



Memoria de Trabajo Fin de Grado

ANIRIDIA.

PATOLOGÍA GENÉTICA DE LA VISIÓN Y ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO.

Grado en Óptica y Optometría. Universidad de Sevilla.

Curso 2020-2021

Alumno/a:

Rocío Luz Díaz

Tutor académico/ Tutores Académicos:

Departamento

Rocío Ruiz Laza

Bioquímica y Biología Molecular

Sevilla, a 21 de Junio de 2021



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA
TRABAJO FIN DE GRADO
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA
MOLECULAR
“ANIRIDIA, PATOLOGÍA GENÉTICA DE LA VISIÓN Y
ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO”
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA
ALUMNA: ROCÍO LUZ DÍAZ
TUTOR: ROCÍO RUÍZ LAZA



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	5
1.1. Aniridia desde un punto de vista patológico.....	5
1.1. a. Histología ocular general.....	5-6
1.1. b. Anatomía del iris	6-7
1.1. c. El ojo y su asociación a la aniridia.....	7-10
1.1. d. Características de la aniridia.....	10-11
1.1. e. Frecuencia y Diagnóstico.....	12-13
2. OBJETIVOS.....	13
3. GENÉTICA DE LA ANIRIDIA.....	13-14
3.1. Manifestación de la aniridia	15
4. BIOQUÍMICA DE LOS GENES MUTADOS.....	15
4.1 PAX6.....	15
4.2 Características de PAX6.....	16
4.3 Función de PAX6.....	17
4.4 Mutaciones.....	17-18
4.5 Haploinsuficiencia.....	18-19

5. PROBLEMAS ASOCIADOS.....	19
5.1 Síndrome de WAGR.....	19-23
5.2 Tumor de Wilms.....	23-24
6. GEN WT1.....	24-25
6.1 Estructura del gen WT1.....	25-26
6.2 Proceso diagnóstico del Tumor de Wilms.....	26-27
7. OTROS SINDROMES.....	27
7.1 Síndrome de Gillespie.....	27
7.2 Síndrome de Axenfeld-Rieger.....	27-28
7.3 Síndrome de Denys-Drash.....	28
7.4 Síndrome de Frasier.....	28-29
8. TRATAMIENTO ACTUAL	29-33
9. CONCLUSIONES.....	33-34
10.BIBLIOGRAFÍA.....	34-39

INTRODUCCIÓN.

Aniridia desde un punto de vista patológico

La aniridia (del griego, significa “sin” [an-] “iris” [-iridia]) es una anomalía que puede deberse a un trastorno adquirido por un accidente de forma traumática, cirugía... aunque generalmente consiste en una patología genética que afecta a 1 de cada 80.000 nacimientos, puede considerarse “rara” o minoritaria (Limm et al., 2017).

Generalmente el responsable de esta enfermedad es una mutación del gen PAX6 el cuál se encuentra en el brazo corto del cromosoma 11 (11p13) que impide el adecuado desarrollo del globo ocular a lo largo de las primeras semanas de gestación y, que posee alrededor de 144 millones de pares de bases, perjudicando a estructuras oculares como la córnea, iris, cristalino, cuerpo ciliar y todas las capas de la retina (Kasmann-Kellner and Seitz., 2014).

Histología ocular general

El ojo es el órgano que da base al sentido de la vista, el cual está formado de distintas estructuras desde la zona más externa donde incluye pestañas, párpados, la propia musculatura, además de glándulas accesorias y la conjuntiva. En general las estructuras más internas pueden componerse de tres capas (Araujo Nobre Catita., 2012):

- La esclera junto con la córnea, formado así las capas exteriores.

- La úvea, conocida como la capa vascular del ojo situada en el área más medial y que a su vez está dividida por el iris, cuerpo ciliar y coroides, cuyas principales funciones son asegurar la nutrición del globo ocular, acomodación del cristalino, regular el tamaño de la pupila en función de las condiciones de luz y secretar el humor acuoso (Pradeep et al., 2021).
- La retina, la cuál es la capa más interna del ojo y está compuesta principalmente por tejido nervioso.

ANATOMÍA DEL IRIS

El iris es una estructura que, como se ha citado antes, se encuentra dentro de la capa vascular del ojo (siendo la porción más anterior) entre la córnea y el cristalino (Figura 1) que también forma un diafragma contráctil delante del cristalino (Pradeep et al., 2021).

Éste se encuentra inervado por dos músculos que van a actuar en función de la intensidad luminosa (Pradeep et al., 2021):

- El músculo esfínter del iris que disminuye el tamaño pupilar en condiciones fotópicas de luz ocasionando miosis.
- El músculo dilatador del iris en condiciones escotópicas de luz y por tanto la pupila se dilata ocasionando midriasis.

La constricción del iris se va a crear de manera involuntaria y va a estar controlada por el sistema nervioso parasimpático, mientras que la dilatación del iris se controlará también de forma involuntaria por el sistema nervioso simpático (Pradeep et al., 2021).

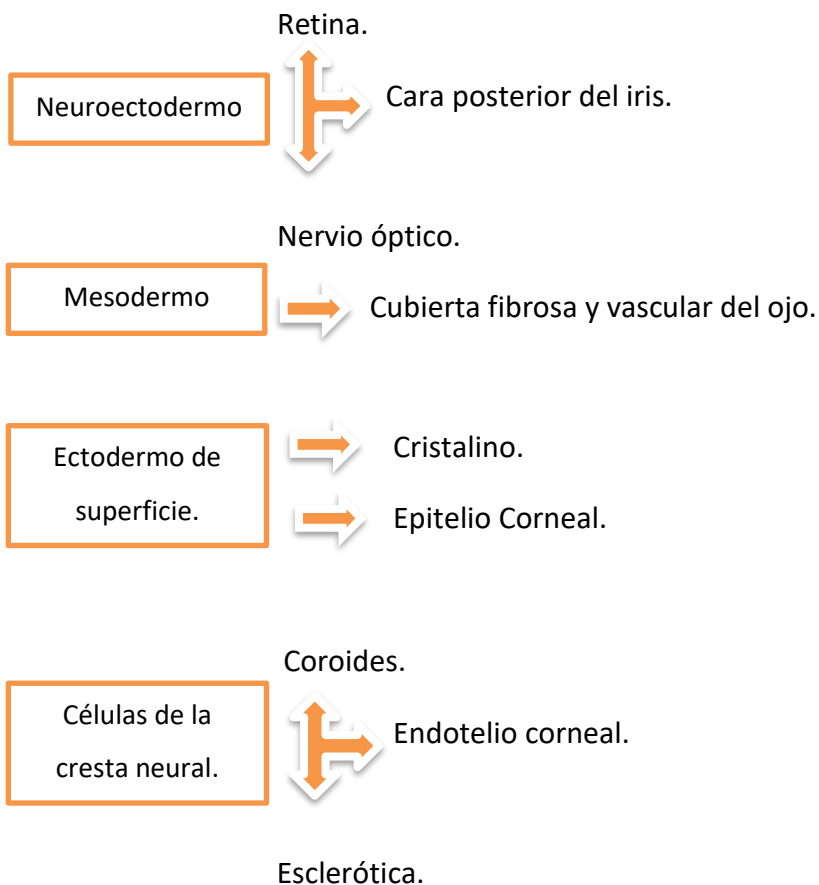
Debido a la posición en la que este se encuentra, se diferencia la cámara anterior de la posterior y, por la pupila es por donde fluye el humor acuoso, además, tiene una función principal que es regular el acceso de luz que llega al ojo con la intención de facilitar el enfoque de los objetos en la retina.



Figura 1. Ilustración de iris "normal" (Morrison., 2010).

El ojo y su asociación a la Aniridia.

El ojo es un órgano complejo cuyo desarrollo en la etapa embrionaria empieza alrededor de los 22 días de gestación a partir de tejido neural del cual tenemos la posibilidad de distinguir 4 estructuras (Figura 2), (Aprendemos medicina., 2016):



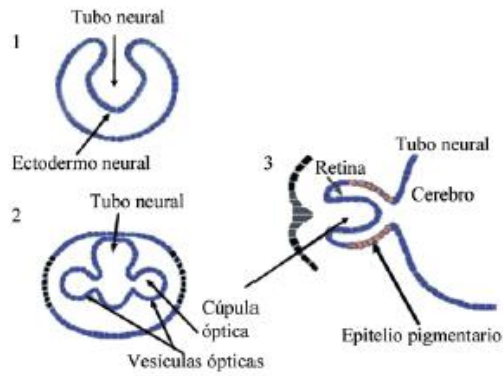


Figura 2. Observación de la diferenciación de las distintas estructuras neurales para dar comienzo al desarrollo del ojo (Optometría pediátrica., 2017).

Por tanto, podemos decir que el ojo se desarrolla a partir del cerebro primitivo y de dentro hacia fuera (Figura 3).

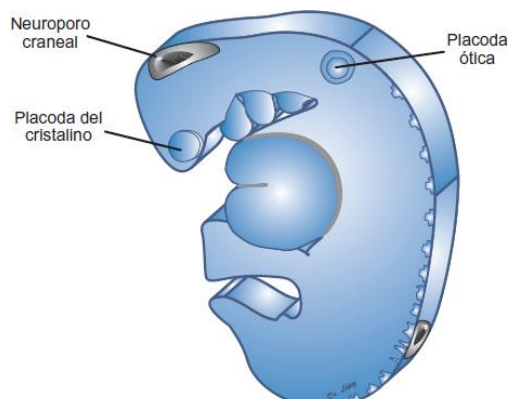


Figura 3. Ilustración del cerebro primitivo donde señala distintas partes de las cuáles se produce la diferenciación y desarrollo del ojo (López Serna., 2012).

En general, el ojo es el encargado de percibir todas las señales luminosas del exterior y por medio de sus fotorreceptores en visión nocturna o diurna y, las diversas capas de la retina son capaces de transformar estas señales luminosas en la información necesaria para procesar las imágenes finales (Araujo Nobre Catita., 2012).

Comenzado desde la zona más externa hasta la más interna encontramos:

->**Epitelio Pigmentario:** Formada por células cúbicas (neuronas) que presentan gránulos de melanina y de ahí su pigmentación.

->**Capa de fotorreceptores:** Vamos a encontrar dos tipos que presentan una estructura definida:

- Segmento externo: agente fotoquímico sensible a la luz.
- Segmento interno.
- Núcleo.
- Cuerpo sináptico.

Conos: Son largos y finos permitiendo la visión en condiciones fotópicas de luz y son los encargados de la visión del color y del detalle, contienen tres tipos de opsinas que responden en función de las diferentes longitudes de onda:

- Conos S: Para longitudes de ondas cortas entre 437-450 nm (Color azul).
- Conos M: Longitudes de ondas medias entre 520-543 nm. (Color verde).
- Conos L: Para longitudes de ondas largas entre 562-583 nm (Color rojo).

Aproximadamente tenemos 6,5 millones de conos.

Bastones: Esta clase de fotorreceptor es el encargado de permitir la visión en condiciones escotópicas de luz gracias a un pigmento denominado rodopsina y teniendo una mayor sensibilidad a las longitudes de ondas de 400-800 nm.

Generalmente presentamos unos 125 millones de bastones.

->**Capa limitante externa:** Está compuesta por la unión intercelular de las fibras de los fotorreceptores y las células de Müller.

->**Capa nuclear o granular externa:** Formada por los cuerpos celulares de los fotorreceptores.

->**Capa plexiforme externa:** se realiza la sinapsis entre las células bipolares y los fotorreceptores, a través de las células horizontales.

->**Capa nuclear o granular interna:** Presenta cuatro tipos de células: bipolares, horizontales, amacrinas y células de Müller.

->**Capa plexiforme interna:** Se produce la conexión sináptica entre las células bipolares, amacrinas y ganglionares

->**Capa de células ganglionares:** Es una capa formada por los núcleos de estas mismas células.

->**Capa de fibras del nervio óptico:** Capa formada por el conjunto de las fibras de las células ganglionares que forman el nervio óptico.

->**Capa limitante interna:** La cual separa la retina del humor vítreo.

Características de la aniridia.

En esta patología tenemos la posibilidad de observar en el recién nacido una falta total o parcial del iris (Figura 4) el cuál hace de regulador de la entrada de luz al ojo y que, por tanto, en su ausencia produce fotofobia y, hace que el niño se encuentre más cómodo en situaciones escotópicas de luz y, presente una agudeza visual deteriorada, generalmente en un 10-20%.

No obstante, hay maneras más leves de aniridia donde hay cambios menos llamativos en la estructura del iris, buena visión y estructura foveal normal. Por otro lado, esta patología muy frecuentemente tiene alteraciones asociadas, en el que podemos diferenciar por partes (Moosajee et al., 2003):

-En el segmento anterior: Principalmente tiene una asociación a cataratas en un 50-80% lo que va a implicar su extracción y no siempre la implantación de una LIO, aunque también puede estar asociado a glaucoma, ojo seco, subluxación del cristalino.

Es muy importante hacer un diagnóstico diferencial con el coloboma de iris debido a que éste es un defecto o malformación del tejido que puede estar producido por diferentes causas ambientales, idiopáticas o congénitas como un cierre incompleto de la fisura embrionaria, (Figura 4 y 5) sin embargo, a diferencia con la aniridia, esta enfermedad no ocasionaría disminución de la agudeza visual y no estaría relacionado con otras alteraciones oculares (Jerez Olviera et al., 2006).



Figura 4,5. Aniridia vs Coloboma. Observación gráfica de ambas patologías, en la primera imagen de la izquierda podemos observar la ausencia casi completa de iris, mientras que en la segunda imagen de la derecha se observa una escotadura dirigida hacia las 6 de un ojo derecho (EncuRed., 2005), (Herren and Mawn., 2020).

-En el segmento posterior: Puede observarse hipoplasia macular y frecuentemente, puede asociarse a ambliopía, estrabismo y nistagmus.

Frecuencia y diagnóstico.

La aniridia tiene una incidencia aproximada de entre 1:50.000 y 1:100.000 nacidos vivos perjudicando tanto a hombres como mujeres y, como es una patología producida principalmente desde el desarrollo del embrión, estando presente al nacer y es por ello, por lo que se diagnosticará por un examen clínico y luego, se confirmará con las pruebas genéticas (Aniridia Europa., 2011).

En la población española, la incidencia descrita a partir del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) es de 0,42 por cada 100.000 habitantes.

Algunas veces no se detecta en un examen pediátrico esta patología al nacer sino en las primeras semanas de vida. No obstante, son bastantes padres los que detectan peculiaridades en el recién nacido como son:

- Movimientos incontrolables de los ojos (nistagmus).
- El bebé llora a la luz del sol o fuentes de luz más intensas.
- Muestra complejidad en la fijación y no sonrío.
- Falta de color de iris o ausencia de este y parece tener ojos negros como la pupila.

Frente a todos estos indicios se debería de realizar un examen oftalmológico donde el médico pueda realizar las pruebas necesarias para confirmar la aniridia y de esta forma, evaluar la gravedad de esta alteración congénita.

- Examen del movimiento/desplazamiento del ojo.
- Examen del segmento anterior de los ojos con una lupa o microscopio.
- Medición de la presión ocular.
- Revisar los errores refractivos y tratamiento de ambliopía incipiente o real.

Este examen se realizará de manera rutinaria cada 6 meses a lo largo de toda la vida del paciente con aniridia, no obstante, tras la valoración oftalmológica se deben de realizar

pruebas genéticas para comprobar qué mutación ha llevado a la aparición de esta patología y a partir de ello, comprobar si hay más alteraciones asociadas a la misma.

Objetivos.

Los objetivos del presente trabajo son:

- En primer lugar, hacer una búsqueda bibliográfica sobre la aniridia.
- En segundo lugar, describir las características clínicas oculares de pacientes con aniridia, así como determinar la frecuencia y tipo de mutación en el gen PAX6, describiendo sus consecuencias.
- En tercer y último lugar, actualizar bibliográficamente los avances y tratamientos para mejorar la calidad de visión en pacientes con esta patología.

Genética de la aniridia.

Tras la ejecución o valoración del oftalmólogo es fundamental conocer el origen genético de esta enfermedad la cual, en la mayoría de los casos, se transmite de manera autosómica dominante (*Aniridia Europa., 2011*).

Es decir, se trata a una alteración como dominante cuando el alelo alterado (dos copias de cada gen) domina sobre el normal y tan sólo basta con una réplica alterada para que se exprese la enfermedad (Figura 6).

Además, al ser autosómico el gen se va a encontrar en uno de los 22 pares de cromosomas no sexuales o autosomas y que puede por consiguiente afectar esta

MANIFESTACIONES

Las manifestaciones asociadas a la aniridia que se han descrito en varones son alteraciones genito-urinarias, cáncer de las gónadas, criptorquidia, etc. Sin embargo, en mujeres suelen encontrarse genitales externos normales, pero podrían desarrollar anomalías uterinas (Lorda-Sanchez et al., 2010).

Además, también puede asociarse a discapacidad intelectual que en dichos casos podría considerarse Síndrome de WAGR (tumor de Wilms, aniridia, retraso mental y alteraciones genito-urinarias) el cuál se genera por la delección contigua del PAX6 y WTF1, también localizado en el cromosoma 11, especialmente en su brazo corto 11p. También pueden existir casos de síndrome de WAGR con un intelecto normal y sin problemas en el comportamiento (Lorda-Sánchez et al., 2010).

Bioquímica de los genes mutados

PAX6.

PAX6 es un gen del desarrollo temprano, el cual se expresa principalmente en el tejido ocular, vesícula óptica en desarrollo y cristalino y, después, controlando la diferenciación de epitelio pigmentario retiniano.

Se conoce que mutaciones en este gen pueden causar patologías que implican el segmento anterior y posterior del ojo; así como en el sistema nervioso central. En humanos las mutaciones de PAX6 se asocian a una gran diversidad de anomalías oculares (Robles López., 2012).

Características

El gen PAX6 se localiza en 11p13 (Figura 7) y forma parte de una familia de genes homeóticos que codifican factores de transcripción relevantes en el desarrollo embrionario temprano. De manera más específica, codifica una proteína de 422 aminoácidos con las siguientes características:

- 2 dominios de unión a ADN altamente conservados.
- Un dominio pareado bipartito (PRD).
- Un homeodominio.
- Un dominio terminal rico en prolina-serina-treonina que funcionan como activadores de la transcripción.

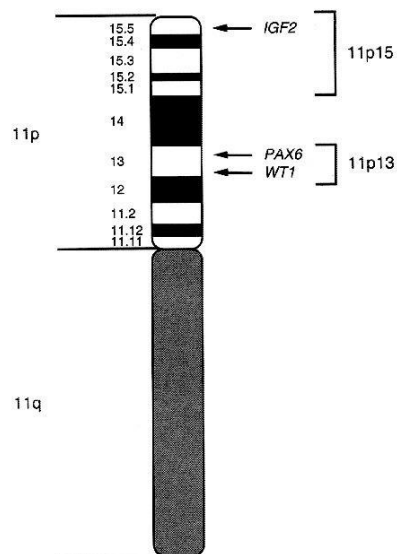


Figura 7. Representación de una de las cromátidas del cromosoma 11 en este caso señalizando las bandas en el brazo corto del mismo y los genes asociados a la aniridia entre otros (Coppes et al., 1994).

FUNCIÓN.

Es un factor transcripcional involucrado en el desarrollo ocular y del sistema nervioso central. Aparentemente, el gen PAX6 también está implicado en un mecanismo de retroalimentación con otros genes para mantener el control del desarrollo ocular además de comenzar la diferenciación del cristalino y la retina (Asadi., 2020).

La regulación de PAX6 controla la identidad y diferenciación de las células del epitelio pigmentado, además, para la adecuada formación del nervio óptico hace falta la cooperación de los genes PAX2 junto con PAX6 (Figura 8) y rara vez, compartir algunas tareas, tales como, regular la abertura y el cierre de la fisura embrionaria. Por lo cual, mutaciones en alguno de estos dos genes tienen la posibilidad de ser causa de cambios fenotípicos similares. No obstante, debido a que el gen PAX6 se encuentra involucrado en la formación de otros tejidos, incluyendo el sistema nervioso central, se espera un rango más extenso de fenotipos por mutaciones en PAX6 que en PAX2 (Asadi., 2020); (Solano et al., 2011).

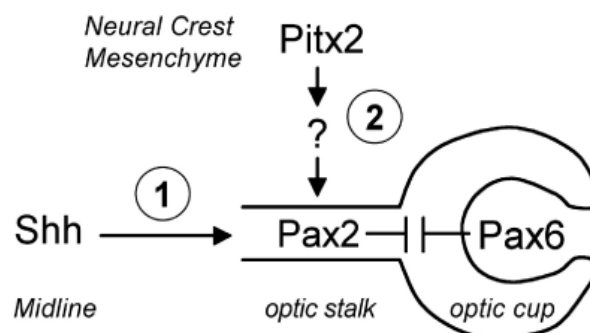


Figura 8. Representación gráfica de la vía del gen para la inducción de la expresión de los genes PAX2 y PAX6 en el desarrollo del tejido ocular (Asadi., 2020).

MUTACIONES.

Son distintas las causas genéticas o ambientales que pueden provocar las distintas mutaciones (Figura 9), aunque principalmente, se debe a la delección en el brazo corto del cromosoma 11 incluyendo a los genes PAX6 (responsable de la aniridia) y WT1 (responsable tanto del aumento del riesgo de desarrollar el Tumor de Wilms como de

las anomalías genitourinarias), lo cual la delección de estos genes origina un síndrome de genes continuos conocido como WAGR (Solano et al., 2011).

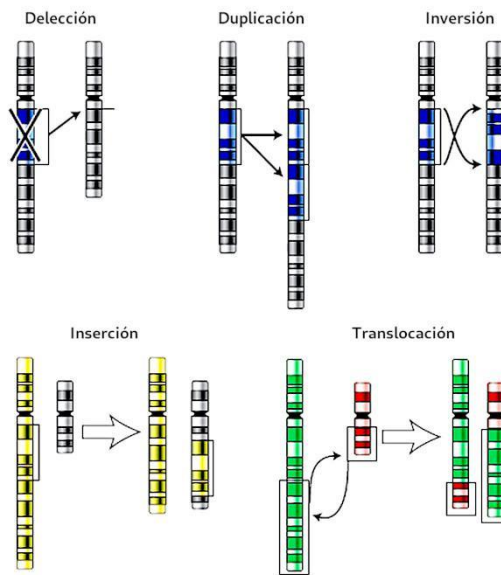


Figura 9. Distintos procesos que pueden ocurrir y dar lugar a mutaciones como aniridia u otras patologías (Evolución., 2021).

La variación del gen PAX6 además es responsable de otras malformaciones oculares como la anomalía de Peters, hipoplasia foveal (85%) y ametropías.

Otros genes determinantes de la aniridia son el de la fosfatasa ácida que se encuentra en el brazo corto de cromosoma 2p distal (aniridia tipo 1) y los genes PITX1 y PITX2 (Solano et al., 2011).

HAPLOINSUFICIENCIA PAX6

Generalmente esta situación se presenta una vez que una réplica de un gen se inactiva o se elimina y la copia funcional que queda del gen no es suficiente para crear la cantidad de producto génico necesaria para conservar el funcionamiento normal (Instituto Nacional del Cáncer., 2021).

Es probable que la proteína mutante no tenga actividad transcripcional y que la réplica normal restante de PAX6 no sea suficiente para generar cantidades adecuadas de la proteína biológicamente activa, lo cual produce una reducción de la expresión de 1 o más genes críticos involucrados con el PAX6, ocasionando el desarrollo anormal del ojo. No obstante, hay varias mutaciones sin sentido que han resultado en la formación de una proteína PAX6 errónea, pero que conserva tanto el dominio pareado como el homeodominio (Instituto Nacional del Cáncer., 2021).

PROBLEMAS ASOCIADOS.

La aniridia puede asociarse con patologías sistémicas llegando hasta el 30% de los casos, presentando además un 5% con anomalías genitales y en 7% puede verse retraso mental (Lorda-Sánchez et al., 2010).

Dentro de los síndromes asociados se hallan:

Síndrome de WAGR:

El síndrome de WAGR pertenece a los denominados síndromes de microdelección o síndromes de los genes contiguos, en los cuales deleción de una pequeña zona cromosómica, que incluye diversos genes, da lugar a la aparición de diferentes efectos fenotípicos. En el síndrome de WAGR la deleción afecta al brazo corto del cromosoma 11, a la región p13. La deleción de diversos genes en esa zona cromosómica conduce a la aparición de las anomalías que dan nombre al síndrome: tumor de Wilms, aniridia, malformaciones genitourinarias y retraso mental. (Galvis-Blanco et al., 2019)

Además, los pacientes con síndrome de WAGR acostumbran tener unos rasgos faciales particulares: cara estrecha y larga, nariz prominente, orejas de implantación baja con

lobulación escasa, inclinación hacia abajo de las fisuras palpebrales, y labio superior delgado (Galvis-Blanco et al., 2019).

Las deleciones del brazo corto del cromosoma 11 pone en compromiso a los genes PAX6 y WT1 o mutaciones puntuales del gen PAX6, por ello, se debe establecer un diagnóstico con técnicas moleculares y/o citogenéticas, pudiéndose explicar la citogenética como la rama de la genética que estudia los cromosomas y las patologías causadas por anomalías numéricas y/o estructurales de los mismos. Las alteraciones numéricas consisten en la ganancia y/ o pérdidas de uno o diversos cromosomas y sin embargo, los cambios de estructura de uno o varios cromosomas (duplicaciones, deleciones, translocaciones u otras) corresponden a anomalías estructurales (Zumoffen., 2017).

Este estudio cromosómico se puede hacer con técnicas de citogenética convencional como el cariotipo de rutina (<550 bandas) o de alta resolución (\geq 550 bandas) (Zumoffen., 2017).

Comúnmente el cariotipo se obtiene a partir del cultivo de linfocitos de sangre periférica y, una vez logrados los cromosomas de estas células del cultivo se someten éstos a un procedimiento de bandeo (Zumoffen., 2017).

El bandeo G o bandeo GTG es un método donde los cromosomas se someten a una acción enzimática controlada para después ser teñidos y de esta forma presentar un patrón de bandas oscuras y claras característico que permite su identificación pudiendo así detectar ganancias o pérdidas de regiones cromosómicas y aberraciones estructurales (Zumoffen., 2017).

En función de si la banda del cromosoma es oscura o clara va a corresponder a un tamaño de entre 6.000-8.000 kb de ADN. Por lo cual, cualquier tipo de deleción, duplicación... u otro tipo de arreglo que sea mayor a ese tamaño se va a poder detectar con esta técnica de cariotipo convencional (Figura 10). No obstante, otras alteraciones cromosómicas de menor tamaño, no pueden ser evaluadas por el cariotipo estándar (Zumoffen., 2017).

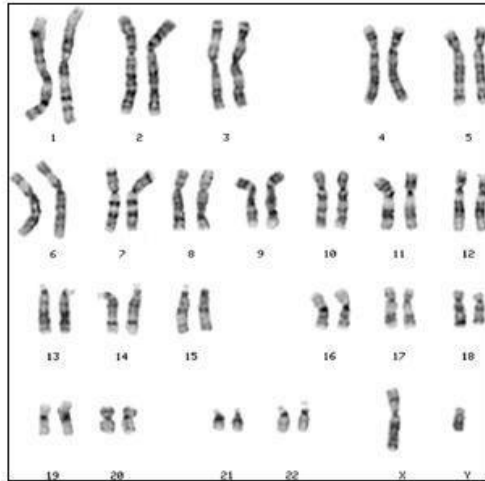


Figura 10. Ilustración de un cariotipo de rutina con un nivel estimado de 450 bandas (Zumoffen., 2017).

Por lo que, en esos casos se necesitan grados de resoluciones mayores pudiendo usar la técnica de cariotipo de alta resolución (Figura 11). Esta técnica se apoya en obtener cromosomas con un menor grado de compactación, es decir, con una mayor longitud. Al aplicar el bandeo G se observarán un mayor número de bandas, permitiendo evaluar microarreglos cromosómicos (> 4.000-5.000 kb) (Zumoffen., 2017).

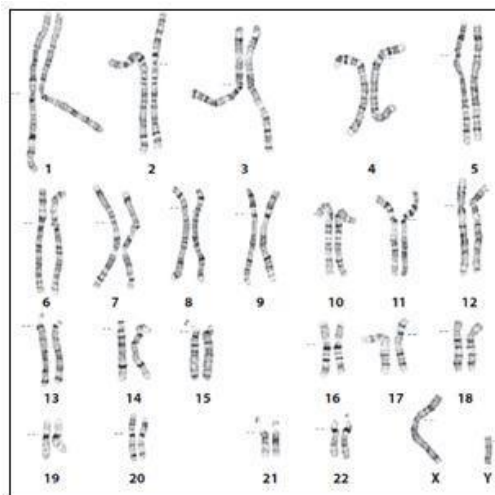


Figura 11. Representación de un cariotipo de alta resolución con un nivel estimado de bandas de 750 (Zumoffen., 2017).

Mientras que también se pueden hacer por técnicas de citogenética molecular como es la hibridación in situ fluorescente (FISH) que posibilita identificar secuencias concretas de ácidos nucleicos (ADN o ARN) sobre preparaciones celulares y cortes de tejido. Ésta se basa en la utilización de una sonda, un pequeño fragmento de ADN complementario a la zona del genoma que se desea estudiar, que ha de ser detectable de forma visual por medio del marcaje de ésta (Prieto., 2020).

Para hacer la técnica, primero se procede a la desnaturalización del ADN y la sonda empleada a altas temperaturas (70-80 °C) de forma que se produzca la separación de las dos cadenas de nucleótidos, posibilitando así la unión de estas por complementariedad de bases (Figura 12). Posteriormente se procede a la hibridación del ADN de la muestra objeto de análisis y la sonda marcada anteriormente con un fluorocromo por medio de incubación a 37°C. Al final, la preparación obtenida se visualiza en campo oscuro con microscopio de fluorescencia y, tras la excitación del fluorocromo a la longitud de onda adecuada, emitirá una señal de fluorescencia permitiendo la detección directa de ésta por medio de la utilización de un microscopio de fluorescencia (Figura 13), (Prieto., 2020).

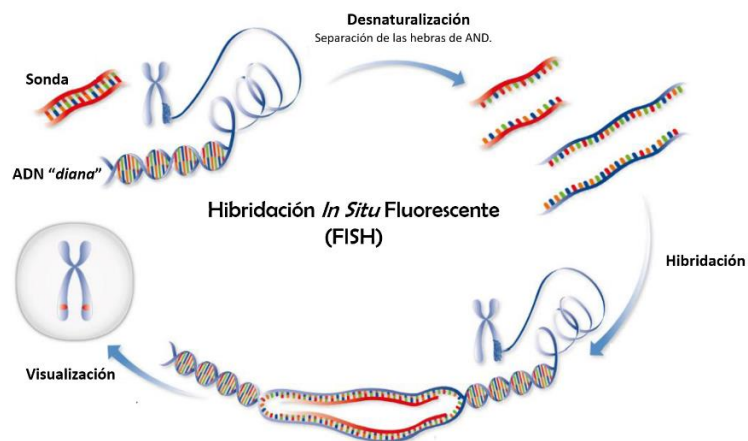


Figura 12. Ilustración gráfica del proceso de realización de la técnica FISH (Prieto., 2020).

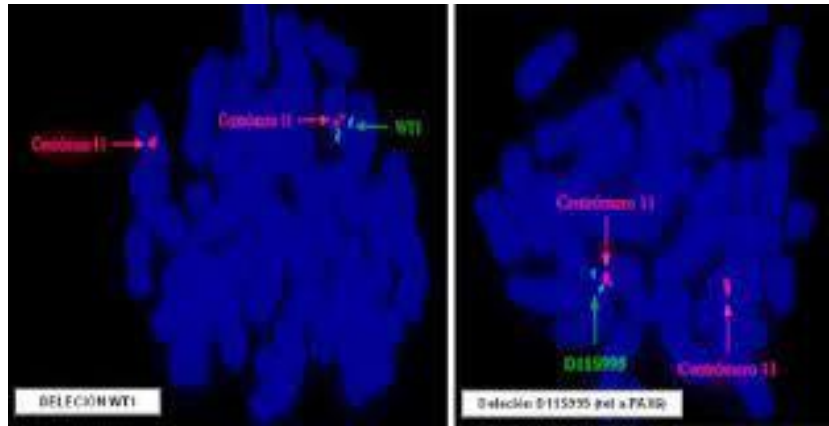


Figura 13. Se observa la detección de la delección del Síndrome de WAGR mediante la técnica FISH en el cromosoma 11 (Lorda-Sanchez et al., 2010).

En la actualidad, se desconocen completamente todos los genes involucrados o relacionados en el desarrollo del déficit cognitivo en el Síndrome WAGR. Además, tiene una amplia variabilidad que parece estar vinculada a la posición y longitud de la delección. De esta forma, hasta el 75% de los pacientes presentan retraso mental y desórdenes de comportamiento (hiperactividad, desórdenes obsesivos compulsivos) y, más del 20% desarrollan aspectos asociados al autismo (Lorda-Sanchez et al., 2010).

El diagnóstico temprano del síndrome WAGR posibilita reconocer velozmente estas complicaciones. La adecuada e idónea mediación médica puede mejorar de forma significativa la supervivencia y la calidad de vida de las personas afectadas (Lorda-Sanchez et al., 2010).

Tumor de Wilms

El tumor de Wilms es un tumor embrionario que afecta normalmente a 1 de cada 10.000 niños, por lo general antes de los 5 años. En los pacientes con síndrome WAGR, el riesgo estimado alcanza el 45%. Se caracteriza por una proliferación de células indiferenciadas del blastoma renal que normalmente deberían diferenciarse o morir (Hernández Herrera et al., 2004).

Se distinguen tres tipos de tumor:

- El trifásico, en el que el blastema aparece asociado a tejido epitelial y estromal.
- Una variante fundamentalmente estromal, a la que pertenecen la mayor parte de los que presentan mutaciones en WT1.
- Una variante con tejidos ectópicos, fundamentalmente músculo esquelético, pero también cartílago y hueso.

El gen del tumor de Wilms (WT1) es fundamental en el desarrollo del riñón fetal, además fue identificado por primera vez como gen de supresión tumoral en el desarrollo del tumor de Wilms y descubierto a partir de las evidencias de delección en el brazo corto del cromosoma 11 asociadas al síndrome WAGR (punto principal donde afecta), una anomalía congénita caracterizada por aniridia, retraso mental, malformación genitourinaria (Hernández Herrera et al., 2004).

Gen WT1

La proteína WT1 es un factor de transcripción involucrado en la diferenciación celular y la apoptosis, miembro de la familia de dedos de zinc, implicado en el desarrollo sexual y en tumorigénesis. Se ha podido observar que tiene la capacidad de actuar como un gen supresor de tumor o como un oncogen alterando el crecimiento celular (Fernández et al., 2009).

Éste modula la expresión de genes involucrados con estos procesos y su relación con otras proteínas le confiere la capacidad de realizar funciones biológicas distintas (Fernández et al., 2009).

El gen WT1 se halla en el cromosoma 11p13, y está constituido por 50 Kb, tiene 10 exones y crea un ARNm de 3.5 Kb, además, posee tres sitios de inicio de la traducción, lo que origina tres isoformas de la proteína con distinto peso molecular: (Fernández et al., 2009):

- 62-64 kDa.
- 52-54 kDa.
- 36-38 kDa.

La proteína típica de WT1 es la isoforma de 52-54 kDa (Muñoz Chápuli., 2020). En su extremo carboxilo terminal, que está formado de 449 aminoácidos, muestra un dominio de unión al ADN formado por cuatro dedos de zinc de tipo Kruppel (Figura 14), codificados por los exones 7-10 (Nambayam y Gaffora., 2008).

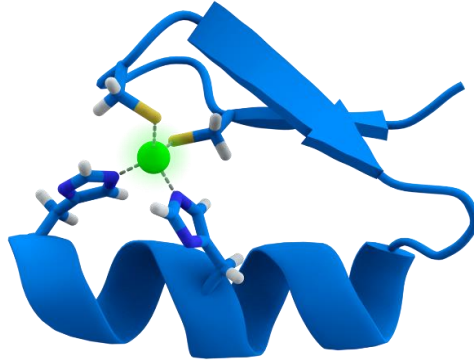


Figura 14. Representación tridimensional de la estructura de dedos de zinc que sigue el gen WTF1 (Spletstoesser., 2021).

Estructura del gen WT1.

Una de las propiedades del gen es la existencia de distintas isoformas causadas básicamente por la existencia en el gen de dos zonas de corte y empalme de exones (splicing) alternativo, una zona que codifica para 17 aminoácidos (exón 5) y una pequeña secuencia de tres aminoácidos situada entre los dedos de zinc tres y cuatro (zona de "splicing" o empalme de exones variable en el intrón 9). La presencia o ausencia de esta secuencia llamada KTS (por lisina-treonina-serina), es fundamental en la especificación de las funciones de la proteína. Por combinaciones entre las dos zonas de corte y empalme de exones (splicing) alternativo se crean cuatro isoformas fundamentales (Figura 15) (Rezende Filho et al., 2019).

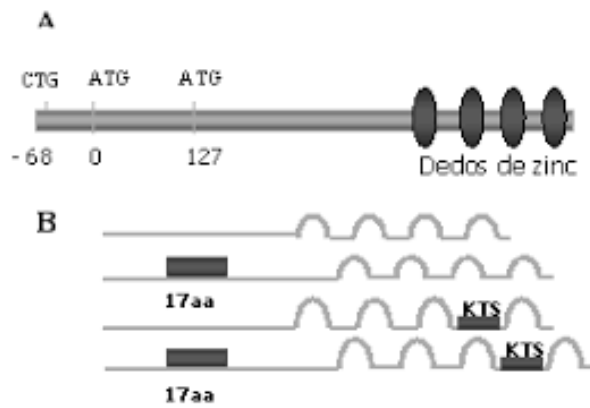


Figura 15. Estructura de las cuatro isoformas principales del gen WTF1 en presencia o ausencia del exón 5 y la inserción de la secuencia KTS (lisina-treonina-serina), (Hernández Herrera et al., 2004).

Generalmente, la isoforma KTS (+) está vinculada con procesos de maduración del ARNm, en lo que la isoforma KTS (-) está asociada al proceso de transcripción y muestra mayor afinidad por secuencias promotoras en el ADN (Rezende Filho et al., 2019).

Proceso Diagnóstico.

Los métodos más frecuentes usados para diagnosticar el tumor de wilms son (Milanés Armengo et al., 2020):

- Historia completa de la patología incluyendo dolor (localización, duración e intensidad) y/o presencia de masa abdominal.
- Examen físico para evaluar la hipertrofia, aniridia y masa abdominal.
- Estudio de laboratorio: hemograma, análisis de orina, test de función renal y hepática y análisis químicos.
- Ecografía abdominal para establecer la medida y forma tumoral y el compromiso vascular (presencia de trombos).
- TAC y RMN abdominal para decidir la expansión tumoral en compañía de un plan de tratamiento quirúrgico.
- Radiografía de tórax para evaluar la existencia o no de metástasis.

- TAC de tórax, que puede revelar lesiones no evidentes en la radiografía de tórax.
- Biopsia del tumor para decidir el tipo histológico y el estadio de la enfermedad.

Otros síndromes.

Síndrome de Gillespie.

Es una enfermedad genética que puede manifestarse de forma recesiva o dominante causada por mutaciones del gen ITRP12 que se caracteriza por la ataxia cerebelosa (movimientos descontrolados por afectación del cerebelo), aniridia total o parcial y retraso mental (Figura 16), (Rezende Filho et al., 2019).

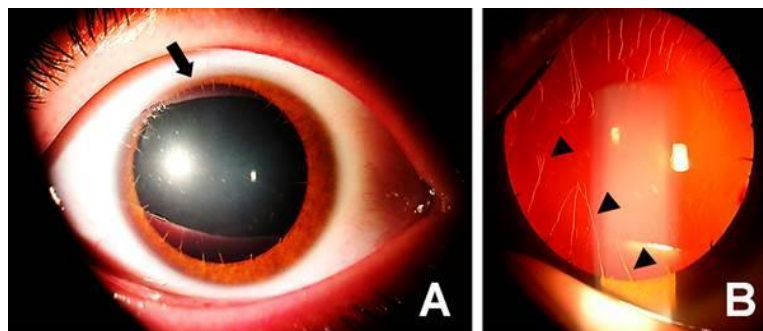


Figura 16. En la primera imagen de la izquierda se puede observar un ojo derecho con Síndrome de Gillespie. Ésta señala un borde de tejido en el iris con apariencia fija de pupila (posible hipoplasia de iris). En la segunda imagen de la derecha se observan unas hebras que son restos de membrana observados con lampara de hendidura (Rezende Filho et al., 2019).

Síndrome de Axenfeld- Rieger.

El síndrome de Axenfeld-Rieger es una enfermedad de procedencia genética de transmisión autosómica dominante en el 75 % con expresividad variable que posee en común su origen en la cresta neural durante el desarrollo embrionario y fetal donde se muestran mutaciones en los factores de transcripción de los genes PITX2 (4q25) y FOXC1

(6p25). Tiene una prevalencia baja estimada de 1:200.000 nacimientos (Milanés Armengo et al., 2020).

Sus manifestaciones clínicas son muy variables. Los rasgos pueden dividirse en hallazgos oculares y no oculares. Las anomalías oculares afectan principalmente al iris:

- Hipoplasia.
- Formación de orificios en el iris.

Además, puede estar asociado a una hipertensión ocular secundaria en el 50 % de los casos, manifestándose como un glaucoma juvenil.

Los hallazgos no oculares más peculiares son: anomalías dentales y de piel, además de anomalías del tercio medio de la cara como hipertelorismo, telecanto, hipoplasia maxilar con aplanamiento del tercio medio facial, frente prominente y puente nasal ancho y aplastado.

Síndrome de Denys-Drash.

Es una rara enfermedad genética que se caracteriza por pseudohermafroditismo en hombres, tumor de Wilms en un 90% de los casos y glomerulopatía. Puede manifestarse como un síndrome nefrótico de inicio precoz con rápida progresión a la insuficiencia renal terminal y cuyas manifestaciones renales oscilan desde el período neonatal hasta la infancia (Campañá Cobas et al., 2005).

Síndrome de Frasier.

Es una condición parecida desde el punto de vista clínico al síndrome de Denys-Drash que se genera también por mutación en el gen del tumor de Wilms (WT1). Se han reconocido mutaciones en el sitio donador para el empalme alternativo del intrón 9 del gen WT1 lo que genera una relación alterada entre las dos formas de empalme (KTS+ y KTS-) del gen. El peligro de Tumor de Wilms en el síndrome Frasier es menor que en el Denys-Drash (Fernández Fernández., 2011).

No obstante, la lesión renal en este síndrome se caracteriza por glomeruloesclerosis focal y segmentaria (Fernández Fernández., 2011).

Tratamiento actual y Resultados.

Como se ha explicado antes, esta enfermedad de base genética es poco frecuente y puede expresarse de forma variable entre los miembros de una misma familia. Debido a su manifestación sobre el gen PAX6 éste va a perjudicar a multitud de estructuras como córnea, cristalino, iris, cuerpo ciliar, cada una de las capas de la retina... produciendo por consiguiente un trastorno global en donde la hipoplasia iridiana (es la que va a dar el nombre a la enfermedad) es la manifestación más frecuente. Aunque también puede ocasionar ojo seco, glaucoma, cataratas, estrabismo, nistagmus, disminuyendo de esta forma la agudeza visual y un mal desarrollo desde edades muy tempranas (López García et al., 2006).

El tratamiento de la aniridia va a depender por tanto del nivel de afectación donde una de las razones de pérdida de visión progresiva es la queratopatía y su afectación a la superficie limbal.

Principalmente se pretende repoblar esa superficie limbal:

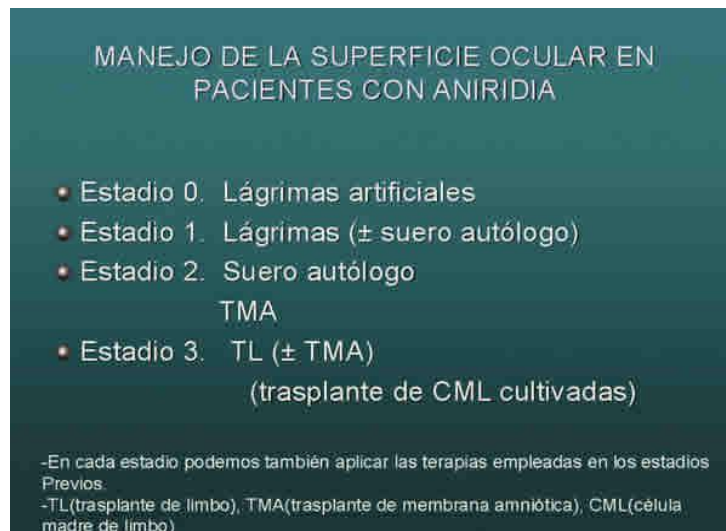


Figura 17. Esquema representativo del método a seguir en función de la gravedad de la superficie ocular en los pacientes con aniridia (López García et al., 2006).

Sin embargo, los trastornos del segmento anterior a menudo se asocian a trastornos a nivel de la mácula y nervio óptico, nistagmus y ambliopía que disminuyen en gran medida la capacidad visual. Es por esto por lo que las personas con aniridia tienen grandes problemas de adaptación a los cambios bruscos de luz (fotofobia) teniendo que llegar a la cirugía de implantación de iris debido a que este tipo de pacientes no sólo van a tener deficiencias visuales sino también limitaciones estéticas o en casos menos leves, la adaptación de sus propios hogares (López García et al., 2006).

Una de las posibles soluciones en casos leves podría ser la utilización de gafas de sol para evitar la excesiva exposición del ojo a la radiación UV, evitar las horas punta del sol, utilizar lentes polarizadas y además de proteger sobre la radiación además elimina los reflejos y deslumbramientos mejorando así la visión de personas con aniridia.

También podrían usarse lentes fotocromáticas la cuál es una lente clara que a medida que se expone a la luz UV se oscurecen en función de la intensidad a esta exposición evitando así el riesgo de aparición de cataratas en un futuro.

Además, otra virtud de las gafas es su protección a la polución del entorno, viento, o entrada de objetos extraños por algún golpe (Aniridia Europa., 2011).

Referente a la implantación de iris artificial, anteriormente se implantaban lentes intraoculares pigmentadas que necesitaban grandes incisiones y que producían comúnmente inflamaciones y glaucomas.

En la actualidad hay que tener en cuenta si se encuentra algún otro problema asociado como, por ejemplo:

- Casos de aniridia y afaquia y para ello se podría implantar la prótesis de iris unida a una lente intraocular.
- Casos de aniridia y cataratas donde se emplea la técnica de Michael Snyder en la cual se implanta una prótesis del iris en el saco capsular junto con la lente intraocular.

Sin embargo, existen nuevas técnicas de implantaciones de iris que son de silicona y que puede inyectarse a través de la microincisión que se realiza en la cirugía de cataratas generalmente sin realizar suturas (Figueiredo and Snyder et al., 2020), (Villemont et al., 2017).

Finalmente, una vez se realiza la implantación del iris artificial se produce una ganancia de agudeza visual y principalmente una reducción de los destellos y deslumbramientos además de tener una mejor apariencia cosmética (Riedi et al., 2020), (Figura 18).

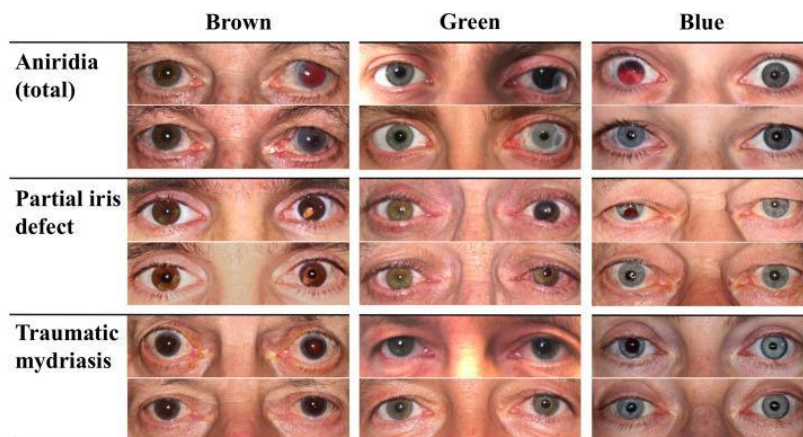


Figura 18. Collage de tres tipos de daños pre y postoperatorios (Yildirim et al., 2020).

Actualmente podemos decir que la queratopatía perjudica a un 15-20% de los pacientes y se crea principalmente por una mala función metabólica que causa una disminución del número de células madre limbocorneales perjudicando al mantenimiento del limbo. Debido a esta disminución limbal se va a generar vascularización corneal que conlleva a la pérdida de visión. Comúnmente estos pacientes suelen presentar, además, sequedad ocular que generalmente en la mayoría de los casos son producidos por este déficit de células madre del limbo (López García et al., 2005).

Lo primero a tener en cuenta en el tratamiento es el nivel de insuficiencia limbal ya que podemos distinguirla entre parcial o total y donde se va a poder observar diferentes signos e indicios como inflamación, opacidad corneal, pérdida de visión, entre otros (López García et al., 2005).

Actualmente, la técnica más aplicada para pacientes que presentes una deficiencia limbal total es el trasplante de limbo, donde las nuevas técnicas de trasplante de células madre limbales que se cultivan sobre la membrana amniótica se están desarrollando con gran velocidad y que esta técnica también se emplea para defectos parciales del limbo (López García et al., 2005).

Esta técnica tiene un proceso de seguimiento para ver el progreso y cambios en la superficie que se realizan al día siguiente, a la semana, al mes, 6 meses, 12 meses, 18 y 24 meses. Por medio de estas revisiones se observa el nivel de recuperación del estroma presentando las siguientes ventajas (López García et al., 2005):

- EL trasplante con membrana amniótica beneficia la disposición y la organización de las fibras de colágeno.
- Favorece la migración y adhesión de las células epiteliales.
- Mejora la proliferación y diferenciación de las células del epitelio corneal (Figura 19).
- Tiene efecto antiinflamatorio reduciendo la vascularización.

Aunque todos estos beneficios se ven disminuidos con el tiempo a raíz de la disolución de la membrana amniótica (López García et al., 2005).

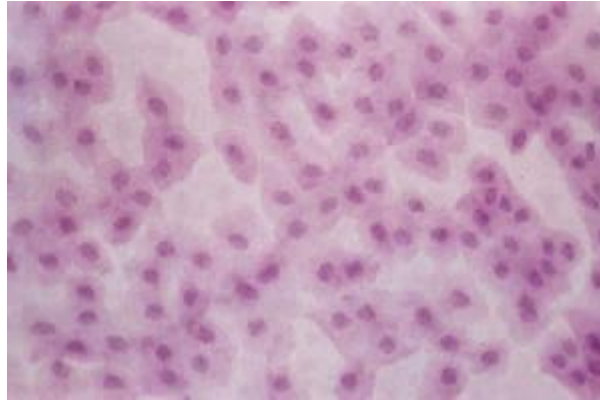


Figura 19. Imagen de la citología de impresión de la córnea de una paciente con aniridia 6 meses después del tratamiento con membrana amniótica. Se observa como las células del epitelio corneal presentan forma y estructura casi normal (López García et al., 2006).

Conclusiones

La aniridia es una enfermedad de base genética, poco frecuente y puede expresarse de manera variable entre los miembros de una misma familia, por ello las personas afectadas se sienten incomprendidas frente al diagnóstico y el tratamiento. Debido a su manifestación sobre el gen PAX6 este va a afectar a multitud de estructuras como córnea, cristalino, iris, cuerpo ciliar, todas las capas de la retina... produciendo por tanto un trastorno global en donde la hipoplasia iridiana (es la que va a dar el nombre a la enfermedad) es la manifestación más frecuente.

Es muy importante la detección y tratamiento precoz en este tipo de pacientes mediante exámenes clínicos que en ocasiones no se detectan al nacer, sino en las primeras semanas de vida y posteriormente la confirmación de la enfermedad por pruebas genéticas y revisiones periódicas cada 6 meses.

No obstante, su alteración en el gen PAX6 provoca otras enfermedades asociadas como son principalmente el síndrome de WAGR y el Tumor de Wilms que incluso llegan a presentar en multitud de ocasiones un retraso mental.

Es el diagnóstico de la aniridia desde el momento del nacimiento y las valoraciones oftalmológicas fundamentales para poder mejorar la vida de estas personas, así como

la investigación, conocimiento y un aumento de la información son claves para sensibilizar a la sociedad de los múltiples problemas a los que se enfrentan las personas con aniridia en su día a día.

Es por ello que, a través de los avances en las nuevas técnicas se puede decir que el mejor tratamiento para pacientes con aniridia que presentan deficiencia limbal es el trasplante de limbo o el trasplante de células madre limbales cultivado sobre la membrana amniótica y en pacientes que presentan un déficit limbal más avanzado esta técnica permite estabilizar la superficie ocular por largos períodos de tiempo si se realiza de manera más continuada.

BIBLIOGRAFÍA DE LAS FIGURAS

Figura 1: Morrison PJ. El iris: Una ventaja a la genética de las enfermedades oculares comunes y raras. Ulster Med J. 2010;79 (1): 3-5.

Figura 2: Optometría pediátrica. Cambios oculares en los niños [en línea]. 2017. [Consultado en abril 2021]. Disponible en:

<http://optometriapediatrica.blogspot.com/2017/03/embriologia-del-ojo.html>

Figura 3: López Serna N. Biología del desarrollo: cuaderno de trabajo. Bogotá: McGraw-Hill Interamericana; 2012.

Figura 4: EcuRed. Aniridia. 2011 [en línea]. [Consultado en Abril 2021]. Disponible en:

<https://www.ecured.cu/Aniridia>.

Figura 5: Herren DJ, Mawn LA. Coloboma. Eyewiki. 2020 [en línea]. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en:

<https://eyewiki.aao.org/Coloboma>

Figura 6: Instituto nacional del cáncer. Herencia autosómica dominante [en línea] 2021. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en:

<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/herencia-autosomica-dominante>

Figura 7: Coppes MJ, Haber DA, Grundy PE. Evento genético en el desarrollo del tumor de Wilms. NEJN. 1994; 133: 586-590.

Figura 8: Asadi S, The role of genetic mutations on genes PAX2 & PAX6 in cyclopia syndromee. OTA. 2020., 5: 1-3.

Figura 9: Evolución. La teoría: mutaciones [en línea]. 2021 [Consultado en mayo 2021].

Disponible en: <http://evolucion.webs7.uvigo.es/3-Teoria/2-mutaciones.php?tema=>

Figura 10: Zumoffen C. Citogenética: Cariotipo de alta resolución. Cibic. 2017.

Figura 11: Zumoffen C. Citogenética: Cariotipo de alta resolución. Cibic. 2017.

Figura 12: Prieto I, Que es el FISH [en línea]. Sysmex. 2020. [Consultado en abril 2021].

Disponible en: <https://www.sysmex.es/n/academia/centro-de-conocimiento/sysmex-blog/oncologia/que-es-el-fish.html>

Figura13: Lorda-Sanchez I, Gonzalez Florez ER, Ayuso C. Aniridia, Tumor de wilms y síndrome de warg. Madrid: Capiro, fundacion Jimenez Díaz. 2010.

Figura 14: Splettstoesser T. Dedo de zinc renderizado [En línea]. 2007. [Consultado en Mayo 2021]. Disponible en:

https://en.wikipedia.org/wiki/Zinc_finger#/media/File:Zinc_finger_rendered.png

Figura 15: Hernandez Herrera AD, Aguirre Cavazos AM, Fuentes Velez H, Rodrogez Padilla C, Trejo Ávila L, Zapata Benavides P. Wt1: Sexo, vida, muerte. CIENCIA UANL. 2004; 7 (3): 342-347.

Figura 16: Rezende Filho F, Pedroso JL, Freitas JL, Teixeira LF, Barsottini O. Aniridia as a clue for the diagnosis of Gillespie syndrome. [Tesis doctoral]. Brasil: Universidad federal de San Pablo, Departamento de neurología; 2019.

Figura 17, 19: López García JS, García Lozano I, Rivas L, Martínez Garchitorea J. Manejo terapéutico de la queratopatía asociada a aniridia congénita. Arch Soc Esp Oftalmol. 2006; 81 (8): 435-444.

Figura 18: Yildirim TM, Khoramnia R, Masyk M, Son HS, Auffarth GU, Mayer CS. Aesthetics of iris reconstruction with a custom-made artificial iris prosthesis. PLoS One. 2020; 15 (8).

BIBLIOGRAFIA DATOS.

1240.

Aniridia Europa. Folleto sobre la alteración ocular rara aniridia.[en línea]. 2011.

[Consultado en marzo 2021]. Disponible en: <https://aniridia.es/wp-content/uploads/2019/03/Folleto-Informativo-Aniridia-Europa-1.pdf>

Aprendemos medicina. Embriología: desarrollo del ojo y sus derivados (parte I). [en línea] 2016. [Consultado en abril 2021]. Disponible en:

<https://www.youtube.com/watch?v=cfvHmddyvbY>

Araujo Nobre Catita J. Identificacao de padroes de resposta das células de muller na retinopatía degenerativa em muganho [Trabajo fin de grado]. Universidade técnica de Lisboa. Lisboa; 2012.

Asadi S, The role of genetic mutations on genes PAX2 & PAX6 in cyclopia syndromee. OTA. 2020., 5: 1-3.

Campañá Cobas NG, Durán Alvarez S, Martínez NY, González García NE, García Martínez DA, Gómez Carrera R. Síndrome de Denys-Drash. Presentación de un caso. Rev Cubana Pediatr. 2005; 77 (1).

Fernández Fernández RA. El tumor de Wilms.Un paradigma de heterogeneidad genética. Rev haban cienc méd. 2011; 10 (2).

Fernández N, Figeroa V, Pérez J. Gen WT-1. Expresión en la nefrogénesis Revista Urología Colombiana. 2009; 18 (3): 113-119.

Figueiredo GB, Snyder ME. Long-term follow-up of a custom-made prosthetic iris device in patients with congenital aniridia. J Cataract Refract Surg. 2020; 46(6):879-887.

Galvis Blanco SJ, Arias-Flórez JS, Contreras-García GA. Síndrome WAGR por delección en heterocigosis del gen WT1. Arch Argent Pediatr 2019; 117 (5): 505-508.

Hernandez Herrera AD, Aguirre Cavazos AM, Fuentes Velez H, Rodroquez Padilla C, Trejo Ávila L, Zapata Benavides P. Wt1: Sexo, vida, muerte. CIENCIA UANL. 2004; 7 (3): 342-347.

Imegen. herencia autosómica dominante.[en línea]. 2019. [Consultado en marzo 2021].

Disponible en: <https://imegen.es/informacion-al-paciente/informacion-genetica-enfermedades-hereditarias/conceptos-genetica/tipos-herencia-genetica/herencia-autosomica-dominante/>

Instituto nacional del Cáncer. Haploinsuficiencia [en línea]. 2021. [Consultado en abril 2021]. Disponible en:

<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-genetica/def/haploinsuficiencia>

Jerez Olviera E, Baeta Bayón L, Carreras Díaz H, Cabrera Marrero B, Crespo LLorden A, Cardona Guerra P..Coloboma. A case report. Sociedadcanariadeoftalmologia. 2006.

Kasmann-Kellner b, Seitz B. Aniridia síndrome: clinical findings, problematic courses and suggestions for optimization of care [(“aniridia guide”)]. Leitthema. 2014; 111: 1145-1156.

Lim HT, Kim DH, Kim H. Pax6 aniridia Syndrome, Clinics, genetics, and therapeutics. Curr Opin Ophthalmol. 2017; 28 (5): 436-447.

López García JS, García Lozano I, Rivas L, Martínez Garchitorena J. Manejo terapéutico de la queratopatía asociada a aniridia congénita. Arch Soc Esp Oftalmol. 2006; 81 (8): 435-444.

López García JS, Rivas L, García Lozano I. Trasplante de membrana amniótica en el tratamiento de la insuficiencia limbal moderada de pacientes con aniridia congénita. Arch Soc Esp Oftalmol. 2005; 80 (9): 517-523

Lorda-Sanchez I, Gonzalez Florez ER, Ayuso C. Aniridia, Tumor de wilms y síndrome de warg.Madrid: Capiro, fundacion Jimenez Díaz. 2010.

Milanés Armengol AR, Molina Castellanos K, Lozano Curbelo Y, Milanés Molina M, Ojeda Leal MA. Axenfeld-Rieger syndrome. Presentation of a case. Mediasur. 2020; 18 (6): 1233-20Moosajee M, Hingonari M, T.Moore A, P.Adam M, H Ardingner H, A Pagon R, E Wallace S, JH Bean L, Mirzaa G, Amemiya A. PAX6 - Aniridia relacionado. GeneReviews. 2003.

- Muñoz Chápuli R, Carmona R, González Iriarte M, Macías D, Pérez Pomares J. *Las múltiples caras del gen WT1: funciones en el desarrollo e implicaciones clínicas. Acta Pediatr Méx.* 2003; 24 (1): 29-38.
- Nambayan AG, Gaffora E. *Tumores Renales – Tumor de Wilms. St. Jude Children’s Research Hospital.* 2008; 13 (12): 1-15.
- Navajas Gutiérrez A, Pérez-Saracho Taramona M. *Acontecimientos genéticos y biología molecular del tumor de wilms. An Esp Pediatr.* 1997., 46 (2): 105-108.
- Pradeep T, Mehra D, Le Patric H. *Histology, Eye. StatPearls.* 2021.
- Prieto I, *Que es el FISH [en línea]. Sysmex.* 2020. [Consultado en abril 2021]. Disponible en: <https://www.sysmex.es/n/academia/centro-de-conocimiento/sysmex-blog/oncologia/que-es-el-fish.html>
- Rezende Filho F, Pedroso JL, Freitas JL, Teixeira LF, Barsottini O. *Aniridia as a clue for the diagnosis of Gillespie syndrome. [Tesis doctoral]. Brasil: Universidad federal de San Pablo, Departamento de neurología; 2019.*
- Riedi JC, Schuster AK, Vossmerbaeumer U. *Indicaciones y técnicas quirúrgicas para la implantación del Artificial Iris. Oftalmologe.* 2020; 117 (8): 786-790.
- Robles Lopez KL. *Análisis molecular del gen PAX6 con alteraciones oculares compatibles con disgenesias de segmento anterior. [Tesis Doctoral]. México: Universidad Nacional autónoma de México, Facultad de medicina, Departamento de genética humana; 2012.*
- Solano A, Díaz Granados JF, Castillo A. *Aniridia congénita. Repertorio de medicina y cirugía.* 2011; 20 (3): 185-191.
- Villemont AS, Kocaba V, Janin-Manificat H, Abouaf L, Poli M, Marty AS, Rabilloud M, Fleury J, Burillon C. *Management of post-traumatic aphakia and aniridia: Retrospective study of 17 patients undergoing scleral-sutured artificial iris intraocular lens implantation. Management of aphakia-aniridia with scleral-sutured artificial iris intraocular lenses. J Fr Ophtalmol.* 2017; 40 (7): 592-605.
- Zumoffen C. *Citogenética: Cariotipo de alta resolución. Cibic.* 2017.

