
Los resultados en cuanto a los patrones de herencias encontrados en nuestra serie de pacientes resultan contrastantes con los reportes de la literatura. En la mayoría de la bibliografía revisada se muestra como un síndrome determinado genéticamente bajo el patrón de herencia autosómico dominante. En la mayoría de las series de pacientes similares los casos esporádicos son menos frecuentes que en nuestra serie. Sin embargo o a la discordancia que existe en nuestra mayor frecuencia de casos esporádicos parece ser más aparente que real. Suponemos que en realidad hay más casos familiares, sin embargo no logramos reunir a todos los miembros de la familia afectados en nuestro hospital. Las razones por las cuales hay más miembros de la familia afectados pero que no acuden a consulta, obedece a múltiples causa. En ocasiones es la imposibilidad geográfica, ya que la mayoría de nuestros pacientes viven en el interior de la república y en ocasiones en comunidades poco comunicadas y de difícil acceso lo que hace que solo sea posible que acuda uno o alguno de los miembros de la familia afectados. Otra posible explicación es la falta de un real conocimiento de los antecedentes familiares, en ocasiones la madre puede desconocer la afectación visual del padre de un hijo afectado si apenas le conoció. Debemos recordar que el síndrome tiene expresibilidad variable y en ocasiones el deterioro visual no es tan profundo como para que sea evidente para una tercera persona. Por último tiene mayores probabilidades de ser llevado a consulta un paciente proveniente de una familia visualmente sana en quien la afectación es nueva y desconocida para

los padres, por lo cual acuden de manera casi inmediata. En cambio si el mal es un viejo conocido en la familia, la cual tiene múltiples enfermos, al ver afectado a un nuevo miembro, pueda darse por descontado el diagnóstico y tardar en buscar o no buscar ayuda.

Todo lo anterior nos debe llevar a insistir en un antiguo aforismo de la medicina universal que dice "No debemos tratar a las enfermedades si no a los enfermos".

Cada paciente debe ser evaluado de manera personal e individualizada, para buscar las diferentes expresiones de la enfermedad en cada uno y manejar las complicaciones de cada uno en el mejor momento. Se debe insistir a las familias que aunque la mutaciones y la asignación de la enfermedad es la misma para todos los miembros, no necesariamente todos evolucionaran de la misma manera, por lo cual cada todos y cada uno deben acudir a valoración periódica e individualizada.

### FRECUENCIA DE PATRONES DE HERENCIA



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## **MALFORMACIONES SISTÉMICAS**

En total se encontraron cinco pacientes con alguna alteración sistémica asociada a la aniridia.

### **Síndrome de WAGR**

Como ya se mencionó en la literatura existe un 10 a 15% de pacientes en los cuales la aniridia solo es parte del complejo de malformaciones del síndrome de WAGR que además incluye al tumor de Wilms, malformaciones genitourinarias y retraso mental.

En nuestra serie no se encontró ningún caso de aniridia asociada al síndrome de WAGR. Con este fin, se solicitó una ecografía renal y valoración pediátrica a todos los pacientes en edad susceptible de desarrollar el tumor para descartar esta posibilidad. Afortunadamente no se presentó en ninguno de nuestros pacientes. Sin embargo no se puede descartar del todo esta asociación si no hasta después de la infancia. Ya que nuestro reporte incluye algunos pacientes lactantes con mutaciones de novo, no podemos hacer conclusiones si no hasta concluir el seguimiento de estos pacientes con ecografías renales repetidas.

### **Síndrome de Gillespie**

Encontramos un solo caso de síndrome de Gillespie, el cual presentaba la triada clásica de aniridia, ataxia cerebelosa y retraso mental. Como esta reportado en la literatura el patrón de herencia es autosómico dominante y se debe a una doble dosis e mutaciones de genes recesivos. Aunque no existía consanguinidad comprobada de los padres, estos provenían de una población pequeña de menos de 100. 000 habitantes.

### **Retraso Mental**

Dos de nuestros pacientes presentaron retraso mental como única alteración sistémica asociada, sin embargo ninguno de ellos presentaba además ataxia cerebelosa, por lo cual no se puede

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

concluir que formara parte del síndrome de Gillespie como está descrito. Es posible que se traten de formas incompletas de este síndrome, o quizá podrán atribuirse a otras causas no relacionadas con la mutación responsable de la aniridia

#### **Otras alteraciones sistémicas**

Se valoró una paciente lactante cuya madre reportaba una cardiopatía congénita no especificada, reparada quirúrgicamente a los pocos meses de nacida. A la exploración no presentaba ruidos cardíacos anormales. No existen reportes en la literatura que asocien malformaciones cardíacas congénitas con aniridia y es poco probable que la mutación en el gen *pax6* fuera responsable de la cardiopatía. Consideramos que esta desafortunada asociación es producto del azar y no encontramos asociación etiológica.

Por último, se encontró un paciente de 33 años de edad que además de aniridia presentaba Diabetes Mellitas tipo 2. Esta última la desarrolló en la edad adulta, después de los 30 años. La diabetes Mellitus es una enfermedad multifactorial que no tiene un patrón de herencia determinado y al que se le atribuyen múltiples causas. Recientemente se ha descubierto que el gen *PAX6* también interviene en el desarrollo de la células epiteliales de los islotes del páncreas. Yasuda y sus colaboradores publicaron el caso de seis pacientes con mutaciones en el gen *PAX6* quienes presentaban aniridia e intolerancia a la glucosa y concluyeron que una mutación en una región no caracterizada del gen podría explicar el desarrollo de ambas enfermedades.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## SINDROMES ASOCIADOS A ANIRIDIA



### AGUDEZA VISUAL

La agudeza visual de nuestros pacientes varió desde la percepción de movimientos de mano hasta 3/10. Muchos de nuestros pacientes se encuentran en edad pre verbal por lo que es difícil cuantificar su visión. La mayoría de los pacientes encuentran con visión corregida de cuenta dedos a 6 metros de distancia. Esta capacidad visual se considera visión baja con ceguera legal. Los pacientes con errores refractivos grandes pueden mejorar una o dos líneas. Los pacientes con esta visión pueden desempeñarse socialmente bien y lograr lecto escritura eventualmente con magnificación; sin embargo, la visión para conducir o llevar a cabo labores de responsabilidad es insuficiente.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### MALFORMACIONES OCULARES

A continuación se reportan y comentan las malformaciones oculares asociadas a la aniridia en los cuarenta y cuatro casos encontrados:

#### Catarata

La mayoría de nuestros pacientes ya presentan opacidades en el cristalino al momento del diagnóstico. Un total de veintinueve pacientes, que representan el 66% del total tenía cataratas.

La catarata es una alteración que puede estar presente al nacimiento en los pacientes con aniridia. Sin embargo es más frecuentemente una alteración que se presenta más tarde alrededor de la adolescencia. Si observamos que la edad promedio de nuestros pacientes con aniridia es de 15.16 años, es normal que el porcentaje de pacientes con catarata, por lo tanto, sea elevado.

La morfología de las cataratas estás es variable y su contribución a la disminución de la agudeza visual también varía entre cada pacientes. Cuatro de los pacientes ya había sido operado con técnica de facoemulsificación con implante de lente intraocular convencional (en nuestro país no existen disponibles los lentes intraoculares pigmentados que son recomendables para este tipo de pacientes) y uno había sido sometido a lensectomía, por lo cual era áfaco y se encontraba rehabilitado con lente de contacto esférico. La capacidad visual de este pequeño porcentaje de pacientes pseudofacos era de cuenta dedos, por lo que una vez más vemos que la causa de mala visión en estos pacientes es multifactorial y no solo obedece a la falta de transparencia en los medios ópticos. Y debido a lo anterior se debe valorar cuidadosamente el momento óptimo en el que un paciente con aniridia y catarata sea intervenido quirúrgicamente, que tal vez sea cuando las opacidades sean considerables e involucren el eje visual y se pueda culpar a la catarata pos si misma de un deterioro secundario de la visión. Los pacientes deben estar concientes de que una intervención de extracción de catarata con implante de lente intraocular podrá mejorar la capacidad visual relativamente, pero no se puede corregir la mala visión que es secundaria a otras alteraciones como hipoplasia macular o del nervio óptico.

#### **Catarata y subluxación de cristalino**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



### **Hipoplasia macular**

La hipoplasia macular se define como una disminución en el tamaño del área visión central de la retina. Esta reportada como la alteración de retina más frecuentes en pacientes con aniridia y da como resultado una pobre agudeza visual, falta de fijación y nistagmo. En nuestra serie de casos fue encontrada en la mayoría de los pacientes con un total de veintinueve que representan al 66% del total. Y se asocia en frecuencia con el desarrollo de nistagmos el cual fue observados en veintitrés pacientes, es decir 52%. Estos problemas, desafortunadamente, son los responsables de la mala agudeza visual no corregible en la mayor parte de nuestros pacientes.



### **Angiografía de retina que muestra hipoplasia macular**

### **Glaucoma**

Este se presentó en siete pacientes, es decir, 16% del total de pacientes de nuestra serie.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

La incidencia de glaucoma en este padecimiento varía de 6 a 75% según las series revisadas. Generalmente no se encuentra presente al nacimiento. Se presentan en forma tardía durante la adolescencia o la juventud y aumenta la incidencia con la edad. Se considera que éste se desarrolla secundario a anomalías del desarrollo del segmento anterior y por la aposición de bandas remanentes del iris sobre el trabéculo. Se ha visto que con la edad las bandas de iris adheridas al trabéculo progresan agravando el glaucoma con la edad.

Por lo anterior, nuestros resultados se encuentran acorde lo reportado en la bibliografía, sin embargo creemos que esta incidencia puede aumentar, ya que tenemos un considerable número de pacientes en la infancia, en quienes se puede esperar se desarrollara glaucoma mas adelante.

El tratamiento médico rara vez logra mantener la Presión intraocular en límites normales, debido a eso el tratamiento casi siempre terminará siendo quirúrgico, prefiriéndose la colocación de implantes de derivación del humor acuoso.

De nuestros pacientes dos habían sido sometidos a colocación de válvulas de Ahmed con buen resultado y la PIO se encontraba estable. Otro paciente había sido sometido a trabeculectomía y se encuentra además con auxiliar de un solo medicamento con lo cual estaba controlado. Los otros cuatro pacientes se encontraban, al momento de hacer la revisión, bajo tratamiento medico y se encontraba pendiente la valoración quirúrgica.

Es necesario dar seguimiento estrecho a los pacientes por sub especialistas para diagnosticar esta complicación temprana y oportunamente y mejorar el pronóstico visual en todos ellos, es por eso que todos nuestros pacientes fueron canalizados al servicio de Glaucoma donde se les evalúa semestralmente.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### **Alteraciones corneales**

En la córnea puede haber opacidad y pannus que se inician en los meridianos de las 6 y 12 para posteriormente ocupar toda la circunferencia. Los cambios distróficos progresan de la periferia hacia el centro.

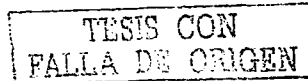
La tercera parte de nuestros pacientes presentó alteraciones corneales. De estas las más frecuente es el pannus y en segundo lugar la micro córnea. Como ya se ha mencionado este gen también se expresa en las células corneales, por lo que la mutación de este gen explica también la participación de la córnea en el síndrome. Una solo paciente había requerido de queratoplastia penetrante por el pannus denso que impedía la visión. EN cinco años de evolución del transplante no había datos de rechazo, sin embargo la visión era pobre secundaria a la hipoplasia del nervio óptico que presentaba.

### **Ptoxis palpebral**

La ptoxis es un padecimiento menos frecuente pero que se reportan en algunos casos de aniridia. EN nuestro estudio se encontramos a diez pacientes que son el 23% de presentan esta alteración. EN todos los casos la ptoxis fue bilateral y se encontraba presente desde el nacimiento. Ningún paciente fue sometido a cirugía para corregir esta anomalía. La cirugía puede llevarse a cabo, pero se tiene que tener en cuenta que puede aumentar la fotofobia debido a la entrada de mas luz hacia la retina

### **Hipoplasia del nervio óptico**

alteración se reporta como la segunda alteración de retina más frecuente. También es responsable de mala agudeza visual y nistagmo. Esta alteración siempre es congénita. Es importante evaluar la morfología del nervio óptico en todos los pacientes con aniridia y se



sugiere su seguimiento fotográfico para poder valorar en forma temprana el aumento de excavación como uno de los datos más orientadores en el diagnóstico de glaucoma.

En nuestra serie de casos encontramos a cuatro pacientes con esta alteración lo que representa el 7 % del total.



**Hipoplasia del Nervio Óptico**

#### **Otras malformaciones oculares**

Otras malformaciones oculares encontradas incluyen a la subluxación de cristalino, estrabismo y ametropías; sin embargo estos fueron casos aislados que en su total representan únicamente el 5.0% del total

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



<b>Catarata</b>	<b>29</b>	<b>66%</b>
<b>Hipoplasia Macular</b>	<b>29</b>	<b>66%</b>
<b>Malformaciones Corneales</b>	<b>12</b>	<b>27%</b>
<b>Ptoxis Palpebral</b>	<b>10</b>	<b>23%</b>
<b>Glaucoma</b>	<b>7</b>	<b>16%</b>
<b>Hipoplasia Nervio Óptico</b>	<b>4</b>	<b>9.0%</b>
<b>Otras</b>	<b>3</b>	<b>7.0%</b>

## ***DISCUSIÓN***

Con todo lo anterior podemos observar que la aniridia no es simplemente la hipoplasia del iris, si no que es un síndrome en el que todas las estructuras oculares pueden verse involucradas, desde los anexos como párpados y músculos extra oculares, como las estructuras del segmento anterior y el polo posterior. La evaluación de los pacientes debe ser cuidadosa, buscando aquellas malformaciones susceptibles de corrección como la catarata y/o el pannus. Debe buscarse siempre intencionadamente la evaluación de la presión intraocular y el nervio óptico para detectar oportunamente el glaucoma, lo que puede prevenir la pérdida irreversible de la visión periférica.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

El tratamiento debe individualizarse y enfocarse a las características propias de cada paciente. Como ya dijimos, las cataratas siempre y cuando involucren el eje visual son susceptibles de extracción mas implante de lente intraocular, el tratamiento del glaucoma será en la mayoría de las veces quirúrgico.

Todos los demás pacientes deben ser enviados a valoración refractiva para poder ayudar con ayudas ópticas a lograr la mejor capacidad visual, las grandes ametropías serán corregidas preferiblemente con lente de contacto. Los pacientes con hipoplasia macular y nistagmos pueden beneficiarse del uso de lupas para la lectura. Todos los pacientes deben recibir orientación sobre la protección ultravioleta para disminuir la fotofobia y la aparición temprana de catarata y degeneración macular relacionada con la edad.

Si la capacidad visual no es mejor que 20/400 con ambos ojos, deberá ser evaluado por un especialista en baja visión y valorar la posibilidad de recibir educación especial para pacientes débiles visuales.

Todos los pacientes deben ser sujetos de una valoración genética para valorar las manifestaciones sistémicas y como hemos insistido, en descartar el tumor de Wilms durante la infancia. Deben conocer el riesgo de transmisión para poder tomar una decisión informada sobre su paternidad.

Aquellos pacientes y padres de familia que lo requieran deben recibir apoyo psicológico. Los grupos de autoayuda representan una asesoría valiosa, aunque deben estar consientes de las diferencias entre ellos. En México existe actualmente la Asociación Mexicana de Aniridia, asociación civil no lucrativa que busca dar información asertiva a todos los pacientes y ponerlos en contacto con los mejores especialistas. Nosotros apoyamos entusiastamente este tipo de ayuda para nuestros pacientes ya que estamos seguras y conscientes de que deben recibir asesoramiento multidisciplinario e integral para lograr la mejor calidad de vida para cada uno.

TESIS CON  
FALLA EN ORIGEN

## **CONCLUSIONES**

- La prevalencia de malformaciones oculares asociadas a aniridia en nuestra población es similar a los porcentajes reportados en la literatura
- La presentación de estas malformaciones varía en cada sujeto por lo que debe individualizarse cada caso
- El porcentaje de casos esporádicos en nuestro medio es alto con respecto a la literatura; sin embargo ninguno se encuentra asociado a Tumor de Wilms
- La proporción de casos familiares es relativamente baja en nuestra población; sin embargo esto parece ser más producto del aislamiento de los pacientes que de un hecho si.
- El estudio molecular del gen PAX6 es la clave para la comprensión del espectro de malformaciones que acompañan a esta enfermedad
- Los estudios clínicos y familiares continúan siendo una herramienta valiosa para el conocimiento de la enfermedad y la asesoría genética a nuestros pacientes.

## **NUEVAS PERSPECTIVAS**

*A partir de los resultados y conclusiones de este estudio se vuelve imperiosa la necesidad de realizar estudios moleculares . Con las técnicas actuales de biología molecular es posible determinar las alteraciones que afectan a este gen , por lo que la segunda fase de este estudio, aun en desarrollo, es la de determinar la presencia de mutaciones en el gen PAX6 en todos pacientes del presente estudio. Esperamos entusiastamente cumplir con los nuevos retos que nos impone la nueva era del paradigma del genoma humano.*

TEXTE CON  
FALLA DE ORIGEN

## **BIBLIOGRAFIA**

- *Axton R, Hanson I, Danes S, Sellar G. The incidence of PAX6 mutations in patients with simple aniridia: an evaluation of mutation detection in 12 cases. MRC Human Genetics Unit Western General Hospital*
- *Churchill, A Hanson I, Mackham A. Prenatal Diagnosis of Aniridia. Ophthalmology Vol 107, No 6, June 2000; 1153-1156*
- *Glaser T, Walton D, Maas R. Genomic structure, evolutionary conservation and aniridia mutations in the human PAX6 gene. Nature Genetics Vol 2 Nov 1992: 232-238.*
- *Leonard B, Nelson, George L, et al Aniridia. A review. Survey of Ophthalmology Vol 28 No 6 May-Jun 1984: 621-640.*
- *Mac Donald IM, Haney PM, Musarella MA. Summary of ocular genetic disorders and inherited systemic conditions with eye findings. Ophthalmic Genetics 1998, Vol 19 (1):1-7.*
- *Mirzayans, W.G. Pearce, I.M. Mac Donald and M.A. Walter. Mutation of the PAX6 Gene in Patients with Autosomal Dominant Keratitis. Am J. Hum Genet 57: 539-548, 1995: 539-548.*
- *Noriyuki Azuma, Yoshihiro Hota, Hisako Tamaka and Masao Yamada. Misense Mutations in the PAX6 Gene in Aniridia. IOVS December 1998, Vol. 39, No13: 2524-2528*
- *Ohba N. Introduction to genetics in ophthalmology. Value of family studies. Nippon Ganka Gakkai Zasshi. 1999 Dec; 103 (12):851-70.*
- *Van Heyningen V. Development eye disease A genome era paradigm. Clin Genet 1998; 54:272-282.*
- *Villanueva C, Genética y Oftalmología. Mexico: Soc Mex Oftalmol: 2000*
- *Wiggs JL Molecular genetics of ocular disease. New York: Wiley-Liss, INC., 1995*
- *Yausda T, Kajimoto Y, Fujitani Y, et al., PAX6 mutation as genetic factor common to aniridia and glucosa intolerance. Diabetes. 2002 Jan;51(1):224-30.*

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**AGRADECIMIENTOS:**

Agradezco infinitamente el apoyo, motivación y cariño de todas las personas que hicieron posible este trabajo:

A mis padres por su amor incondicional,

A Miguel Muñoz por nuestras ilusiones y por que pase lo que pase...

A la Dra. Villanueva por su paciencia, dedicación y profesionalismo

A Dulce y Manuel por su amistad y compañerismo

A todos ustedes... **GRACIAS!**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN