

PREVENCIÓN DE CEGUERA EN PACIENTES AFECTADOS DE CÓRNEA PLANA CONGÉNITA AUTOSÓMICO DOMINANTE: 25 AÑOS DE SEGUIMIENTO

ENTIDAD EJECUTORA PRINCIPAL: Hospital Provincial Docente “Antonio Luaces Iraola”. Ciego de Ávila.

AUTORÍA: Dr. C. Aldo Amado Sigler Villanueva.

COAUTORES:

Dra. Yaney Zayas Rivalta.

Dra. Karina Castro Cárdenas.

Dra. Diana Rosa Vega Martínez.

Dra. Jéssica Georgina Sigler Morales.

COLABORADORES: Dr. Elier Ortiz González del Hospital Oftalmológico “Ramon Pando Ferrer” de Ciudad de La Habana; Dr. Ibrain Piloto Díaz del ICO; Profesor Emérito Henrik Runar Forsius del Departamento de Genética Médica de la Universidad de Helsinki en Finlandia; Dr. C. Jorge Martínez Ribalta del Hospital Militar de Ciudad de La Habana.

OTRA U OTRAS ENTIDADES PARTICIPANTES: Cooperaron en la investigación: Instituto Cubano de Oftalmología (ICO) “Ramon Pando Ferrer”; Hospital Militar de Ciudad de La Habana y el Departamento de Genética Médica de la Universidad de Helsinki en Finlandia.

AUTOR PARA LA CORRESPONDENCIA:

Aldo Amado Sigler Villanueva.

Libertad #126 / Maceo y Simón Reyes. Ciego de Ávila. 65100.

Correo electrónico: aldosigler@ali.cav.sld.cu

RESUMEN.

La córnea plana congénita (CPC) es una rara afección hereditaria de la córnea que se ha reportado fundamentalmente en familias finlandesas. Puede presentar un patrón de herencia autosómica dominante (CNA1, MIM 121400) y autosómica recesivo (CNA 2, 217300). En la CNA 1 la refracción corneal es menor que lo normal en alrededor de 5 dioptrías (DPT), en la CNA 2 por debajo de las 36 DPT. En Ciego de Ávila se estudió a partir de 1993 el mayor grupo familiar a nivel internacional (14 afectados) informado de la CPC (CNA1). En el

presente reporte damos a conocer una nueva familia diagnosticada recientemente de CNA1 con 6 miembros afectados, lo que representa en estos momentos el segundo mayor grupo familiar notificado en la literatura médica hasta el presente. El tipo de herencia determinado fue autosómica dominante al manifestarse la CNA1 en 3 generaciones consecutivas. Se determinó un diámetro corneal horizontal normal en todos los integrantes afectados. La agudeza visual mejor corregida (AVmc) en los 6 pacientes afectados de CPC fue de 1.0 con la excepción del caso propósito portador de una catarata incipiente con AVmc de 0.4 en ambos ojos. La topografía corneal mostró valores promedio en los afectados entre 40.50-41.62 DPT en el ojo derecho y 39.78-41.62 DPT en el ojo izquierdo. Distrofia corneal de Fuchs I en las pacientes II-1 y II-2. Se orientó su seguimiento periódico. La biometría y paquimetría mostraron cifras normales. Presiones intraoculares por aplanación córneo/corregidas normales en todos los pacientes. Ángulo estrecho funcional con criterio de iridotomías con Yag-láser en las pacientes II-1 y II-2 como previsión de cierre angular crónico. En la primera familia diagnosticada en la provincia, se decidió tras 20 años de haber sido efectuadas iridotomías láser en las pacientes I-9, II-9 y III-9, la realización de extracción del cristalino transparente en I-9 y II-9 como medida para evitar un glaucoma por cierre angular y consecutiva ceguera.

RESULTADOS:

- Diagnóstico en Cuba, provincia de Ciego de Ávila, de una familia afectada de córnea plana congénita (CPC) autosómico dominante (CNA1), Familia 1, que cuenta con el mayor número de integrantes con CPC, CNA1 (14 afectados), informados internacionalmente hasta el presente.
- El diagnóstico de otro grupo, Familia 2, con 6 afectados de CPC, CNA1, coincidentemente en nuestra provincia, la cual representa el segundo mayor núcleo familiar de pacientes reportados en las bases de datos.
- La caracterización clínica/ofthalmológica minuciosa de los pacientes afectados de CPC, CNA1 de las dos familias.
- El seguimiento a lo largo de 25 años de la Familia 1 como medida de prevención de ceguera en los afectados de CPC.
- Se realiza una contribución al conocimiento de las enfermedades hereditarias en el Genoma Humano al determinarse el locus para la CPC, CNA 1 en 12q21 por medio de estudios moleculares del ADN de los pacientes.
- Prevención de cierre angular por medio de iridotomías con Yag-Láser en ambas familias.
- El tratamiento definitivo por medio de la extracción del cristalino transparente, como prevención de cierre angular, hipertensión ocular, atrofia óptica y ceguera en 2 pacientes de la Familia 1.
- Es una enfermedad ocular hereditaria de pocos casos descritos internacionalmente, que cuando es diagnosticada se deben realizar las acciones terapéuticas recomendadas en este trabajo, acumuladas por la experiencia adquirida en el seguimiento de estos pacientes a lo largo de 25 años. Los pacientes de CPC, CNA1 nunca están de alta deben de seguirse periódicamente de por vida.

Revista Anales de la Academia de Ciencias de Cuba Vol. 8 No. 1

- Se encontraron diferencias fenotípicas de la Familia 1 con la Familia 2, las cuales se exponen más adelante.

-Como salidas del proceso investigativo se publicaron 6 artículos en revistas científicas médicas de las cuales 2 son de alto impacto y 4 nacionales, 1 Tesis Doctoral, numerosas presentaciones en eventos internacionales y nacionales.

-La contribución al conocimiento de esta investigación es la comunicación, seguimiento y tratamiento de dos grupos familiares afectados de una enfermedad hereditaria con pocos casos informados en la literatura, nunca antes descritos en Cuba, para la prevención de ceguera. Estos grupos familiares se mantienen hasta el presente como el mayor número de caso reportados de esta patología a nivel internacional. Se describen en detalle las características clínico oftalmológicas de los pacientes. Se realiza una contribución al conocimiento de las enfermedades hereditarias en el Genoma Humano al determinarse el locus para la CPC, CNA 1 en 12q21 por medio de estudios moleculares de ADN de los pacientes.

-Se cuenta con el Aval del Ministro de Salud Pública en los inicios de esta investigación y actualmente con el Presidente del Consejo Científico Provincial de la provincia de Ciego de Ávila.

-Aval de la Dirección de Ciencia, Tecnología e Innovación de la Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila.

COMUNICACIÓN CORTA

INTRODUCCIÓN.

La córnea es el primero y principal de los dioptrios oculares. Las constantes ópticas del ojo teórico varían según el autor. Se considera que la potencia total de la córnea es de +43.053 dioptrías (1).

Dentro de las anomalías congénitas de la córnea tenemos las de curvatura y en ellas, la córnea plana (CP), rara vez aparece como una entidad aislada y es más frecuente verla asociada a microcórnea. La CP tendrá un radio de curvatura menor de 43 dioptrías (D). Se ha reportado una queratometría tan baja como en las 23D (2).

Se ha descrito fundamentalmente en familias finlandesas y puede presentar un patrón de herencia autosómico dominante (CNA1, MIM 121400) y autosómico recesiva (CNA2, MIM 217300). La forma dominante tiene una refracción corneal menor que lo normal en sólo 5-8D, mientras que en la recesiva es típico observar refracciones corneales por debajo de 36D (3-6).

En 1992 se diagnóstica el primer caso referente a cornea plana congénita (CPC) en la provincia de Ciego de Ávila. En la familia de la paciente se comprobó la presencia de otros afectados de CPC a lo largo de tres generaciones lo que sugería un patrón de herencia autosómica dominante (7,8).

En dicho grupo familiar se logró detectar un total de 14 pacientes con CPC (3M, 11F) y nuevos casos se han ido diagnosticando a medida que se incrementa el número de descendientes. A partir de estos hallazgos se establecieron vínculos de cooperación con el

Revista Anales de la Academia de Ciencias de Cuba Vol. 8 No. 1

Profesor Emérito en Oftalmología Henrik Runar Forsius de la Universidad de Helsinki, Finlandia.

En su visita a la provincia de Ciego de Ávila en mayo de 1996, se realizó un detallado examen oftalmológico en los pacientes y se caracterizó completamente la afección. Se logró examinar a 42 miembros del colectivo familiar (18M, 24F), en 14 se confirmó el diagnóstico de la CPC, CNA1 a lo largo de 3 generaciones.

Señalamos que durante el año 2015 se descubre un nuevo grupo familiar afectado de CPC, logrando diagnosticar a 6 nuevos casos en 3 generaciones sucesivas lo que sugiere un patrón de transmisión autosómico dominante. Estos pacientes no tenían ningún parentesco con el grupo familiar diagnosticado previamente en esta provincia en los años 90 del siglo pasado.

FUNDAMENTO METODOLÓGICO.

Se realizó un estudio observacional descriptivo relativo al seguimiento a través de los años del grupo de casos con CPC primariamente detectado en los años 90.

Además se estudia un nuevo núcleo familiar con afectados de CPC, CNA1.

NOVEDAD CIENTÍFICA.

La novedad de este trabajo puede resumirse en los aspectos siguientes:

1. El estudio, descripción de los caracteres clínico-oftalmológicos y seguimiento de una entidad patológica informada en nuestro medio con anterioridad, que además cuenta con pocos casos descritos a escala internacional CPC, CNA1 y el diagnóstico fortuito de un nuevo grupo familiar con 6 afectados.
2. La asociación de 2 de los pacientes de la segunda familia con distrofia corneal de Fuchs, condición nunca antes informada en pacientes afectados de CPC.
3. La solución definitiva en lo que respecta a la prevención de ceguera en los pacientes afectados de CPC, CNA1 de la primera familia diagnosticada.
4. Se realiza una contribución al conocimiento de las enfermedades hereditarias en el Genoma Humano al determinarse el locus para la CPC, CNA 1 en 12q21 por medio de estudios moleculares del ADN de los pacientes.

VALOR PRÁCTICO Y SOCIAL.

En esta investigación se informa de nuevos casos afectados de CPC, CNA1 en la provincia de Ciego de Ávila, 6 pacientes (1M, 5F) en un nuevo grupo familiar sin parentesco alguno con el diagnosticado inicialmente en la provincia en 1992. También, hacemos hincapié en el tratamiento preventivo de ceguera efectuado en ambos conglomerados en el primer grupo y en el actual como medida de preservar la visión en estos pacientes.

Objetivos Generales.

Determinar el comportamiento y anomalías oftalmológicas/genéticas de dos familias afectadas de córnea plana congénita en la provincia de Ciego de Ávila.

Objetivos Específicos.

Revista Anales de la Academia de Ciencias de Cuba Vol. 8 No. 1

- Analizar la evolución en el tratamiento y a la prevención del cierre angular crónico de los primeros casos diagnosticados de CPC en la provincia de Ciego de Ávila.
- Determinar en la nueva familia afectada de córnea plana congénita diagnosticada en Ciego de Ávila los aspectos oftalmológicos siguientes: tipo de herencia. Agudeza visual mejor corregida. Radios de curvatura corneal. Estudio del endotelio corneal. Presión intraocular córneo/corregida. El ángulo de la cámara anterior. Tratamiento asignado y su seguimiento. Diferencias fenotípicas con el primer grupo familiar diagnosticado en la provincia.

MÉTODO.

Para mejor comprensión de esta investigación se decidió nombrar a la primera familia diagnosticada en la provincia Ciego de Ávila de CPC, CNA1 como Familia I y para la que posteriormente se determinó, Familia II.

En busca de información sobre el tema se revisaron las bases de datos Lilacs, Pubmed/Medline, Springer, BVS, Infomed, Scholar.google.com, Clinical Keys, Elsevier.

Por convenio se decidió tomar el valor normal de la topografía corneal las 43 DPT, por debajo de este valor se consideró córnea plana.

Se promedió el resultado de los ejes horizontales y verticales de ambos ojos (AO), los resultados se expresan en dioptrías (D). Los valores del diámetro corneal horizontal se consideraron normales las cifras de 11mm hasta 13 mm. La presión intraocular (PIO) fue obtenida por aplanación y corneo corregida con tablas de Dresdner (9).

Como consideración habitual en la consulta de oftalmología, el ángulo se estimó como estrecho por gonioscopia al visualizar el espolón escleral por partes en posición primaria de la mirada en los 360 °.

Familia 1.

Se trabajó con el árbol genealógico familiar realizado en 1996 (14 afectados en 3 generaciones), ya que consideramos no sea relevante para la presentación de este informe incorporar los descendientes jóvenes diagnosticados desde aquel entonces.

En ese año se realizaron iridotomías con Yag-láser a las pacientes I-9, II-9 y III-9 por ángulo camerular estrecho, efectuadas como prevención de un cierre angular, hipertensión ocular y un resultado final de ceguera por glaucoma crónico de ángulo estrecho como le ocurrió a las pacientes I-5 y I-8.

Las pacientes fueron seguidas en consulta de oftalmología a lo largo de todos estos años al igual que los otros afectados de CPC para determinar elevaciones de la PIO y fundamentalmente la evolución de las características del ángulo camerular en la gonioscopia.

Familia 2.

Se confeccionó el árbol genealógico familiar a partir del caso propósito. Se logró examinar a 10 pacientes (2M, 8F), dentro de los cuales se encontró a 6 afectados de CPC (1M, 5F) en 3 generaciones.

GENETICA MOLECULAR.

Se obtuvieron muestras sanguíneas de los pacientes, previo consentimiento de los mismos, fueron analizadas en el Departamento de Genética de la Universidad de Helsinki en Finlandia

Revista Anales de la Academia de Ciencias de Cuba Vol. 8 No. 1

y se localizó el loci en el cromosoma 12q21 para la CPC, CNA1 de los pacientes de la provincia de Ciego de Ávila (10,11).

Pellegata y colaboradores (2000), informan la presencia de mutaciones en el gen KERA causantes de la CNA2 pero no de la CNA1 de los pacientes cubanos (12).

Una nueva búsqueda de mutaciones en genes candidatos para la CNA1 cubana en 12q21 resultaron infructuosos (13).

RESULTADOS.

Familia I.

Los resultados de las topografías corneales de las pacientes I-9 (F, 67 años) y II-9 (F, 64 años) fueron de una media de 40.04 D y 39.75 D, en OD y OI respectivamente; falta de definición entre la esclera y la córnea; microcórnea; gonioscopias con ángulos estrechos; presencia de halo juvenil; BMU (biomicroscopia ultrasónica) en la paciente II-9 con ángulo camerular muy comprometido y la cámara anterior estrechada.

Durante las reconsultas efectuadas y ante el inminente inicio del cierre angular en las pacientes I-9 y II-9, se decidió la extracción del cristalino transparente de ambos ojos (AO), durante los años 2015-2016, obteniendo una AVmc en ambas afectadas de 1.0, se le indicó Maleato de Timolol colirio dos veces al día de forma profiláctica para evitar posibles hipertensiones oculares.

Se mejoró la amplitud de la cámara anterior y ángulo iridocorneal en las pacientes posterior al tratamiento quirúrgico.

Familia II.

El tipo de herencia determinado fue autosómica dominante al manifestarse la CNA1 con un patrón vertical en 3 generaciones consecutivas. Diámetro corneal horizontal normal en todos los afectados. No se constató la presencia de arco lipóide.

Las edades estuvieron comprendidas a lo largo de 3 generaciones entre 15-54 y 82 años, este último el primer diagnosticado.

La agudeza visual mejor corregida (AVmc) en los 6 pacientes afectados de CPC fue de 1.0 con la excepción del caso propósito portador de una catarata incipiente.

La topografía corneal mostró una media en los afectados de CPC de 40.10 D en AO.

Microscopias endoteliales normales en II-3, III-2 y III-3.

Ausencia de halo juvenil y microcórnea en los 6 pacientes con CPC.

Gonioscopias con ángulo estrecho funcional y criterio de iridotomías con Yag-láser, las cuales fueron realizadas favorablemente, además de microscopias endoteliales con la presencia de Distrofia endotelial de Fuchs I en las pacientes II-1 y II-2.

Biometrías realizadas en I-1, II-1, II-2 y III-2 no mostraron alteraciones a destacar.

Presiones intraoculares por aplanación corneal/corregidas normales en todos.

DISCUSIÓN.

Revista Anales de la Academia de Ciencias de Cuba Vol. 8 No. 1

En los inicios del hallazgo de la Familia I se encontró en las de mayor edad del grupo, I-5 (59 años) y I-8 (54 años), un glaucoma absoluto en (AO) producto de la evolución tórpida de un glaucoma crónico de ángulo estrecho que les provocó atrofia óptica y ceguera (8,14).

Lo anterior determinó un diagnóstico precoz y un tratamiento inmediato de las pacientes en edades tempranas afectadas de CPC (I-9, II-9 y III-9) al ser tratadas con iridotomías Yag-láser en 3 de ellas en el año de 1996 al presentar ángulo camerular estrecho como prevención de cierre angular (14).

Recientemente, a más de 20 años de seguimiento se comprobó que las características de los ángulos camerulares en estas pacientes (I-9 y II-9) se había comprometido al estar efectuando un cierre angular gradual con discreto elevamiento de la PIO, por lo que se decidió la extracción del cristalino transparente e inserción de lente intraocular como solución al inminente cierre angular. Los procedimientos quirúrgicos se realizaron entre el 2014 y 2016 y las dos pacientes gozan en la actualidad de una AVmc de 1.0 AO, se decidió profilácticamente el uso de Maleato de Timolol colirio en ambas. Se mantienen en vigilancia los demás integrantes de este grupo familiar, pendiente en estos momentos del proceder quirúrgico enunciado anteriormente la paciente II-11 (F, 54 años) con una media de 38.48 D en AO.

La presencia de CP unido a una estrechez de la cámara anterior, el crecimiento fisiológico del cristalino con el paso del tiempo y el acercamiento del diafragma irido/cristalino al dorso de la córnea provocará el gradual cierre angular y aumento de la PIO. El glaucoma se presenta en el 20% de los casos de CP (15).

En una larga serie de casos de Finlandia reportan el glaucoma en solo 4 ojos (5).

En la nombrada Familia II, encontramos 6 pacientes afectados de CPC, CNA1 al comprobarse una transmisión vertical de afectados a lo largo de tres generaciones.

El diagnóstico de CPC fue realizado por las topografías corneales realizadas, que muestran una media de 40.87 D en AO. Estos datos nos inclinan a plantear una forma autosómica dominante por ser la menos severa de CPC, CNA1.

La distrofia endotelial de Fuchs es un proceso asintomático hasta que aparece el edema. En los estadios iniciales se observan guttas endoteliales que se ven como estructuras oscuras en la microscopia endotelial. Se ha observado con un patrón de herencia autosómico dominante (16,17).

En la Familia II encontramos a dos pacientes (II-1 y II-2) con distrofia endotelial de Fuchs estadio I y presencia de guttas, observadas en la microscopia endotelial, coincidentemente con ángulos estrechos. No presentaban alteraciones de la visión, AVmc 1.0 AO. En estas afectadas se realizó profilaxis de cierre angular con iridotomías Yag-láser

En los pacientes cubanos afectados de CNA1 tanto en la familia I como en la II no encontramos la presencia de hipermetropía, lo que achacamos al poder emetropizante del ojo (1).

Las diferencias fenotípicas encontradas entre las dos familias fueron el color de la piel blanca, ausencia de arco juvenil y microcórnea en la Familia I lo contrario de la Familia II que presentaban color de piel negro, manifiestan arco juvenil en edades muy tempranas y microcórnea en todos.

Revista Anales de la Academia de Ciencias de Cuba Vol. 8 No. 1

En las bases de datos revisadas hasta el presente 2017 no se señalan informes de interés que señalen algo nuevo sobre el tema de la CPC, CNA y glaucoma con la salvedad de una familia con 3 afectados de CPC y 2 con glaucoma de ángulo estrecho (18).

CONCLUSIONES.

En ambas familias afectadas de CPC, CNA1 se realizó en varias pacientes iridotomías Yag-láser por ángulos estrechos como prevención de cierre angular. En dos pacientes de la Familia I se procedió a la extracción del cristalino transparente para prevención del cierre angular y conservar la visión. En la Familia II se comprobó la presencia de CPC, CNA1. Además, distrofia endotelial de Fuchs en dos afectadas. Se encontró en la Familia II el color de la piel blanco, ausencia de arco juvenil y microcórnea como diferencia fenotípica con la Familia I.