

11234



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE OFTALMOLOGIA
FUNDACIÓN CONDE DE VALENCIANA

**Análisis Clínico-Genético en pacientes
con Catarata Congénita**

TESIS DE POSTGRADO
Que para obtener el diplomado de especialidad en

OFTALMOLOGÍA

Presenta la

Dra. Silvia Jackeline Ramírez Quito

DIRECTOR DE TESIS.

Dr. Juan Carlos Zenteno Ruíz



México, D. F.

2005.

m348121



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DR. ENRIQUE GRAUE WIECHERS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. JUAN CARLOS ZENTENO RUIZ
DIRECTOR DE TESIS

DRA. CLAUDIA ELENA MURILLO CORREA
JEFE DE ENSEÑANZA



INSTITUTO DE
OFTALMOLOGIA

FUNDACION CONDE DE VALENCIANA
JEFATURA DE ENSEÑANZA
Chimalpopoca 14 México 8, D. F.,
Col. Obrera

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: Silvia Jackeline Ramírez Qurb
FECHA: 22.09.05
FIRMA: S2amQurb

RECONOCIMIENTOS

A DIOS. Por darme el hermoso regalo de la vida y permitirme lograr una meta más en mi vida.

A MIS PADRES. Por su apoyo, optimismo e invaluable cariño a través de la distancia.

A MIS HERMANOS. Por su amor y confianza que me brindan ampliamente.

A MI INSTITUCIÓN. Por abrirme sus puertas y darme los recursos necesarios para realizarme como oftalmóloga.

A MIS MAESTROS. Quienes me transmitieron sus conocimientos y me apoyaron a crecer profesionalmente.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	3
2. ANTECEDENTES	3 - 9
3. JUSTIFICACIÓN, OBJETIVO, DISEÑO DEL ESTUDIO	10
4. UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL Y MATERIAL Y MÉTODOS	11
5. CRITERIOS	12
6. METODOLOGÍA	12-17
7. RESULTADOS	18-23
8. DISCUSIÓN	24-25
9. CONCLUSIÓN	25-26
10. ANEXOS	27-29
11. BIBLIOGRAFÍA	30-32

I. TITULO

ANÁLISIS CLÍNICO-GENÉTICO EN PACIENTES CON CATARATA
CONGÉNITA

II. AUTORES

DRA. SILVIA JACKELINE RAMÍREZ QUITO

DR. JUAN CARLOS ZENTENO RUÍZ

DRA. MARÍA ELENA MORALES

III. SERVICIOS :

DEPARTAMENTO DE GENÉTICA

INSTITUTO DE OFTALMOLOGÍA “FUNDACIÓN CONDE DE
VALENCIANA”

DEPARTAMENTO DE SEGMENTO ANTERIOR

INSTITUTO DE OFTALMOLOGÍA “FUNDACIÓN CONDE DE
VALENCIANA

I. INTRODUCCIÓN

La catarata congénita se define como una opacidad del cristalino que se presenta al nacimiento. Pueden ser unilaterales o bilaterales, estacionarias o progresivas ¹. Es una de las principales causas de ceguera en la infancia siendo responsable del 5 a 20% de casos de ceguera a nivel mundial en niños. Su prevalencia oscila entre 1.2 y 6.2 casos en 10,000 nacidos vivos ^{2,3}. Aproximadamente la mitad de los casos son hereditarios, siendo el patrón de transmisión más frecuente el autosómico dominante ⁴. El 30% de las cataratas congénitas aisladas bilaterales tienen una base genética comparado con el 2% de los casos unilaterales ⁵.

II. ANTECEDENTES

En 1906, Nettleship y Ogilvie publicaron un extenso estudio de catarata congénita con patrón autosómico dominante en una familia en la que, los individuos afectados poseían distintos tipos de catarata congénita estacionaria que siempre fue bilateral y simétrica ⁶.

En 1910 Harman, describió la apariencia de opacidades del cristalino en familias con cataratas hereditarias y los clasificó en cinco grupos: lamelar, coraliforme, estelar, polar anterior y

posterior. Posteriormente, Clap dividió las cataratas congénitas en dos grandes grupos : parcial e incompleta, y luego subdividió las cataratas parciales según su morfología : zonular, coraliforme, punteada, discoide, piramidal, opacidades Y, floriformes, fusiformes, en forma de disco y morgiana ⁷.

En 1926, Poos reportó un estudio similar en una madre y sus cuatro hijas, encontrando que el núcleo del cristalino presentó una menor opacidad que la zona periférica, con una alta densidad de opacidades finas, por lo cual lo denominó catarata zonular pulverenta. Vogt describió otra opacidad similar en el núcleo embrionario y lo denominó catarata central pulverenta ⁸.

Girardet, mostró ambas formas no sólo en la misma familia, también en los 2 ojos del mismo individuo, sugiriendo que no se deben a etiología diferente entre las opacidades pulverentas zonulares y centrales ⁸. Sin embargo, la catarata pulverenta tiene más de una causa etiológica , debido a que los genes causantes de este tipo de catarata se han relacionado a 3 diferentes loci⁹ .

En un estudio retrospectivo realizado en 46 pacientes con catarata congénita en el Servicio de Genética de la APEC durante Enero de 1995 y Agosto de 1998 encontraron 18 casos autosómicos dominantes, 11 casos esporádicos, 10 casos de tipo de herencia no determinada y 7 casos autosómicos recesivos; presentando mas de la mitad de los pacientes por lo menos un familiar de primer grado afectado ¹⁰ .

II. 1. Clasificación morfológica

Esta clasificación es muy importante para poder determinar la edad de inicio, pronóstico visual, etiología y patrón de herencia ¹¹:

- A. Catarata total o completa
- B. Catarata parcial o incompleta
 - Catarata polar anterior
 - Catarata polar posterior
 - Catarata zonular
 - Catarata sutural
 - Catarata coraliforme
 - Catarata cérulea
 - Catarata nuclear
- C. Catarata Membranosa

Existe además otra clasificación según su etiología y es la siguiente

¹² :

- A. Catarata primaria o hereditaria
 - a. Catarata aislada
 - Polar anterior
 - Polar posterior
 - Sutural
 - Nuclear

- Zonular
- Total congénita
- Coraliforme
- Cérulea

b. Catarata asociada a otras anomalías oculares

- Microftalmia
- Persistencia de vitreo primario hiperplásico
- Coloboma
- Aniridia
- Persistencia de membrana pupilar
- Glaucoma congénito
- Nistagmo
- Estrabismo
- Displasia foveal
- Ambliopia

c. Catarata como parte de un síndrome

- Síndrome de Hallerman-Streiff
- Síndrome de Lowe
- Síndrome de Marinesco-Sjögren
- Síndrome de Marshall
- Síndrome de Hallgren
- Síndrome de Marfan, entre otros

d. Catarata en cromosomopatías

- Síndrome de Down
- Síndrome de Turner
- Síndrome de Patau

- Síndrome de Edwards
- Síndrome de Cri-du-chat
- Síndrome de Wolf-Hirschorn

B. Catarata secundaria

e. Infecciones intrauterinas

- Rubéola
- Herpes Simple o Zoster
- Citomegalovirus
- Toxoplasmosis
- Mononucleosis
- Hepatitis

f. Desórdenes metabólicos

- Galactosemia
- Defecto de galactoquinasa
- Hipoglicemia neonatal
- Hipoparatiroidismo

g. Teratogénicas

- Talidomida
- Corticoides
- Sulfonamidas

h. Radiaciones

- Rayos X durante el primer trimestre de embarazo

i. Malnutrición materna

- Avitaminosis A, B1, C, D
- Defecto de ácido fólico

II.2. Genética Molecular

Las cataratas congénitas presentan heterogeneidad genética y alélica, con variaciones fenotípicas intrafamiliares . Se han encontrado que hay 30 loci responsables de cataratas congénitas autosómicas dominantes y los loci que se han mapeado se describen en la tabla 1 ^{12,13,14}

Se conoce que el 80% de las proteínas del cristalino son hidrosolubles y consisten principalmente en cristalinas. Estas proteínas son esenciales para la transparencia y la propiedad refractiva del índice de gradiente del cristalino y se dividen tradicionalmente en tres categorías : alfa, beta y gamma, siendo las cristalinas alfa las de mayor peso molecular y las gamma las de menor peso molecular. La mutación en los genes de estas proteínas da lugar a la formación de diferentes cataratas ¹⁵

GEN	POSICIÓN	EFEECTO EN PROTEÍNA	FENOTIPO CATARATA
CRYAA	21q22.3	R116C	Nuclear/Microcornea
CRYAB	11q22-22.3	Frameshift R120G	Polar Posterior Desconocido
CRYBB1	22q11	G220X	Pulvurenta
CRYBB2	22q11.2	Q155X Q155X Q155X	Cérulea Nuclear (Pulvurenta) Punteada/Cérulea/Sutural
CRYBA1	17q11.1-12	Sitio de empalme Sitio de empalme	Sutural/Nuclear Pulvurenta/Sutural posterior
CRYGC	2q33-35	T5P 52 R168W	Pulvurenta (Coppock-like) Nuclear (Pulvurenta) Lamelar
CRYGD	2q33-35	R14C P23T R36S R58H W156X	Punteada progresiva Lamelar, cérulea Cristales prismáticos Aculeiforme Nuclear central
MIP	12q12	T138R E134G	Polimórfico Lamelar
CX50	1q21-25	S88P E48K 1247M	Nuclear (Pulvurenta) Nuclear (Pulvurenta) Nuclear (Pulvurenta)
CX46	13q11-13	N63S P187L	Nuclear (Pulvurenta) Nuclear (Pulvurenta) Nuclear (Pulvurenta)
BFSP2	3q21-22	R287W deleE233	Lamelar (Inicio juvenil) Pulvurenta
PITX3	10q24-25	S13N	Catarata total
MAF	16q23.2	R288P	Inicio juvenil Microcornea/Coloboma
HSF4	16q22	A20D 187V L115P R120C	Fenotipo de novo desconocido Hereditario unilateral Lamelar Lamelar y Variable

TABLA 1. Loci mapeados de catarata congénita

III. JUSTIFICACIÓN

Basándonos a que en nuestra población no existen estudios que identifiquen las causas de las cataratas congénitas hereditarias, se realizó un análisis molecular en un grupo de pacientes con este diagnóstico.

IV. OBJETIVO

- Establecer el espectro mutacional de cataratas congénitas en nuestra población.
- Establecer una relación genotipo-fenotipo y compararlos con los datos de la literatura.

V. DISEÑO DEL ESTUDIO

- Prospectivo
- Observacional
- Descriptivo
- Transversal

VI. UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL

Este estudio se realizó en el Instituto de Oftalmología “Fundación Conde de Valenciana” a partir del día 01 de Agosto del 2004 al 01 de Agosto del 2005 en los servicios de Genética y Segmento Anterior.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS (Ver Anexo #1)

- Expedientes completos con diagnóstico oftalmológico de catarata congénita.

- Historia clínica genética.

- Elaboración y análisis de árbol genealógico.

- Valoración oftalmológica de los familiares de primer grado.

- Análisis molecular del paciente y sus familiares afectados.

VIII. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico oftalmológico de catarata congénita primaria.
- Pacientes y familiares de primer grado que acepten participar en nuestro protocolo.

IX. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de catarata congénita secundaria

X. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que no acepten someterse al análisis genético molecular.

XI. METODOLOGÍA (Gráfico 1. Esquema General de la Metodología)

1. EXTRACCIÓN DE DNA GENÓMICO Y SANGRE PERIFÉRICA

Previo otorgamiento de su consentimiento (Ver Anexo #2), a cada sujeto se le extrajo una muestra de 2 ml de sangre por punción

venosa y se procedió a aislar el DNA genómico a partir de los leucocitos utilizando 1 ml del reactivo DNazol BD (Invitrogen) por cada 500 μ l de muestra; se agregaron 400 μ l de alcohol isopropílico agitando vigorosamente el tubo durante 1 minuto. La muestra se dejó reposar a temperatura ambiente durante 5 minutos para después centrifugarla a 6000 rpm durante 6 minutos, se añadió 500 μ l de DNazol BD al botón residual y se agitó hasta disolver el botón. De nuevo, la muestra se centrifugó a 6000 rpm, esta vez por 5 minutos, se decantó el sobrenadante, se agregó al botón 1 ml de etanol al 75% y se agitó el tubo hasta disolver el botón. La muestra se centrifugó a 6000 rpm durante 5 minutos, se decantó el sobrenadante y se retiró el exceso de alcohol con una micropipeta. Finalmente, se agregó al botón 200 μ l de hidróxido de sodio (NaOH) 8 mM o de agua bidestilada estéril y se almacenó la muestra a una temperatura de -20°C hasta su utilización.

2. DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN Y PUREZA DEL DNA OBTENIDO

Se determinó la concentración y pureza del DNA extraído por medio de un análisis de absorbancia de la muestra a 260/280 nm de longitud de onda en un espectrofotómetro. La relación 260/280 permitió evaluar la pureza y se consideraron adecuadas relaciones entre 1.6 y 2. Además se realizaron electroforesis en geles de agarosa de cada muestra de DNA obtenida para verificar que no existía degradación de éste ácido nucleico.

3. AMPLIFICACIÓN POR PCR DEL GEN CRYGD

A partir del DNA de los sujetos afectados se realizó la amplificación por PCR de la secuencia codificante completa del gen *CRYGD* que consta de 951 pb, distribuidas en 3 exones. Se utilizaron dos pares de oligonucleótidos específicos adquiridos en una casa comercial (ACCESOLAB) y derivados de la secuencia normal del gen *CRYGD*

Exon	Secuencia	T_m	Tamaño
1, 2	F: 5'-GCAGCCCCACCCGCTCA-3'	60.8°C	573
1, 2	R: 5'-GGGTAATACTTTGCTTATGTGGGGAG-3'		
3	F: 5'-TGCTTTTCTTCTCTTTTATTCTGGGTCC-3'	60°C	400
3	R: 5'-AGTAAAGAAAGACACAAGCAAATCAGTGCC-3'		

Cada reacción de amplificación de 25 µl contenía buffer para PCR 1X, de 100-200 ngs de DNA genómico, 0.3 mM de cada uno de los cuatro dNTP's, 2.5 unidades de enzima *Taq* Polimerasa, 1mM del oligonucleótido correspondiente (sentido y antisentido), MgCl₂ a una concentración de 1.5 mM y agua bidestilada c.b.p. 25 µl. Se utilizó un programa de temperaturas que incluye 1 ciclo de 3 min a 95°C para la desnaturalización inicial, 40 ciclos con 1 min de desnaturalización a 95°C, 1 min de alineamiento a temperaturas específicas y 1 min a 72°C para la extensión. Se incluyó 1 ciclo a 72°C por 5 min para la extensión final.

Los productos obtenidos de la amplificación se separaron mediante electroforesis en geles de agarosa al 1.2% con tinción de bromuro de etidio para identificar las bandas específicas con el producto amplificado, utilizando como referencia un marcador estándar de peso molecular de 100 pb (Gráfico 2). Se identificaron las bandas de interés y se recortaron del gel para la purificación del producto de DNA amplificado utilizando el método de adhesión a perlas de vidrio (QIAEX II)

La concentración del DNA amplificado obtenido de la purificación se determinó por medio de la comparación de la intensidad de las bandas obtenidas con respecto a un marcador de masa estándar (Low DNA Mass Ladder, Invitrogen) en un gel de agarosa al 1.2% teñido con bromuro de etidio.

4. SECUENCIACIÓN AUTOMATIZADA DE LOS PRODUCTOS DE PCR

Se realizaron nuevas reacciones de PCR para la secuenciación nucleotídica de los dos fragmentos en los que se amplificó el gen *CRYGD*. Cada reacción de 20 μ l incluyó 4 μ l de BigDye Terminator Cycle Sequencing kit (Applied Biosystems) que contiene los cuatro dideoxinucleótidos trifosfatados (ddNTPs) marcados por fluorescencia, deoxionucleótidos trifosfatados (dNTPs) no marcados, Tris-HCl (Ph 9.0), $MgCl_2$ y la enzima ampliTaq polimerasa; se agregó además 1 μ l del oligonucleótido correspondiente para ambas cadenas de DNA a una concentración de 10 μ M, 10-20 ngs del DNA de cada producto de PCR como templado y agua bidestilada para un volumen final de 20 μ l. Para

esta PCR se utilizó un programa de 25 ciclos que incluyen 30 segundos a 97°C para la desnaturalización, 15 seg a 50°C para el alineamiento y 4 min a 60°C para la extensión.

Los productos de esta segunda PCR se purificaron por medio de columnas Centri-Sep (Applied Biosystems) para eliminar el exceso de ddNTPs fluorescentes. Cada muestra se resuspendió en 25 µl de amortiguador de carga TSR (*Template Supresión Reagent*, Applied Biosystems) y posteriormente se desnaturalizó a 95°C por 5 min. Los productos se analizarán en un secuenciador automático ABI Prism 310 y las secuencias de DNA obtenidas en sujetos sanos y enfermos se compararon con las secuencias silvestres del gen *CRYGD* publicadas en la base de datos del GenBank (No. de acceso BC013923) para identificar posibles mutaciones. Se confirmó la presencia de mutaciones secuenciando también la cadena complementaria de DNA.

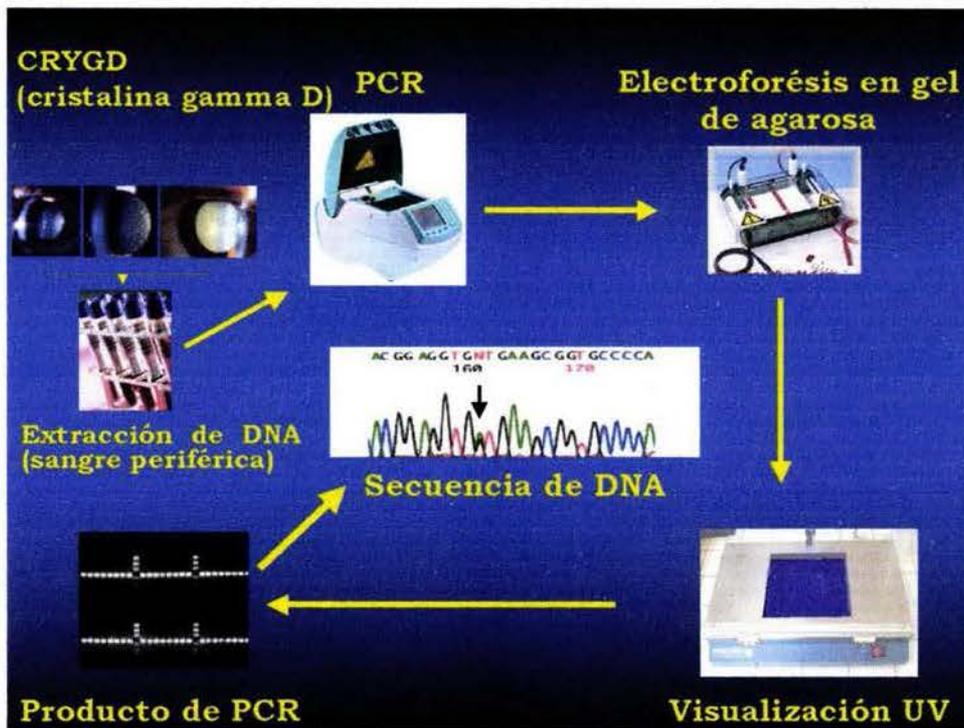


Gráfico 1. Metodología del estudio molecular en pacientes con catarata congénita

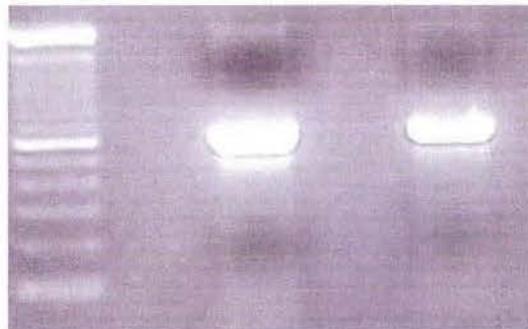


Gráfico 2. Producto de amplificación por PCR en DNA de 2 pacientes con catarata congénita. El fragmento amplificado es de 573pb y corresponde a los exones 1 y 2 del gen CRYGD

XII. RESULTADOS

Se estudiaron en total a 27 pacientes, 14 (52%) del sexo masculino y 13 (48%) del sexo femenino (Gráfico 3). El rango de edad varió entre los 2 y 50 años de edad, con un promedio de 23.2 años. Se encontraron 21 (78%) casos bilaterales y 6 unilaterales (22%) (Gráfico 4), siendo el ojo derecho el más frecuentemente afectado (67%) (Gráfico 5). El fenotipo de las cataratas encontradas fueron 5 polar posterior, 5 polar anterior, 5 nuclear, 4 cerúlea, 3 suturas, 1 capsular, 1 aculeiforme y 3 casos desconocidos, debido a que habían sido intervenidos quirúrgicamente previo al estudio (Gráfico 6). Se encontraron 6 (22%) casos con antecedentes heredofamiliares positivos (Gráfico 7). El patrón de herencia se determinó mediante la realización del árbol genealógico, encontrando 4 casos (67%) con patrón de herencia autosómico dominante y 2 (33%) autosómico recesivo (Gráfico 8).



Gráfico 3

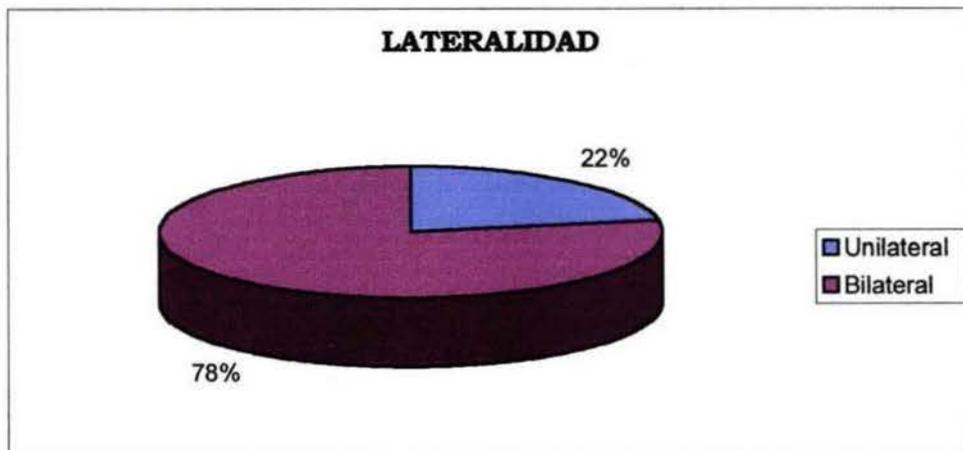


Gráfico 4



Gráfico 5

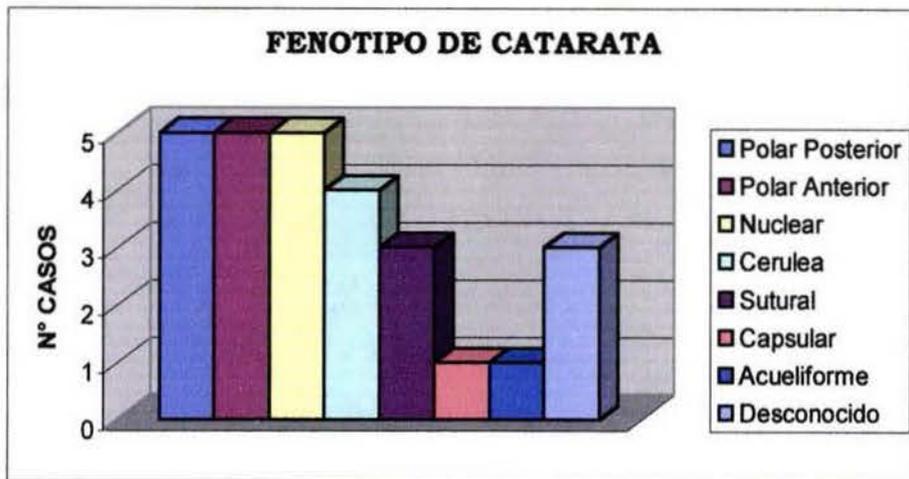


Gráfico 6

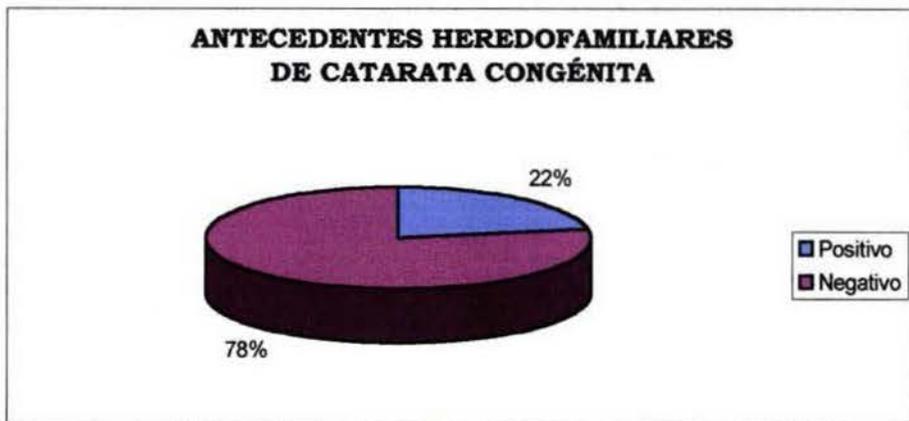


Gráfico 7

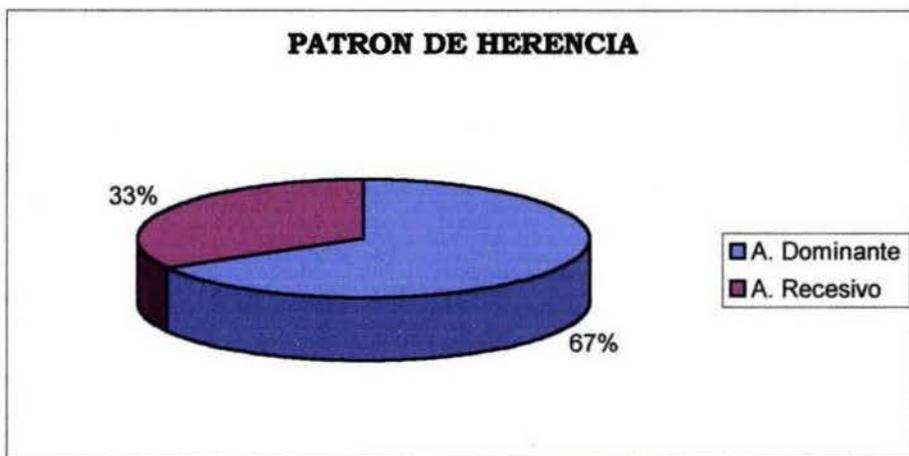


Gráfico 8

Se incluyeron a 11 pacientes con catarata congénita (4 casos familiares autosómicos dominantes y 7 casos esporádicos) en el estudio molecular, los restantes aún se encuentran en proceso de análisis . De estos pacientes, el fenotipo de la catarata fueron 2 polar posterior, 1 polar anterior, 3 nuclear, 2 sutural, 1 capsular, 1 aculeiforme y 1 desconocido.

En 2 (18%) casos con herencia autosómica dominante no relacionados se identificaron mutaciones en el gen *CRYGD*. Se identificó en un caso de catarata congénita de tipo polar anterior (Gráfico 9 y 10), una mutación puntual de guanina a adenina en la base 52 del exón 2 , que cambia el codón GAA, que codifica para ácido glutámico, a un codón AAA, que codifica para lisina en la posición 17 de la proteína *CRYGD* (Gráfico 11)

Así mismo, en un caso con catarata congénita de tipo aculeiforme (Gráfico 12 y 13) se identificó una mutación puntual en el exón 2 del gen *CRYGD*. Este cambio de guanina a adenina en la base 411 origina un cambio de arginina (CGC) a histidina (CAC) en la posición 58 de la proteína *CRYGD*. (Gráfico 14)

No se identificaron estos cambios en 50 cromosomas control, excluyéndose que representaran polimorfismos de *CRYGD* en nuestra población.

En los pacientes restantes no se detectaron mutaciones deletéreas en la secuencia del gen *CRYGD*.

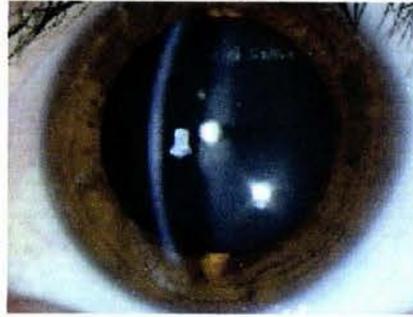


GRÁFICO 9. Catarata polar anterior

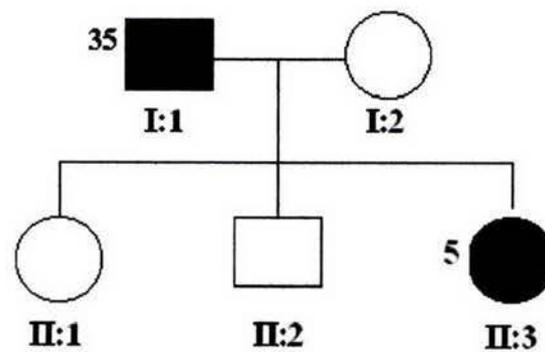


GRÁFICO 10. Árbol genealógico del paciente con catarata polar anterior de transmisión autosómico dominante y gen mutado *CRYGD*

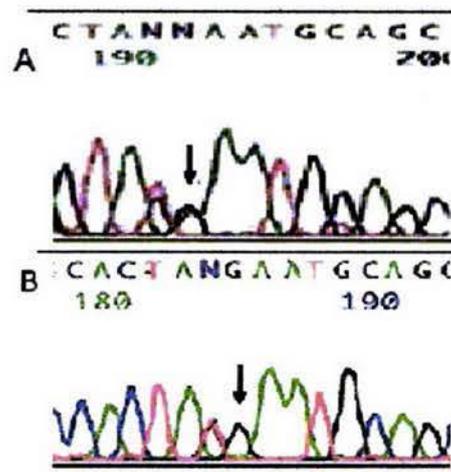


GRÁFICO 11. A. Mutación puntual de Guanina a Adenina (flecha), que origina un cambio del Ácido glutámico (GAA) a Lisina (AAA), en la posición 17 de la proteína *CRYGD* del paciente con catarata polar anterior.

B. Secuencia de DNA en un individuo sano que muestra la base G normal (flecha)



GRÁFICO 12. Catarata acueliforme

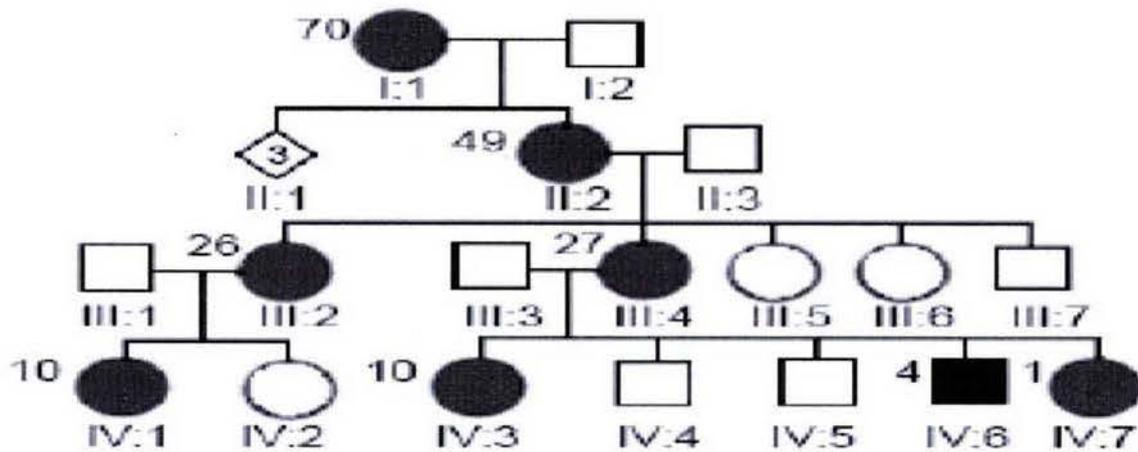


GRÁFICO 13. Árbol genealógico de una familia con catarata aculeiforme de transmisión autosómico dominante y gen mutado *CRYGD*

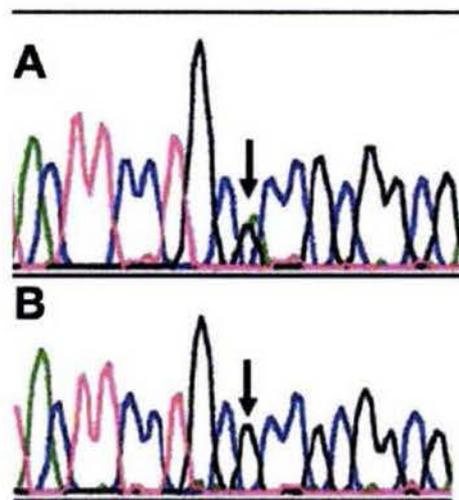


GRÁFICO 14. A. Mutación puntual de Guanina a Adenina (flecha) que origina un cambio de arginina (CGC) a histidina (CAC) en la posición 58 de la proteína *CRYGD* del paciente con catarata aculeiforme

B. Secuencia de DNA en un individuo sano que muestra la base G normal (flecha)

XIII. DISCUSIÓN

En nuestro estudio encontramos 6 (22%) casos familiares con catarata congénita, de los cuales el patrón de herencia autosómica dominante se encontró con mayor frecuencia, en 4 casos (67%) , al igual que lo reportado en la literatura. La herencia autosómico recesiva solo se observó en 2 (33%) casos familiares. En los 21 (78%) casos restantes no se documentó otro familiar afectado. Estos casos aislados pueden tratarse de mutaciones de novo para un gen autosómico dominante o ser cataratas de origen secundario.

Los genes que previamente han sido reportados asociados a la catarata congénita con patrón de herencia autosómica dominante son las cristalinas, conexinas, proteínas de transporte de membrana y proteínas citoesqueléticas¹⁶. Las cristalinas son proteínas estructuralmente heterogéneas que constituyen más del 90% de las proteínas solubles en el cristalino y son críticas para la transparencia y refracción del cristalino. Las mutaciones en la cristalina γ que codifica al gen *CRYG* ha demostrado ser la causa más frecuente de las cataratas congénitas hereditarias^{17,18}, motivo por el cual en nuestro estudio se evaluó la mutación del gen *CRYGD* en un grupo de 11 casos de catarata congénita . Encontramos 2 casos con mutaciones en este gen asociados a catarata polar anterior y aculeiforme.

En el caso de la catarata polar anterior, se identificó la mutación Glu17Lis, que a nuestro conocimiento, es la primera vez que se demuestra en un individuo con catarata congénita.

La mutación R58H encontrada en la catarata aculeiforme ha sido demostrada previamente en 3 familias no relacionadas¹⁹. Heon y cols.²⁰ encontró la misma mutación de guanina a adenina en el nucleótido 411 del exón 2 del gen *CRYGD*. Esto indica que la catarata aculeiforme tiene una base molecular específica representada por el cambio de Arginina a Histidina en la posición 58 de la proteína *CRYGD*.

XIV. CONCLUSIÓN

- Este estudio representa el primer análisis molecular de pacientes con catarata congénita en nuestra población.
- Las cataratas congénitas se presentan de igual frecuencia en hombres y mujeres.
- Los fenotipos de catarata congénita mayormente encontrado en este estudio fueron polar anterior, polar posterior y nuclear.
- Aproximadamente la tercera parte de los casos fueron hereditarios, siendo el patrón autosómico dominante el más frecuentemente encontrado.
- Se identificaron 2 mutaciones puntuales en el gen *CRYGD* en un caso de catarata polar anterior y en un caso de catarata aculeiforme.
- Las cataratas fenotípicamente diferentes pueden presentar mutaciones en el mismo gen y así mismo fenotípicamente idénticas han sido localizadas en diferentes loci genéticos, pudiendo presentar diferentes patrones hereditarios, motivo por el cual, las cataratas congénitas presentan heterogeneidad genética y alélica.

- El consejo genético es la base para orientar a los padres y evitar las consecuencias sociales devastadoras de las grandes familias afectadas por esta patología en nuestro medio.
- En los pacientes restantes se completará el estudio molecular del gen *CRYGD* y se realizará posteriormente el análisis de otros genes asociados a catarata congénita.

ANEXOS

ANEXO #2

CARTA DE INFORMACION Y CONSENTIMIENTO

Yo _____, declaro libremente que acepto participar de manera voluntaria en el estudio **“ANÁLISIS CLÍNICO-GENÉTICO EN PACIENTES CON CATARATA CONGÉNITA”** que se realizará en el servicio de Genética del Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana y que estará bajo la responsabilidad de la Dra. Silvia Jackeline Ramírez Quito y el Dr. Juan Carlos Zenteno Ruíz. Se me ha explicado que se requiere de la toma de una muestra de 10 mililitros de sangre venosa y que esta toma no representa ningún riesgo para mi salud más que la posible formación de un pequeño moretón en el área de la punción. Se me ha asegurado que el material genético que se extraiga de mi muestra de sangre se utilizará exclusivamente para investigar las alteraciones genéticas que produjeron mi enfermedad. También me ha sido señalado que puedo retirar mi consentimiento para participar en la investigación en el momento en que yo lo desee y que esta decisión no afectaría la calidad de la atención que recibo por parte del personal de este hospital. Finalmente manifiesto que se me han respondido satisfactoriamente todas mis dudas y que los médicos responsables han señalado su compromiso de aclarar las que pudieran surgir eventualmente.

Atentamente, _____ Nombre y firma

México, D.F., a ____ de _____ de 200__

Dirección y teléfono _____

Médico responsable _____ Nombre y firma

Testigo 1 _____ Nombre y firma

Testigo 2 _____ Nombre y firma

BIBLIOGRAFÍA

1. Francis P, Bhattacharya S. The genetics of childhood cataracts. *Journal of Medical Genetics* 2000; 37:481-488.
2. Fallaha N, Lambert S. Pediatric cataracts. *Ophthalmology Clinics of North America* 2001;14: 479-492.
3. Lambert S, Arlene D. Infantil cataracts. *Survey of Ophthalmology* 1996; 40: 427-452.
4. Kramer P, La Morticella D, Schilling K, Billingslea A, Weleber R, Litt M. A new locus for autosomal dominant congenital cataracts maps to chromosome 3. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41:36-39.
5. Rahi J, Dezateux C. National cross sectional of detection of congenital and infantile cataracts in the United Kingdom: role of childhood screening and surveillance. *British Medical Journal* 1999; 318:362-365.
6. Gill D, Klose R, Munier F, McFadden M, Priston M, Billingsley G, Ducrey N, Schorderet D, Heon E. Genetic heterogeneity of the Coppock-like cataract: a mutation in *CRYBB2* on chromosome 22q11.2. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 159-165.
7. Ionides A, Francis P, Berry V, Mackay D, Bhattacharya S, Shields A, Moore A. Clinical and genetic heterogeneity in autosomal dominant cataract. *Br Journal Ophthalmology* 1999; 83:802-208
8. Scott M, Hejtmancik J, Wozencraft L, Reuter L, Parks M, Kaiser-Kupfer M. Autosomal dominant congenital cataract. *Ophthalmology* 1994; 101:866-871.

9. Graw J, Löster J. Development genetics in Ophthalmology. *Ophthalmic Genetics* 2003; 24:1-33.
10. Favier-González C, Villanueva-Salcedo C. Cataratas genéticamente determinadas. *Rev Mex Oftalmología* 1999; 73: 232-234.
11. Duane's Ophthalmology, Congenital cataract, CD ROM 2003 Edition, Lippincott Co. USA
12. Nandrot E, Slingsby C, Basak A, Cherif-Chefchaoui M, Benazzouz B, Hajaji Y, Boutayeb S, Gribouval O, Berraho A, Abitbol M, Hilal L. *CRYGD* mutation causes autosomal dominant congenital cerulean cataracts. *Journal of Medical Genetics* 2003; 40:262-267.
13. Reddy M, Francis P, Berry V, Batthacharya S, Moore A. Molecular genetics basis in inherited cataract and associated phenotypes. *Survey of Ophthalmology* 2004; 49:300-315.
14. Santhiya S, Manohar M, Rawley D, Vijayalakshmi P, Namperumalsamy P, Gopinath P, Löster J. Novel mutations in the crystalline genes cause autosomal dominant congenital cataracts. *J Med Genetic* 2002; 39:352-358.
15. Vavvas D, Azar N, Azar D. Mechanisms of disease : cataracts. *Ophthalmology Clinics of North America* 2002;15: 49-60.
16. Graw J. Congenital hereditary cataracts. *Int J Dev Biol* 2004; 48:1031-1044.
17. Klopp, Heon, et al. Further genetic heterogeneity for autosomal dominant human sutural cataracts. *Ophthalmic Res* 2003; 60:205-262.

18. Mackay D, Andley U, Shiels A. A missense in the mutation in the *CRYGD* associated with autosomal dominant “coral-like” cataract linked to chromosome 2q. *Molecular Vision* 2004; 10:155-162.
19. Pande A, Pande J, Asherie N, Lomakin A, Ogun O, King J, Benedek G. Crystal cataracts : Human genetic cataract caused by protein crystallization. *PNAS* 2001; 98: 6116-6120.
20. Heon, Priston et al. The gamma-crystallins and human cataracts: a puzzle made clearer. *Am J Hum Genetic* 1999; 65:1261-1267.