

## Aniridia y Síndrome de WAGR. Reporte de 6 casos clínicos en el Hospital Civil de Culiacán

Rafael Ortiz-Zavala,<sup>a\*</sup> Ruth Acuña-Maldonado,<sup>a</sup> Cristina Villanueva-Mendoza,<sup>b</sup> Gilma López-López<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Ginecología y Obstetricia. Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa

<sup>b</sup>Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes. Asociación para Evitar la Ceguera en México (A.P.E.C)

Recibido: 12 enero de 2012 ; aceptado: 28 marzo de 2012

**Objetivo:** determinar las características oftalmológicas y sistémicas de una familia con aniridia atendida en el servicio de oftalmología del Hospital Civil de Culiacán. **Material y Métodos:** reporte de 6 casos con aniridia de 6,500 pacientes atendidos por primera vez en 2009, a partir de historias oftalmológicas, estudios recabados y realizados durante su seguimiento, en conjunto con el INP y APEC para estudio de FISH/ PAX6. **Resultados:** de 6 pacientes, encontramos 3 masculinos (50%) y 3 femeninos (50%); 1 (13%) 10-20 años, 3 (50%) 21-39 años y 2 (33%) 40-59 años; Agudeza Visual 3 (50%) movimiento de mano, 1 (16%) 20/400 y 2 (33%) 20/200; 1 (16%) con aniridia esporádica (AN2) "WAGR" por mutación de novo y 5 (83%) aniridia familiar (AN1). Solo 1 paciente (16%) presento tumor de Wilms, 1 (16%) daño renal parenquimatoso tipo I y 1 (16%) quiste renal derecho; nistagmus 6 (100%), aniridia total 4 (66%), subtotal 2 (33%), leucoma 3 (50%), gonioscopia 3 (50%), PIO 1 (16%) de 10-21mmHg, 5 (83%) de 22-39 mmHg, catarata 3 (50%), subluxación de cristalino 5 (83.33%), 1 (16%) excavación papilar 30-50%, 3 (50%) 60-90% y 2 (33%) no pudo observarse, hipoplasia foveal 3 (50%) y FISH/PAX6 3 (50%). **Conclusiones:** la aniridia plantea posibilidades de tratamiento según el nivel de afección, bajo un enfoque multidisciplinario para diagnóstico y tratamiento ocular y sistémico oportunos mejorando las expectativas, hasta contar con terapias genéticas seguras y adecuadas; Actualmente las últimas opciones de manejo oftalmológico mejoran algunos casos con éxito.

**Palabras Claves:** Aniridia, WAGR, FISH, PAX6.

**Objective:** to determine the ocular and systemic features of a family with aniridia served at the ophthalmology department of Civil Hospital of Culiacán. **Material and Methods:** report of 6 cases with aniridia (WAGR) of 6,500 patients served at the first time consultation in 2009 from ophthalmology records, collected and conducted studies were purchased during follow up, along with INP and APEC for study of FISH and PAX6. **Results:** we find 6 patients 3 male (50%) and 3 female (50%) 1 (13%) 10-20 years, 3 (50%) 21-39 years and 2 (33%) 40-59 years; Visual acuity (VA) 3 PMM (50%), 1 (16%) 20/400 and 2 (33%) 20/200, 1 (16%) with sporadic aniridia (AN2) "WAGR" de novo mutation and 5 (83%) familial aniridia (AN1). Only 1 patient (16%) had Wilms' tumor, 1 (16%) renal parenchymal damage type I and 1 (16%) right renal cyst, nystagmus 6 (100%), total aniridia 4 (66%), subtotal 2 (33%), corneal opacity 3 (50%), gonioscopy 3 (50%), IOP 1 (16%) of 10-21mmHg, 5 (83%) of 22-39 mmHg, cataract 3 (50%), lens subluxation 5 (83.33%), 1 (16%) papillary excavation 30-50%, 3 (50%) 60-90% and 2 (33%) could not be seen, foveal hypoplasia 3 (50%) and FISH/PAX6 3 (50%). **Conclusions:** Aniridia presents treatment options depending on the level of involvement, in a multidisciplinary approach for an appropriate diagnosis and treatment to improved ocular and systemic expectations, until we count with safe and appropriate genetic therapies; currently the latest ophthalmic management options can improve some cases with success.

**Keywords:** Aniridia, WAGR, FISH, PAX6.

### 1. Introducción

La Aniridia es un desorden panocular hereditario bilateral raro, asociado con glaucoma y el gen PAX 6, de herencia AD con penetrancia casi completa y expresividad variable hasta en 2/3 partes de los casos. Este es responsable del desarrollo del ojo, cerebro y tejido nasal, así como del síndrome de Peters, Gillispie y WARG. Se caracteriza por deficiencia congénita aparente del tejido del iris, que también puede afectar otras estructuras oculares, no es

una enfermedad estática, algunos se desarrollan en edad adulta, además suele asociarse con alteraciones sistémicas. El síndrome de WARG se debe a una mutación del cromosoma 11p, que afecta al gen PAX 6 y al gen WT.<sup>1</sup>

Fue descrita en 1818 por Barrata, con incidencia entre 1:64.000 a 1:96.000, afecta por igual a hombres y mujeres y no prevalece en ninguna raza,<sup>2</sup> mientras que el Síndrome de WARG se describió por Muller en 1964, aunque la asociación aniridia tumor de Wilms data desde hace 50 años por Brusa y Torricelli en 19532.

Finalmente en 1978 Riccardi *et al.* lo llaman "síndrome de micro-delección cromosómica", posteriormente se encontró falla renal como característica del síndrome, que se

**Dr. Rafael Ortiz Zavala.** Eustaquio Buelna No. 91 Col. Gabriel Leyva, C.P. 800030, Culiacán Sinaloa. Tel.: (667) 713-2606 y 713-7978 **Correo electrónico:** raortzav@hotmail.com

considera suficientemente raro ya que solo se han reportado 100 casos.<sup>3,10</sup>

En la actualidad en países como España hay 400 afectados censados por la Asociación Española de Aniridia. En nuestro país no existen en el momento actual estudios de incidencia de esta rara enfermedad, solo reportándose en la literatura 2 artículos en el rubro de Genética sobre intra-delecciones del gen PAX 6 y el estudio molecular del gen PAX 6 en Aniridia.

El diagnóstico es clínico, 80% son aislados sin afección sistémica, en el resto se acompaña de tumor de Wilms, afección Genitourinaria y Retraso mental, siendo obligado el cariotipo con FISH del cromosoma 11 y 2, que de ser negativo se debe realizar estudio del gen PAX 6 y Fosfatasa ácida, lo que confirma el tipo de Aniridia que presentan los pacientes, pero debido a que no existe una prueba genética completamente fiable, es importante monitorizar a los pacientes en busca de tumor de Wilms.<sup>3,5</sup>

## 2. Material y métodos

Se realizó un reporte de 6 casos con aniridia a partir de las historias oftalmológicas elaboradas, estudios recabados y realizados durante sus consultas al servicio de oftalmología del CIDOCS, en conjunto con el INP y APEC.

Las variables que se estudiaron fueron edad, sexo, agudeza visual, presión intraocular, amplitud de cámara anterior (método de Van Herick y gonioscopia), nistagmus, leucoma, tipo de aniridia, amplitud de la excavación papilar e hipoplasia foveal.

La información se recolectó en el formato para cédula de recolección de datos a partir de las historias oftalmológicas de cada paciente de la familia con Aniridia y en el caso de Síndrome de WAGR junto a los estudios previos que fueron recabados, así como por los estudios realizados de BH, QS, EGO y ultrasonido Renal en los 6 casos estudiados durante su seguimiento en el Servicio de Oftalmología del CIDOCS, en conjunto con el servicio de Genética del Hospital Civil de Culiacán Sinaloa, para realizar el árbol genealógico, cariotipo y junto con el INP y el Hospital Luis Sánchez Bulnes (A.P.E.C), para realizar el estudio de PAX6 y FISH en 3 de los pacientes de esta familia (abuela materna, madre e hijo).

## 3. Resultados

De 6,500 pacientes atendidos en 2009, se recabaron 6

casos de una familia cuyo rasgo común fue la Aniridia Bilateral,<sup>1</sup> de los cuales se estudió con diagnóstico de síndrome de WAGR por presentar antecedente de Tumor de Wilms en su infancia, a todos se les realizó consultas de seguimiento entre el periodo comprendido del 2009 al 2011, presentando a su vez glaucoma como otro hallazgo común en todos los casos, brindándoles manejo con Timolol, Dorzolamida y Brimonidina (Krytanek Ofteno) gotas 1 gota cada/12 hrs en ambos ojos, ó Timolol, Dorzolamida (Anhigot) gotas 1 gota c/12 hrs y realizándoles fotografías del segmento anterior y posterior cuando no existía opacidad de medios que lo impidiera, estudios de UBM para documentar y precisar más datos del segmento anterior, US Renal para monitoreo de alguna alteración funcional o estructural que estuvieran presentando actualmente y exámenes de Biometría Hemática (BH), Química Sanguínea (QS), y Examen General de Orina (EGO) indagando las condiciones renales de forma general y las cifras de glicemia en cada paciente, así como la toma de muestra para análisis molecular del gen PAX6 y detección de la delección del cromosoma 11p13 mediante estudio de Hibridación In Situ Fluorescente (FISH), en conjunto con el Instituto Nacional de Pediatría (INP) y la Asociación para Evitar la Ceguera en México (APEC), previa firma del Consentimiento Informado Pertinente; se realizó el árbol genealógico determinando la procedencia de la Aniridia por rama materna en esta familia por el Servicio de Genética y el 1er examen de cariotipo el cual resultado negativo.

Todos los pacientes presentaron retraso intelectual y del aprendizaje.

Se encontró 1 miembro descendiente del caso 4 que falleció por tumor de Wilms alrededor de los 5 años de edad, y se presentó durante el periodo de estudio embarazo en el caso 2, cuyo producto se perdió alrededor de los 4 a 5 meses de gestación, y 2 pacientes casos 3 y 4 DM2 diagnosticadas y tratadas de forma ambulatoria, sin evidenciar retinopatía debido a las alteraciones en córnea y cristalino.

### CASO 1 "SX. WAGR":

Masculino de 12 años, sé presento a consulta de oftalmología en el 2009 junto a sus familiares para revisión por dolor ocular, encontrando facies llamativas, fotofobia, nistagmus horizontal con los siguientes hallazgos AV inicial de CD a 40 cms aproximadamente en OD y de PMM en OI, con PIO inicial de 38 mmHg en OD y de 40mmHg

en OI, así como presencia de aniridia, amplitud de la CA por VH 0 en AO, subluxación de cristalino, coloboma de cristalino, palidez de papila y excavación de 95% en OD y leucoma adherente, subluxación de cristalino, estafiloma en OI, encontrando a la gonioscopía aniridia parcial desde MXII a MIII con procesos iridianos altos a este nivel y en MXII se aprecia la línea de Schwalbe y malla trabecular, en el resto de los meridianos se corrobora ausencia de esbozos del iris con escala de Shaffer 0 en OD y no fue posible en OI por leucoma adherente, estableciéndose diagnóstico de Aniridia (Síndrome de WAGR), Glaucoma, e iniciando manejo médico oftalmológico como se describió, y realizándole seguimiento en consulta externa oftalmológica de manera irregular mediante AV (con AV final OD PMM y OI PMM), BMC y tonometría de aplanación (con PIO final de OD 32mmHg y OI 28 mmHg), ya que el paciente es de bajos recursos y le fue difícil acudir a las citas de control, durante las cuales se recabaron estudios de su infancia de los años 2001 y 2002 cuando fue estudiado por tumoración abdominal diagnosticada en Mayo del 2001 como Tumor de Wilms del Riñón Derecho cuyo tratamiento se realizó con ciclos de Qt. esquemas VAC (Vincristina, Adriamicina y Actinomicina) y COV (Vincristina, Carboplatino y Etoposido) y finalmente por cirugía (nefrectomía del Riñón Derecho), período del cual se recabaron estudios y/o reportes de Ultrasonidos Abdominales, Torácicos, Tomografías de Tórax y Abdomen, Venocavografías c/Urografía Excretora, Ecocardiogramas, Placas de Tórax que describen la severidad del cuadro clínico que el paciente presentó en esa etapa y Reporte Histopatológico que confirmó la presencia de Tumor de Wilms de Riñón Derecho.

Así de acuerdo a los estudios recabados y recientes, se confirmó Tumor de Wilms, Aniridia y Retraso Mental (WAR), sin alteraciones a nivel de genitales, ya dentro de las revisiones se confirmó la presencia de ambos testículos en la bolsa escrotal, estableciendo el diagnóstico clínico solo con 2 de las características primordiales presentes que son aniridia y tumor de Wilms, de acuerdo con la Asociación Internacional para el estudio del síndrome de WAGR, las cuales se confirman en los estudios de imagen, histopatología recabados y las fotos que documentan la aniridia y otros hallazgos como catarata, subluxación de cristalino, leucoma, pannus, hipoplasia del nervio óptico y/o hipoplasia fóveal, que se asocian a este síndrome. Con lo anterior encontramos de los estudios recabados en el 2001 Ultrasonidos abdominales que revelaron Tu-

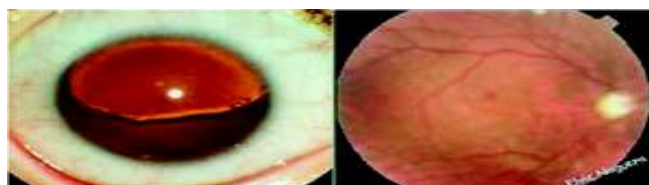
moración retroperitoneal sólida, dependiente del parenquima renal que rebasaba ligeramente línea media abdominal de 15.8 x 13.0 cm con centro hemorrágico, necrosis y calcificaciones distróficas a considerar Nefroblastoma de Wilms derecho, venocavografía con urograma excretor que reveló compresión extrínseca de la vena cava con obliteración de su luz en más del 50%, sin función urográfica del riñón derecho, y una TAC de Abdomen que mostro una Gran Masa Renal Derecha que deformaba el abdomen con infiltración de grasa peri-renal a considerar Tumor de Wilms, sin descartar infiltración a lóbulo hepático derecho y TAC de Tórax que mostró signos de enfermedad metastásica pulmonar bilateral sin adenomegalia mediastinal, ni derrame pleural.

Posteriormente otro estudio de Ultrasonografía Abdominal reporto tumoración sólida retroperitoneal dependiente de riñón derecho de 11.7 x 9.9 x 8.4 cms con capsula medianamente definida, región central de baja ecogenicidad con ecos amplios finos y pequeños septos sugestivos de necrosis central y compresión de la VCI, sin rebasar la línea media abdominal y finalmente el último ultrasonido abdominal mostro un proceso ocupativo infiltrativo renal derecho (Tumor de Wilms) de 12.4 x 8.5 cms de contorno lobular y centro necrótico disperso y escaso, tiempo durante el cual recibió Qt. y seguimiento (con ecocardiogramas en búsqueda de toxicidad miocárdica secundaria a la Qt.) hasta el momento de la resección tumoral (nefrectomía derecha mediante hernioplastia inguinal bilateral) considerando la reducción del tumor, para continuar con Qt. y vigilancia mediante Ultrasonido de Tórax (que mostraba una lesión ocupativa amplia con probable necrosis central en el lóbulo medio basal izquierdo, sin líquido interpleural), y posteriormente por Ultrasonido Abdominal (se evidenció un pequeño derrame pleural basal izquierdo, probablemente secundario a pleuritis por QT, que se resolvió sin eventualidades al terminar la quimioterapia), y confirmando por estudio histopatológico del tumor resecado, un espécimen de Tumor de Wilms de Riñón derecho, ganglio mesentérico y ganglio para-aórtico, en un Riñón Derecho de 515 g con Tumor de Wilms de predominio mesenquimal, 2 ganglios linfáticos y reacción retículo hiperplásica.

Por último el reporte del US ocular Modo B en ambos ojos reveló aumento del diámetro AP, ser fáquico con sub-luxación de cristalino, desprendimiento del vítreo posterior (DVP) y Retina Aplicada de AO, documentando mediante fotografías la presencia de aniridia bilateral,

subluxación de cristalino en ojo derecho y excavación papilar amplia de aproximadamente 95% con vasos nasalizados y brillo fóveal presente en OD, así como presencia de leucoma corneal adherente en OI por lo que no se logro valorar fondo de ojo en OI, corroborando por estudio de UBM aniridia bilateral total evidenciando escasos remanentes del iris, presencia de subluxación de cristalino en ambos ojos, cámara anterior estrecha y alteración del ángulo esclero corneal. Por último se obtuvieron queratometrías del OD que fueron K1 de 38.50 y K2 de 42.00 utilizando ambas para el cálculo de LIO obteniendo: OD (118.4=+14.50 118.7=+14.50 y 118.8=+15.00) y OI (118.4=+13.00, 118.7=+13.50 y 118.8=+13.50).

El reporte actual del Ultrasonido Renal corroboró nefrectomía derecha, y el resto del estudio fue de características normales igual que sus exámenes generales de BH, QS, EGO. (Fotos Caso 1).

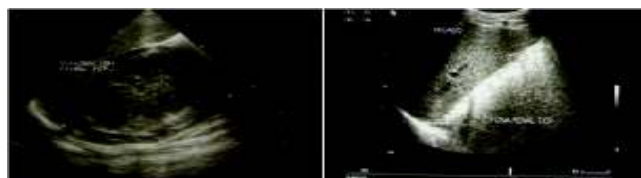


Ojo derecho



Ambos ojos

Riñón derecho



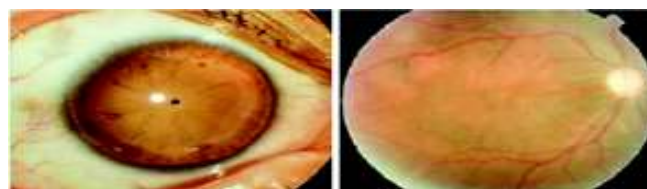
Tumor renal derecho

Fosa renal derecha

**CASO 2 “ANIRIDIA”:**

Femenina de 32 años, presenta una AV inicial de 20/200 en OD (.) 20/160 y de 20/200 (.) 20/160 en OI, con PIO inicial en OD de 26 mm/Hg y de 20mmHg en OI. A la inspección presenta facies llamativas, nistagmus horizontal, fotofobia y a la biomicroscopia OD cornea trans-

parente, amplitud de la cámara anterior en ambos ojos por VH de II-III, aniridia total, cristalino transparente y excavación de 0.3 así como en OI, con gonioscopia en AO con escala de Shaffer 2, estableciendo diagnóstico de Aniridia, Glaucoma, e iniciándole tratamiento médico oftalmológico como se describió anteriormente, llevando seguimiento durante las consultas de AV (c/AV final de OD 20/400 (.) 20/200 y OI 20/400 (.) N/M, debido a la opacidad corneal progresiva que la paciente fue presentando), BMC y tonometría de aplanación (PIO final en OD 20 mm/Hg y 18 mmHg en OI) y con las siguientes queratometrías OD K1=41.75 K2=43.75 y OI K1=43.50 y K2=44.75, en esta paciente no fue viable estudiar su 2da gesta debido a pérdida del producto, las evaluaciones oftalmológicas y los estudios recientes de fotografías oftalmológicas en ambos ojos muestran aniridia total, cristalino transparente, hipoplasia foveal y excavación de 0.3, el UBM mostró aniridia total en OD, cierre angular y cristalino de 3.32 mm de longitud AP y una cámara anterior de 1.91 mm y en OI aniridia subtotal, con cierre angular y leve opacidad del cristalino, con US Renal y exámenes generales de BH, QS y EGO resultaron dentro de parámetros normales, no se realizo Ultrasonido Ocular Modo B, ya que se logró observar las estructuras mediante biomicroscopia y las fotografías realizadas. (Caso 2).



Ojo derecho



Ojo izquierdo

**CASO 3 “ANIRIDIA”:**

Femenina de 48 años, con DM2 tratada con normo-glucemiantes orales, la cual presento a la revisión inicial AV en OD PMM y en OI CD 3mts, con PIO de 20mmHg en OD y de 22mmHg en OI, encontrando al igual que en

los otros casos facies características, nistagmus horizontal leve y a la BMC en OD leucoma corneal adherente con edema y pannus, aniridia, con amplitud de cámara anterior por VH de I-0, subluxación de cristalino con catarata total y en OI leucoma corneal adherente, edema corneal con pannus, aniridia, amplitud de la cámara anterior VH I-0, subluxación de cristalino y catarata total, corroborando a la gonioscopía aniridia total con escala de Shaffer 0, aunque con dificultad por leucoma corneal adherente, estableciéndose diagnóstico de Aniridia, Glaucoma, y fue tratada con esquema triple al igual que los anteriores con periodos de uso de Pilocarpina 4% 1 gota c/8 hrs en AO, con seguimiento en consultas subsecuentes de AV (con AV final de PMM en OD y de PMM en OI), BMC y tonometría de aplanación (PIO final OD de 24 mmHg y de OI de 26 mmHg) y obteniéndose por último las queratometrías (OD con K1=41.00 y K2=43.00 y OI con K1=41.00 y K2=52.75). Se le realizó UBM la cual muestra aniridia subtotal en OD, c/esferofaquia y subluxación del cristalino, con cristalino de 4.53 mm de longitud AP y una cámara anterior de 1.74 mm, así como cierre angular y en OI aniridia prácticamente total, con esferofaquia y subluxación del cristalino, con cristalino de 4.82 mm de longitud AP, cámara anterior de 1.01 mm y cierre angular, en las fotografías del segmento anterior se observa aniridia con leucoma corneal adherente, pannus, catarata y subluxación de cristalino en AO, y por Ultrasonido Renal se documentó daño renal parenquimatoso tipo 1. Por último dentro de sus estudios generales únicamente se encontró glicemia en ayunas de 192 mg/dl, el resto resultaron dentro de parámetros normales. (Caso 3).



Ojo derecho

Ojo izquierdo

#### CASO 4 "ANIRIDIA":

Femenina de 47 años, con diagnóstico y tratamiento previo de DM2 tratada con normo-glucemiantes orales, presento AV inicial de OD de CD a 30 cms aproximadamente y de OI de PMM con PIO inicial en OD de 28

mmHg y en OI de 28 mmHg, y nistagmus horizontal, a la biomicroscopía se encontró en OD dermatochalasis, cornea transparente edematosa, aniridia total c/amplitud de cámara anterior por VH I-0 y catarata, y en OI dermatochalasis, cornea edematosa c/leucoma adherente, pannus periférico, aniridia total c/amplitud de cámara anterior por VH de 0 y catarata total con subluxación de cristalino, no se logro obtener datos a la gonioscopía por el nistagmus como por él leucoma y se estableció diagnóstico de Aniridia, Glaucoma, tratada con esquema doble a base de Timolol, Dorzolamida, 1 gota c/12 hrs en AO, con evaluaciones subsecuentes de AV (con AV final de OD CD 3 mts aproximadamente y de OI de 20/400 difícil), biomicroscopía y tonometría de aplanación (con PIO final de AO de 20 mmHg), la paciente presento glicemia en ayunas de 85mg/dl, y datos de IVU en el EGO, además refería disuria ocasional y estar en tratamiento con antibiótico oral; ya en el US Renal se reportó riñón derecho de 9.4 x 4.3 cm y riñón Izquierdo de 11.6 x 5.5 cm y una masa Tumoral Quística de 13.6 x 10.5 x 7.8 cm cercana al riñón derecho (Quiste Renal ???) sugiriéndole una tomografía Helicoidal Abdomino-Pélvica simple y contrastada (oral e IV) para precisar tipo de tumoración, diagnóstico y tratamiento, lesión referida como indolora y que apareció posterior al parto de su última gesta hace aprox. 24 años. En esta paciente no se logro obtener datos del segmento posterior mediante fotografías oftalmológicas realizadas, las cuales documentan aniridia con cornea transparente y catarata en OD y aniridia, leucoma corneal, con catarata y subluxación de cristalino en OI aunque se realizó Ultrasonido Ocular Modo B sin encontrar alteraciones y por último la UBM mostró aniridia subtotal con esferofaquia, con cámara anterior de 1.99 mm en OD y cierre angular y en OI aniridia total, esferofaquia, subluxación de cristalino, cierre angular y cámara anterior de 1.44 mm. (Caso 4).



Ojo derecho

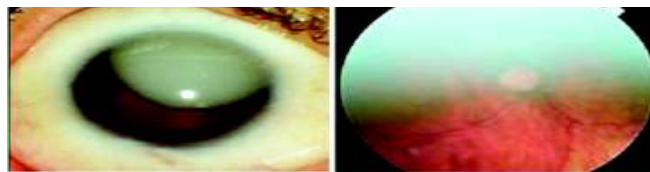
Ojo izquierdo

#### CASO 5 "ANIRIDIA":

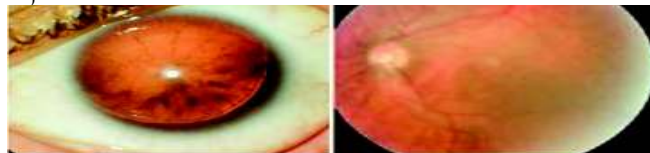
Masculino de 33 años, presenta facies características,



fotofobia, nistagmus horizontal y AV inicial de OD de 20/200 (.) 20/120 y de OI de 20/200 (.) 20/120 con PIO inicial del OD de 18 mmHg y del OI de 23 mmHg, a la biomicroscopia OD cornea transparente, aniridia con amplitud de la cámara anterior por VH de I-II y subluxación de cristalino con catarata total y excavación papilar de 0.3 bordes nítidos vasos centrales y brillo foveal disminuido, en OI cornea transparente, aniridia con amplitud de la cámara anterior por VH de II y catarata con excavación papilar de 0.5 bordes nítidos, vasos ligeramente nasalizados e hipoplasia foveal, no se realizó gonioscopia por poca cooperación, encontrando en Ultrasonido Ocular modo B subluxación de cristalino en OD, con vítreo anecoico y retina aplicada en AO y fue posible explorar el fondo de ojo a la BMC con el uso de la lupa de 90D, estableciendo diagnóstico de Aniridia bilateral, Glaucoma, Catarata de AO, luxación de cristalino de OD e hipoplasia foveal en ambos ojos empleando el mismo tratamiento que el caso anterior y con seguimiento subsecuente mediante AV (con AV final de OD CD 5 mts (.) 20/200 y OI c/20/400 (.) 20/200), biomicroscopia y tonometría de aplanación (PIO final OD 24 mmHg y OI de 17 mmHg), también se le realizó estudios de BH, QS, EGO y US Renal los cuales se encontraron normales. A su vez se le realizó fotografías oftalmológicas donde se muestra aniridia bilateral, catarata y luxación de cristalino en OD, con excavación papilar de aproximadamente 0.3 e hipoplasia foveal y en OI aniridia, catarata e hipoplasia foveal, con excavación papilar aproximadamente de 0.5 y finalmente la UBM encontró en OD aniridia total, esferoftalmia con cristalino de 5.25 mm de longitud AP y cámara anterior de 0.74 mm con cierre angular evidente y en OI aniridia total con opacidad del cristalino y cámara anterior de 2.49 mm. (Caso 5).



Ojo derecho

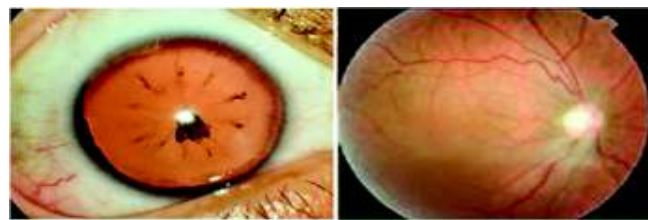


Ojo izquierdo

### CASO 6 "ANIRIDIA":

Masculino de 28 años, presenta a la inspección facies características, fotofobia y nistagmus horizontal, y presento mayor déficit mental en relación al resto de los pacientes estudiados y se encontró a la revisión AV inicial de OD de 20/200 (.) 20/120 difícil y de OI de 20/200, con PIO inicial en OD de 16 mmHg y de OI 18 mmHg, a la biomicroscopia en OD cornea transparente, aniridia con amplitud de cámara anterior por VH II, subluxación de cristalino y catarata, con excavaciones de 0.7 bordes nítidos, vasos nasalizados e hipoplasia foveal y en OI de cornea transparente, aniridia, con amplitud de cámara anterior por VH II, catarata, con excavación papilar de 0.8, bordes nítidos, vasos nasalizados y BF reducido, no se realizó gonioscopia por poca cooperación, estableciéndose diagnósticos de Aniridia bilateral, catarata congénita y glaucoma en ambos ojos, e hipoplasia foveal de OD y en las fotos oftalmológicas se encontró excavaciones de 0.7 en OD y de 0.8 en OI, evidenciando cicatrices en OI de toxoplasmosis no activas, además refería zoonosis positiva a gatos; se estableció el mismo tratamiento que en los casos anteriores, además de realizarle en consultas subsecuentes valoración de AV (AV final de OD 20/200 (.) N/M y en OI de 20/400 (.) N/M, BMC y tonometría de aplanación (PIO final en AO de 24 mmHg) por último los estudios generales actuales de BH, QS, EGO y el Ultrasonido Renal fueron normales. Por último el reporte del UBM evidenció en OD aniridia total, leve opacidad de cristalino c/subluxación, longitud de la cámara anterior de 2.46 mm y en OI la presencia de aniridia total, opacidad del cristalino y cámara anterior de 2.07 mm.

De esta forma vemos que el tipo de herencia en toda la familia es AD, siendo la aniridia del tipo familiar, y en el caso 1 (con diagnóstico clínico de Sx. WAGR) la herencia es del tipo AD, siendo la aniridia del tipo esporádica muy probablemente con delección del 11p13 por mutación de novo, de acuerdo con las formas de la enfermedad descritas anteriormente. (Fotos Caso 6).



Ojo derecho



Ojo izquierdo

#### 4. Discusión

De acuerdo con los hallazgos en los 6 pacientes con Aniridia acorde con la Asociación Española para el estudio de la Aniridia y la Asociación Internacional del Síndrome de WAGR se constató los hallazgos principales descritos por estas entidades en nuestros pacientes demostrando así el espectro de la enfermedad a distintos niveles, pero apareciendo en todos los casos con diferentes grados de severidad, reiterando la importancia del enfoque integral y del manejo oftalmológico multidisciplinario acorde con las posibilidades de cada caso para ofrecerles el mejor tratamiento de manera individual.

Así, aún cuando se reviso las distintas gamas de tratamientos médicos y quirúrgicos, y aunque escapa de los objetivos de este trabajo el describir el mejor tratamiento en cada caso, podemos seleccionar los distintos tratamientos médicos y quirúrgicos de acuerdo con cada nivel de afección de cada paciente, sin embargo hasta hoy el pronóstico en los pacientes con aniridia resulta poco favorable a largo plazo aún cuando se tenga éxito de acuerdo con cada abordaje quirúrgico, y debido a que nuestros pacientes son de escasos recursos su manejo resulta muy limitado por lo que únicamente se les proporcionó tratamiento médico tópico anti-glaucomatoso además de lágrimas artificiales, se planteó la posibilidad de LC cosmético o cirugía de catarata en algunos de nuestros casos, sin embargo en nuestro grupo de estudio algunos de ellos tienen bajas expectativas sobre todo por ambliopía e hipoplasia foveal, por lo que su tratamiento se vería enfocado solo a mejoría estética y sintomática pero con muy baja expectativa visual, requiriendo apoyo de ayudas de visión baja y tomando en cuenta la relación costo-riesgo-beneficio no parece ser una alternativa por el bajo porcentaje de éxito a largo plazo (de acuerdo con los estudios sobre tratamiento de la superficie corneal de Tiller y Fideliz de la Paz del centro oftalmológico de Barraquer

en Barcelona España), tomando en cuenta también que la literatura no reporta estudios en los que se haya realizado en estos casos, tratamientos quirúrgicos oftalmológicos combinados (cirugías dobles o triples).

Aún así destacamos que aunque metodológicamente no es un estudio de gran significancia como lo es un ensayo clínico controlado, este tiene su importancia como estudio descriptivo ya que plantea la posibilidad de abrir puertas para realizar protocolos de manejo en estos casos poco comunes ó similares (aniridia traumática), además probablemente es el 1er estudio en México en el que se reporta un número importante de casos con aniridia en una sola familia, esto en base al estudio de (Tiller et al) donde se reporta una familia holandesa probablemente la de mayor número de casos reportados con 32 miembros de una familia en 4 generaciones, además presentamos un caso con diagnóstico clínico de síndrome de WAGR muy probablemente debido a una mutación de novo, destacamos el monitoreo sistémico por edades, e involucró del departamento de genética para confirmación del diagnóstico genético, siendo así el 1er estudio del CIDOCS que presenta confirmación de la alteración genética de la patología estudiada y el 1er estudio en conjunto con otras instituciones de salud (INP y APEC), con apego a los lineamientos actuales de acuerdo a las asociaciones que han estudiado y reportado más información acerca de la aniridia y síndrome de WAGR alrededor del mundo, y por último ser el 1er estudio en pacientes con aniridia que detalla los hallazgos encontrados mediante el empleo de UBM en nuestro país.

Así queda claro que las mejores opciones tratamiento son suero autólogo alteraciones de la película lagrimal con ó sin la asociación de lágrimas artificiales preferentemente sin conservador, el trasplante de células liméricas + trasplante de membrana amniótica en el caso de la queratopatía aniridica, la facoemulsificación precavida + colocación de LIO con anillo de tensión capsular, Morcher ó prótesis de iris cuando existe catarata con o sin luxación o subluxación de cristalino y el empleo de goniotomía o trabeculotomía en los niños que cursan con glaucoma congénito o secundario ó bien la trabeculectomía + Mitomicina C ó 5 FU en adultos así como dispositivos de drenaje valvular en el caso de PIO incontrolables, dejando la ciclo-crioterapia para cierre angular o falla previa con otros tratamientos y ojos con el peor pronóstico visual (ceguera, hipoplasia del nervio óptico ó foveal).

## Referencias

- 1.- Aniridia a general review of the literature. Pub Med ID. Pages 1-19.
- 2.- Aniridia Congénita. Gonzalo Carracedo, Jesus Píntor. Revista española Gaceta óptica. Vol. 10, Ene-Feb Año 10, México 2008. Páginas: 38 a 43.
- 3.- Exposición de Aniridia de la Asociación Española de Aniridia. Dr. Jaime Sánchez del Pozo. Madrid España. www.aniridia.com. Páginas 1-5.
- 4.- Aniridia. Daljit Singh, Arun Verma. Guru Nanak Dev university, India. Update Jan 17, 2008. Páginas 1-17.
- 5.- IWSA. The Genetics of Aniridia. Kelly Trout. International WAGR Syndrome Association. www.wagr.org- Páginas 1-3.
- 6.- Aniridia. Stacey C. Brauner, David S. Walton, Teresa C. Chen. International Ophthalmology Clinics. Volume 48, Number 2, Pages 79-85 2008, Lippincott Williams & Wilkins.
- 7.- Aniridia and WAGR Syndrome. A guide for Patients and Families. Edited by Jill Ann Nerby and Jessica J Otis. Oxford. "Aniridia, WAGR Syndrome, and Associated Conditions". Lama A Aswad, Lookjan Riansuwan, and Jessica J. Otis. Chapter 1 Pages 3-12.
- 8.- Aniridia and WAGR Syndrome. A guide for Patients and Families. Edited by Jill Ann Nerby and Jessica J Otis. Oxford. "Aniridia Epidemiology and Genetics Anil K Mandal and Harsha B. Rao. Chapter 3 Pages 22-31.
- 9.- Aniridia. Isolated Aniridia, Wilms Tumor-Aniridia-Genital Anomalies Retardation (WAGR) Syndrome. Melanie Hingorani, Anthony Moore. Initial Posting May 20 2003; Last Update; August 12, 2008. Pages 1-17.
- 10.- WAGR Syndrome. A guide for Physicians 2007. International WAGR Syndrome Association. www.wagr.org
- 11.- PAX6 gene intragenic deletions in Mexican patients with Congenital Aniridia. Ramírez Miranda A, Zenteno JC, Department of Genetics, Institute of Ophthalmology Conde De Valenciana, México City.
- 12.- Molecular Analysis of the PAX6 gene in Mexican patients with congenital aniridia: Report of four novel mutations. Camilo E Villarreal, Cristina Villanueva Mendoza y Ariadna González del Angel. August 28, 2008. Pages: 1-12.
- 13.- Management of Genetics Syndromes, Second Edition, Edited by Suzanne B. Cassidy and Judith E Allanson 2005. WAGR Syndrome Chapter 53. Carol L. Clericuzio. University of New México School of Medicine. Albuquerque. Pages: 645-653.
- 14.- Aniridia and WAGR Syndrome. A guide for Patients and Families. Edited by Jill Ann Nerby and Jessica J Otis. Oxford. "Glaucoma Problems Associated with Aniridia" Peter A. Netland. Chapter 5 Pages 69-81.
- 15.- Central Corneal Thickness in Patients With Congenital Aniridia. Jeess T. Whitson, Chanping Liang, David G. Godfrey. Eye and Contact Lenses Vol 31 (5) 2005. Pages: 221-224.
- 16.- Manejo Terapéutico de la Queratopatía asociada a Aniridia Congénita. López-García, García Lozano, Rivas L. Hospital Central de Cruz Roja Madrid España. Archivos de la Sociedad Española 2006 Vol. 81, Pages: 435-444.
- 17.- Corneal Involvement in Congenital Aniridia. Ulla eden, Ruth Riise, Kristina Tornqvist. Cornea. Volumen 29, Número 10, Octubre 2010. Pages: 1096-1102.
- 18.- Characteristics and Outcomes of Children with the Wilms Tumor-Aniridia Syndrome: A Report From the national Wilms Tumor Study Group. Breslow, Norris, Norkool. Journal of Clinical Oncology, Vol. 21, No. 24 December 2003. Pages. 4579-4585.
- 19.- Epidemiology of Aniridia in Sweden and Norway. Ulla Ede'n, David Iggman, Ruth Riise and Kristina Tornqvist. Acta Ophthalmologica, 2008, 86. Páginas: 727-729.
- 20.- Casos Clínicos Aniridia Congénita. D. Asensio, H. Bobillo, P.M. de la Serna M. Manzano, J.V. Martínez y R. Palencia. Boletín Pediátrico Hospital Universitario de Valladolid 1993. Vol. 34. Pages: 59-65.



- 21.- PAX6 Mutation as a Genetic Factor Common to Aniridia and Glucose Intolerance. Yasuda, Kajimoto, Fujitani. *Diabetes* Vol. 51, January 2002. Pages: 224-230.
- 22.- Cases in Controversy Aniridia. Peng T. Khaw, PhD. Moorfields Eye Hospital and Institute of Ophthalmology, London, United Kingdom. *Journal of Glaucoma* Vol. 11, 2002, Pages: 164-168.
- 23.- Three Novel PAX6 Mutations in patients with Aniridia. Short Report. W.Zumkeller, U Orth, A Gal. *Journal of Clinical Pathology* Vol. 56, 2003. Pages: 180-183.
- 24.- Recent advances in Wilms tumor genetics. Jeffrey S. Dome and Max J. Coppes. *Current Opinion in Pediatrics* Vol. 14, 2002. Pages: 5-11.
- 25.- Genetic Analysis of Chromosome 11p13 and PAX6 Gene in a Series of 125 Cases Referred With Aniridia. Robinson, Howarth, Williamson. *American Journal of Medical Genetics Part A* 140A, 2008. Pages: 558-569.
- 26.- Transplantation of Amniotic Membrane combined with Limbal Allograft in Patients with Aniridia. S. López García, E. Corredera, Madrid España. Pages 1-5.
- 27.- Aniridia and WAGR Syndrome. A guide for Patients and Families. Edited by Jill Ann Nerby and Jessica J Otis. Oxford. "Cornea and Lens Problems in Aniridia" Edward J. Holland and Myank Gupta. Chapter 6 Pages 82-92.
- 28.- The Influence of Keratoplasty on Visual Prognosis in Aniridia. A historical Review of One Large Family. Anna M. Tiller, Monica T.P. Odenthal, Frank D. Verbraak. *Cornea*. Volumen 22, Número 2, 2003 Pages: 105-110.
- 29.- Long Term Visual Prognosis of Corneal and Ocular Surface Surgery in Patients with Congenital Aniridia. Maria Fideliz del Paz, Juan Álvarez de Toledo, Rafael Ignacio Barraquer y Joaquín Barraquer. *Acta oftalmológica* vol. 86, 2008, Barcelona España Págs: 735-740.
- 30.- Cataract Surgery and Aniridia. Irmingard M. Neuhann and Thomas F. Neuhann. *Current Opinion in Ophthalmology*, 21, Pages: 60-64.
- 31.- WAGR Syndrome: is the 'R' always justified? Cristiano Termine, Gian Parigi, Maura Rossi, Piero Romano and Umberto Balottin. Short Report. *Clinical Dysmorphology* 2007, 16:69-70
- 32.- Bilateral Sporadic Aniridia: Review of Management. Carolina O Adeoti, Adeyinka A Afalabi, Adenike O Adeoye. Case Report. *Clinical Ophthalmology*. 23 September 2010, Pags: 1085-1089.
- 33.-Complications and Visual Prognosis in Children with Aniridia. Helena Lee, Katrina Meyers, Bernardette Lanigan. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus* Vol. 47, Número 4, 2010. Pags: 205-210.