

ENFOQUE OFTALMOLÓGICO EN EPIDERMOLISIS BULLOSA: UN ESTUDIO TRANSVERSAL CON CORRELACIÓN FENOTÍPICA GENOTÍPICA

Mellado Correa Felipe MD1, Fuentes Bustos Ignacia PhD2-3, Palisson Etcharren Francis MD2,4, Vergara Orellana José I. MD1, Kantor Pupkin Arturo MD1,2.

(1) Fundación Oftalmológica Los Andes, Santiago, Chile

(2) Fundación DEBRA Chile, Santiago, Chile

(3) Centro de Genética y Genómica, Facultad de Medicina, Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

(4) Facultad de Medicina, Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Los autores declaran no haber recibido aportes financieros en la realización de este trabajo. Tampoco refieren conflictos de intereses.

Se obtuvo la aprobación de la Junta de Revisión Institucional (IRB) / Comité de Ética y toda la investigación descrita se adhirió a los principios de la Declaración de Helsinki.

Autor para correspondencia: Felipe Mellado felipemc85@gmail.com

ABSTRACT

PURPOSE: This study describes ophthalmologic and systemic clinical findings in different subtypes of Epidermolysis bullosa (EB) establishing genotypic – phenotypic correlations. **METHODS:** A cross-sectional study was performed in 58 EB patients together with the Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association (DEBRA) Chile. Data were stratified by major subtypes in Simplex EB “EBS”, Junctional EB “JEB”, Recessive and Dominant dystrophic EB “RDEB” and “DDEB”, and Kindler Syndrome “KS”. The diagnosis was confirmed by skin immunofluorescence mapping and genetic testing. Best corrected visual acuity (BCVA), corneal erosions, corneal scarring, symblepharon, blepharitis, ectropion, limbal stem cells deficiency and esophageal involvement was assessed. A clinical outcome was defined based on the presence of corneal involvement attributable to EB. **RESULTS:** The most common ocular manifestations were corneal erosion/scarring and recurrent erosion syndrome. Frequencies of Epidermolysis bullosa subtype were: 17% EBS, 12% EBJ, 16% DDEB, 53% RDEB and 2% for KS. EBS and DDEB patients did not show eye involvement. Patients with Recessive dystrophic EB were most affected by the disease showing corneal involvement in 16 cases, while 2 patients with Junctional EB and the single KS case also displayed corneal disease. Prior to the visit 24 patients had esophageal dilation, 23 of them with Recessive dystrophic EB and the remaining case with Kindler Syndrome diagnosis. **CONCLUSIONS:**

This study addresses Epidermolysis bullosa using a comprehensive method of eye examination. Ophthalmic complications are common overall but the incidence varies with EB subtype. In this study we establish the correlation between esophageal and corneal involvement in Dystrophic recessive EB.

ABSTRACT

PROPÓSITO: Este estudio describe los hallazgos clínicos oftalmológicos y sistémicos en diferentes tipos de Epidermolisis bullosa (EB) estableciendo correlaciones genotipo fenotipo. **MÉTODO:** Estudio transversal de 58 pacientes con diagnóstico de EB junto a Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association (DEBRA) Chile. Los datos fueron estratificados por subtipo mayor en: EB Simplex "EBS", EB de la Unión "JEB", EB distrófica recesiva y dominante "RDEB" y "DDEB", y síndrome de Kindler "KS". El diagnóstico fue confirmado con inmunofluorescencia en piel y estudio mutacional. Se evaluó la agudeza visual mejor corregida, erosiones y cicatrices corneales, simblefaron, blefaritis, ectropion, déficit de células madre limbares y compromiso esofágico. Un resultado o outcome clínico fue definido basado en la presencia de compromiso corneal atribuible a EB en cada paciente. **RESULTADOS:** Las manifestaciones oculares más comunes fueron erosiones o cicatrices corneales en el contexto de un síndrome de erosión corneal recurrente. Las frecuencias por subtipo de Epidermolisis bullosa fueron: 17% EBS, 12% EBJ, 16% DDEB, 53% RDEB y 2% para Síndrome de Kindler. EB Simplex y EB distrófica dominante no tuvieron compromiso ocular. Los pacientes con EB distrófica recesiva fueron los más afectados, mostrando compromiso corneal en 16 casos, mientras 2 pacientes con EB de la Unión y el único caso de síndrome de Kindler también presentaron enfermedad corneal. Previo a la visita, 24 pacientes fueron sometidos a dilatación esofágica, 23 de ellos con EB distrófica recesiva y el caso restante portador de síndrome de Kindler. **CONCLUSIONES:** Este estudio aborda la Epidermolisis bullosa con un método novedoso para el examen ocular. Las complicaciones oftalmológicas de la EB son comunes pero varían según el subtipo. Este estudio establece la correlación entre el compromiso corneal y esofágico en EB distrófica recesiva.

INTRODUCCIÓN

La Epidermolisis Bullosa (EB) es un trastorno hereditario caracterizado por la presencia de ampollas inducidas mecánicamente en piel y membranas mucosas de todo el cuerpo, afectando el tejido ocular(1).

Durante un período de 16 años (1986-2002) se estimó que la prevalencia de EB era de aproximadamente 11 casos por 1 millón de habitantes y la incidencia de aproximadamente 19 casos por 1 millón de nacidos vivos (2). La Epidermolisis bullosa abarca cuatro grandes grupos de enfermedades de la piel: EB simplex (EBS), EB de la unión (JEB), EB distrófica (EBD) y Síndrome de Kindler (SK). Estos tipos principales se definen por diferencias claras en el nivel

ultraestructural dentro del cual se desarrollan las ampollas en los tejidos afectados (3) (Tabla 1). Las aberraciones moleculares interfieren con la integridad funcional y estructural de la membrana basal que es crucial para la adhesión celular, proliferación, diferenciación, reparación tisular y la función de barrera, lo que finalmente conduce a la dehiscencia del tejido(4). Dado que la piel y la superficie ocular comparten muchas similitudes bioquímicas y ultraestructurales, incluido el origen embrionario, se pueden observar erosiones de la superficie ocular y otros signos en pacientes con EB. La afectación ocular se observa con mayor frecuencia en Epidermolisis bullosa distrófica recesiva (RDEB) y en EB de la unión (JEB), siendo el tejido conjuntival y corneal el más afectado (5). El rango de enfermedades oculares asociadas a Epidermolysis bullosa es variado y extenso, desde ojo seco inespecífico, irritación conjuntival y blefaritis hasta erosiones ampollas y cicatrización de la conjuntiva y córnea, lo que puede llevar a la ceguera (6-7). Una vez que el nivel de formación de ampollas de la piel ha sido clínicamente definido en base al enfoque en “piel de cebolla” y se ha determinado el perfil de tinción del antígeno en la piel, se recomienda realizar, si está disponible, un análisis de mutaciones, ya que permitirá la sub-clasificación más precisa y será crítico para la realización de consejo genético cuando los tratamientos moleculares se conviertan en una terapia estándar (08).

Con respecto al estudio mutacional, el patrón de herencia (dominante versus recesivo), el número de genes implicados y la ubicación de las mutaciones dentro del gen o segmento de gen, así como el espectro de alteraciones subsecuentes tanto en la cantidad como en la función proteica, dan como resultado una considerable heterogeneidad genética con complejas correlaciones genotipo-fenotipo (9-10). En los últimos 20 años, aunque se ha aclarado el mecanismo patogénico de la EB, y la biología molecular y celular se han desarrollado de manera espectacular, todavía ha sido difícil abordar esta enfermedad debido a sus múltiples subtipos y heterogeneidad clínica. El objetivo de este estudio es presentar un nuevo enfoque clínico oftalmológico basado en el examen ocular en la lámpara de hendidura, sustentado en una correlación genotipo-fenotipo.

DISEÑO

Estudio transversal

MATERIALES Y MÉTODOS

Desde Agosto de 2014 a Diciembre de 2016 se realizó un estudio transversal en 61 pacientes consecutivos inscritos en la Asociación de Investigación de Epidermolisis Bullosa Distrófica (DEBRA) Chile, una organización dedicada a la mejora de la atención, la investigación y la difusión del conocimiento de la EB (11). Esta organización garantiza que cualquier paciente sospechoso de tener la enfermedad en Chile reciba una evaluación de salud óptima y tratamiento multidisciplinario y también genera un entorno único para la investigación. El diagnóstico de EB se realizó mediante un examen dermatológico clínico y luego se confirmó mediante un mapeo antigénico por inmunofluorescencia y pruebas genéticas. Cada paciente inscrito fue examinado por dos especialistas de segmento anterior en el Departamento de Córnea de la Fundación Oftalmológica Los Andes quienes fueron enmascarados para cada tipo de diagnóstico clínico y perfil genético de Epidermolisis bullosa en el momento de la visita.

Se registró una historia médica y oftalmológica detallada, y se midieron las frecuencias de ocurrencia para las siguientes variables: erosiones corneales o cicatrización; simblefaron; blefaritis por estafilococo; ectropión; deficiencia de células madre limbares (Tabla 2); afectación esofágica y agudeza visual mejor corregida (AVMC) en LogMAR. La erosión

corneal se definió como un defecto epitelial basado en la ausencia de epitelio corneal en el examen con lámpara de hendidura, confirmado por tinción con fluoresceína. Definimos la cicatrización corneal como un área donde la transparencia corneal normal se pierde en ausencia de edema corneal, depósitos de macromoléculas o antecedentes de trauma ⁽¹²⁾. Se definió simblefaron como una adhesión entre superficies conjuntivales: se evaluó la presencia o ausencia de simblefaron y afectación del párpado (párpado superior o párpado inferior). Con respecto a la blefaritis estafilocócica se cree que esta se encuentra asociada con bacterias de la superficie ocular y se caracteriza por la presencia de eritema y edema del margen palpebral. Los pacientes presentan pérdida y/o desviación de las pestañas, telangiectasias en el borde palpebral anterior, collarettes que rodean la base de las pestañas y afectación corneal (infiltrados, flictenas). En casos severos y de larga duración, puede ocurrir ulceración del párpado y cicatrización corneal ⁽¹³⁻¹⁴⁾. Describimos la presencia o ausencia de blefaritis estafilocócica, evidenciada por collarettes en las pestañas, suponiendo su potencial para generar un síndrome de erosión corneal recurrente. Ectropión se refiere a una eversión anormal del margen del párpado. La Epidermolisis bullosa se ha asociado con ectropión cicatricial ⁽⁵⁾. Se confirmó el diagnóstico de ectropión cicatricial en los casos sospechosos mediante el examen con lámpara de hendidura, desplazando el párpado inferior hacia arriba, existiendo ectropión si el desplazamiento palpebral era menor a 2 mm por encima del limbo inferior ⁽¹⁵⁾. La deficiencia de células madre limbares (LSCD) es una condición secundaria a distintas etiologías que producen una reducción en el número total de células madre limbares o una anomalía en la función de éstas, y se considera a la conjuntivalización corneal como la característica diagnóstica más confiable ⁽¹⁶⁾. Evaluamos la presencia de LSCD mediante la detección de conjuntivalización corneal presente en el examen de lámpara de hendidura y corroborado por la presencia de tinción tardía del epitelio corneal con fluoresceína. Todos los pacientes fueron evaluados exhaustivamente buscando evidencia clínica de neoplasia escamosa corneal.

En el contexto de una cohorte de pacientes con Epidermolisis bullosa fenotípica y genotípicamente confirmada, un “outcome clínico” fue definido para cada paciente por ambos examinadores por separado en la lámpara de hendidura. En presencia de cicatrización corneal central o paracentral, más una historia clínica consistente con un síndrome de erosión corneal recurrente (dolor ocular severo y erosiones al abrir los ojos después de dormir), los pacientes fueron divididos en dos grupos. Cuando se encontraron hallazgos tales como ectropión, collarettes o inflamación del margen palpebral, capaces de explicar la cicatrización de la córnea, se consideró que estos pacientes tenían una afectación ocular indirecta. Esto significa que los hallazgos de la córnea no pueden atribuirse únicamente a la Epidermolisis bullosa, ya que cualquier paciente sin EB pero con estas mismas anomalías del párpado podría presentar también cicatrices corneales similares. El segundo grupo fueron pacientes que teniendo erosiones o cicatrices corneales centrales o paracentrales y una historia de síndrome de erosión corneal recurrente no tenían otras anomalías de la superficie ocular que pudieran explicar los hallazgos de la córnea. En estos pacientes no se observaron signos de distrofia corneal anterior o antecedentes de trauma que explicaran el síndrome de erosión corneal recurrente. Se consideró que este grupo de pacientes tenía afectación ocular directa, lo que significa que la propia Epidermolisis bullosa era la causa del síndrome de erosión corneal recurrente. Para determinar la concordancia entre ambos examinadores para este resultado clínico, se calculó el coeficiente kappa de Cohen obteniendo una puntuación de 0,84 con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

3 pacientes fueron excluidos en el análisis final: 2 de ellos tenían enfermedades oculares concomitantes y 1 caso no mostró un diagnóstico molecular definitivo.

Los datos se estratificaron por tipo de EB mayor (EB simplex, EB de la unión, EB distrófica recesiva, EB distrófica dominante y síndrome de Kindler) según una clasificación sistemática actualizada en 2000 por un panel internacional de expertos en EB (17). La población de pacientes se separó en subtipos de EB mutuamente excluyentes para el propósito de los análisis reportados. Los resultados pertinentes para este estudio fueron las frecuencias mediante tablas de contingencia en las que cada resultado se estratificó por subtipo de Epidermolisis bullosa. Se incluyó el registro fotográfico de todos los pacientes.

RESULTADOS

La manifestación ocular más frecuente fue la erosión/cicatrización corneal sumado a un síndrome de erosión recurrente. La afectación cutánea se distribuyó de la siguiente forma: 17% de EB simple, 12% de EB de unión, 53% de EB distrófica recesiva, 16% de EB distrófica dominante y 2% (1 caso) de síndrome de Kindler. Con respecto al resultado clínico de pacientes “con afectación ocular directa” (es decir, erosión central o paracentral o cicatrización de la córnea con una clara historia de erosiones corneales recurrentes en el contexto de Epidermolisis bullosa sin otra etiología plausible de la cicatrización, ningún paciente con EB Simplex (EBS) o EB distrófica dominante (DDEB) presentó este resultado. Por el contrario, los pacientes con EB distrófica recesiva (RDEB) (31 pacientes) fueron los más afectados por esta enfermedad, mostrando el resultado “con afectación ocular directa” (Fig. 1) en el 51,6% de los casos (16 pacientes). 7 pacientes tenían diagnóstico de EB de la unión y 2 de ellos presentaron el resultado “con afectación ocular directa” (Fig 2). El único caso de Síndrome de Kindler en esta población también mostró el resultado “con afectación ocular directa” secundaria a la enfermedad (Fig. 3). Con respecto a la afectación esofágica, 24 pacientes (41,3%) fueron sometidos a dilatación esofágica antes del momento de la visita, 23 de ellos tenían diagnóstico de EB distrófica Recesiva y el caso restante fue el paciente con Síndrome de Kindler (Tabla 3). 15 de los 16 pacientes con EB distrófica recesiva que mostraron el resultado “con afectación ocular directa” habían sido sometidos previamente a una dilatación esofágica. El caso de EB distrófica recesiva que no presentaba registro de dilatación esofágica previa, fue un lactante de 6 meses cuya madre informó tener síntomas de disfagia al momento de la visita. Al mismo tiempo, hubo 8 pacientes con EB distrófica recesiva y afectación esofágica que no mostraron evidencia pasada o presente de afectación ocular directa atribuible a la enfermedad. No se encontraron casos de neoplasia escamosa ocular en esta cohorte de pacientes estudiados.

DISCUSIÓN

Este estudio aborda la Epidermolisis bullosa utilizando un método consistente para el examen oftalmológico. Las complicaciones oculares son comunes en la EB en general, pero la incidencia varía ampliamente según el subtipo (18). En esta cohorte, 19 pacientes (32.8%) presentaron erosiones o cicatrices corneales centrales o paracentrales asociados a un síndrome de erosión corneal recurrente sólo atribuible a EB. Notablemente, ni siquiera un solo paciente con diagnóstico molecular de EB Simplex o EB distrófica dominante tuvo afectación conjuntival o corneal. Por el contrario, las complicaciones oculares fueron más graves en el grupo con diagnóstico de EB distrófica recesiva, ya que el 51,6% de estos pacientes presentaron erosiones corneales centrales o cicatrización con un historial de síndrome de erosión recurrente correspondiente al resultado clínico “con afectación ocular directa”. Además, 2 de 7 casos con diagnóstico de EB de la unión y el único caso de Síndrome de Kindler también presentaron el outcome “con afectación ocular directa”. Las observaciones mencionadas anteriormente son compatibles con el nivel ultraestructural en el que se desarrollan las ampollas en la membrana basal (3,19) y también reflejan la importancia en la determinación de los patrones de herencia (20-21). En este estudio, se establece la correlación entre la afectación esofágica y la afectación

ocular directa. De todos los pacientes, 24 (41,3%) habían sido sometidos a dilatación esofágica antes del momento de la visita. 23 de estos pacientes tenían diagnóstico de EB distrófica recesiva y el caso restante presentaba síndrome de Kindler.

De los 23 pacientes con dilatación esofágica y diagnóstico de EB distrófica recesiva, 15 presentaron el resultado “con afectación ocular directa” y los 8 pacientes restantes nunca experimentaron síntomas oculares y tuvieron un examen ocular normal, clasificados como “sin afectación ocular directa” para el análisis binario. Esta observación implica que la afectación esofágica en EB distrófica recesiva puede estar presente sin la coexistencia de la afectación corneal. En contraste, los resultados mostraron que 16 pacientes con RDEB presentaron el outcome “con afectación ocular directa” al momento de la visita. Notablemente, 15 de estos 16 pacientes habían sido sometidos a dilatación esofágica previamente. El único caso que no presentaba dilatación esofágica previa, fue una niña lactante de 6 meses de edad que mostraba cicatrización central de la córnea y dificultades en la deglución. Es muy probable que esta paciente hubiera necesitado dilatación esofágica pero fue diagnosticada debido a su corta edad. Estos resultados muestran que casi todos los pacientes con diagnóstico de EB distrófica recesiva que presentan el resultado “con afectación ocular directa” tuvieron enfermedad esofágica previa.

Este estudio también describe el resultado de un caso de síndrome de Kindler “con afectación ocular directa” y un historial previo de dilatación esofágica que comparte algunas características clínicas con el grupo de EB distrófica recesiva. El síndrome de Kindler es un tipo distinto de EB autosómica recesiva caracterizada por ampollas en la piel, fotosensibilidad, poiquilodermia progresiva y atrofia extensa de la piel (22-23). Es causada por mutaciones que producen pérdida de función en el gen FERMT1, que codifica la proteína de adhesión focal homóloga de la familia fermitina 1, también llamado kindlin-1 (24-25). En relación al paciente con diagnóstico de Síndrome de Kindler, la ausencia de proteína kindlin-1 podría ser un factor de riesgo para la afectación de la córnea y el esófago. Hasta ahora, se sabe muy poco sobre las razones por las que algunos pacientes con Epidermolisis bullosa desarrollan manifestaciones oculares y otros no. La explicación más directa sería que las proteínas responsables de las ampollas de la piel también se expresan en otros tejidos, como el ojo, y por lo tanto, cuando están defectuosas o ausentes producen ampollas o erosiones en la córnea. Y, de hecho, se ha demostrado la expresión de Laminina 332 (defectuosa en EB de la unión) y colágeno de tipo VII (defectuoso en EB distrófica), pero la falta de expresión de queratina 5 y 14 (defectuosa en EB simplex) en córnea humana sana (26-27). En conjunto, estos datos respaldan nuestras observaciones sobre la afectación ocular directa en EB de la unión y EB distrófica recesiva, pero no en los pacientes con EB simplex.

El esófago, al igual que la piel y los ojos, también tiene una membrana basal compleja compuesta por laminina 332, colágeno tipo VII y otras proteínas estructurales (28). Por lo tanto, las alteraciones en estas proteínas podrían dar como resultado la formación de ampollas y la afectación esofágica paralelamente. Sin embargo, nuestros resultados muestran que no todos los pacientes con alteraciones en Laminina 332 y colágeno tipo VII presentan afectación ocular directa y/o historial de haber sometido a una cirugía de dilatación por estenosis esofágica. Curiosamente, no pudimos encontrar una correlación genotipo-fenotipo que pudiera explicar este fenómeno en estos pacientes. Por ejemplo, los pacientes con EB distrófica recesiva que albergan las mismas dos mutaciones en el colágeno tipo VII podrían tener o no estenosis esofágica y además, tener o no participación directa del ojo. Las posibles explicaciones para estas diferencias son epigenéticas, modificadores genéticos, medio ambiente y otros. Sin embargo, nuestros datos sugieren fuertemente que la afectación ocular directa ocurre después del primer episodio de estenosis esofágica. Esto último es de gran interés para los pacientes de

Epidermolisis bullosa en todo el mundo debido a su potencial para ser utilizado como un marcador de detección temprana de la afectación ocular. Sin embargo, es necesario mencionar que todavía queda un largo camino por recorrer para comprender la fisiopatología de EB, evidenciada, por ejemplo, en pacientes con estenosis esofágica y mutaciones en colágeno tipo VII, pero sin ampollas en la piel (28).

Todavía no existe una terapia dirigida para la Epidermolisis bullosa, aunque este es un área de investigación activa (29-31). El manejo de los pacientes con EB es en gran medida de apoyo e incluye el cuidado y la prevención de las heridas (32-33). Se ha acumulado una gran experiencia en el tratamiento de las complicaciones oculares. A todos los pacientes de esta serie, se les recomendó lubricación frecuente sin conservantes incluso si no presentaban síntomas. Los collarettes en las pestañas se trataron con ungüento tópico de ácido fusídico de manera directa sin manipular el párpado ya que se las ampollas se provocarán fácilmente en el margen palpebral de los pacientes con EB. En todos los casos con antecedentes de erosiones epiteliales recurrentes, sin erosión epitelial en el examen, se utilizó durante el día tratamiento tópico frecuente con solución oftálmica de ácido hialurónico al 0,4% libre de conservante, más lubricación nocturna con ungüentos oftálmicos a base de petrolato. Cuando las erosiones recurrentes continuaron a pesar de este tratamiento, se utilizaron lentes de contacto terapéuticos personalizados que se intercambiaron de acuerdo con el aspecto del lente de contacto en el examen durante las visitas de seguimiento. Cuando no fue posible un seguimiento cercano, los lentes de contacto se eliminaron e intercambiaron mensualmente. Las erosiones corneales activas sin infiltrados estromales fueron tratadas con gotas tópicas de Moxifloxacino de manera empírica hasta que la erosión sanara, como un enfoque profiláctico para prevenir la queratitis bacteriana. Todos los pacientes que presentaron erosiones epiteliales corneales asociadas a infiltrado estromal se sometieron a cultivo del tejido y luego se trataron con colirio de cefazolina al 5% que se cambió al antibiótico tópico apropiado de acuerdo a los resultados del cultivo: esto sucedió en un paciente con una infección por *Pseudomona*. El ectropión cicatricial del párpado inferior se trató con ungüento tópico a base de petrolato en todos los pacientes. La cirugía reconstructiva fue necesaria en tres pacientes con ectropión severo, en los que se utilizaron injertos de piel de cuero cabelludo retroauricular.

Dos pacientes con simbléfaron grave con limitación de movimientos oculares y diplopía fueron tratados con la escisión del simbléfaron más injerto autólogo de mucosa oral y pegamento de fibrina como el único adhesivo para el tejido injertado. Un caso de perforación corneal periférica pequeña se trató con pegamento de cianoacrilato y no necesitó más tratamiento una vez que el área perforada desarrolló una cicatriz vascularizada. Un paciente con conjuntivalización corneal total bilateral por deficiencia de células madre limbares (Fig. 4), con agudeza visual mejor corregida menor a (1,6) logMAR fue tratado con una Keratoprótesis tipo I de Boston (KPro) para afaquia con extracción extacapsular del cristalino, implante de lente intraocular de cámara posterior, vitrectomía por pars plana y un tubo de Baerveldt. Este paciente fue seguido por un período de 3 años, con agudeza visual estable y niveles de presión intraocular normales. Más pacientes se han sometido a la cirugía Kpro, serie que se informará por separado como parte del grupo latinoamericano Pan Cornea Kpro Study, que pronto se publicará.

Se requiere más investigación para establecer correlaciones fenotipo – genotipo y así proponer aplicaciones prácticas de nuevas terapias efectivas que aborden la fisiopatología subyacente de la EB en lugar de tratar las complicaciones de los ojos y la piel (34-36).

Este estudio aporta un enfoque novedoso a la clasificación clínica de la afectación ocular para cualquier oftalmólogo que examine pacientes con Epidermolisis bullosa, respaldado por una

fuerte correlación entre la clasificación dermatológica clásica de EB y las pruebas de laboratorio, y puede ayudar al clínico a predecir qué pacientes necesitan visitas de seguimiento más cercanas y tienen un mayor riesgo de complicaciones visuales que requerirán atención.

REFERENCIAS

1. Shinkuma S. Dystrophic epidermolysis bullosa: a review. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015;8:275–84.
2. Fine JD. Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa based on incidence and prevalence estimates from the National Epidermolysis Bullosa Registry. *JAMA Dermatol*. 2016;152:1231–1238
3. Fine JD, Eady RA, Bauer EA, et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:931–50.
4. Uitto J, Richard G. Progress in epidermolysis bullosa: genetic classification and clinical implications. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2004;131C: 61–74.
5. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, et al. Eye involvement in inherited epidermolysis bullosa: experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *Am J Ophthalmol*. 2004;138:254–262.
6. Tong L, Hodgkins PR, Denyer J, et al. The eye in epidermolysis bullosa. *Br J Ophthalmol*. 1999;83:323–326.
7. Dantas PE, Nishiwaki-Dantas MC, Seguin MH, et al. Bilateral corneal involvement in epidermolysis bullosa acquisita. *Cornea* 2001;20:664-7.
8. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, et al. Inherited epidermolysis bullosa: Updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70: 1103-1126.
9. Rashidghamat E, McGrath JA. Novel and emerging therapies in the treatment of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Intractable Rare Dis Res*. 2017;6:6–20.
10. Odorisio T, Di Salvio M, Orecchia A, et al. Monozygotic twins discordant for recessive dystrophic epidermolysis bullosa phenotype highlight the role of TGF-beta signalling in modifying disease severity. *Hum Mol Genet* 2014;23:3907–3922
11. Goldschneider KR, Good J, Harrop E, et al. Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association I. Pain care for patients with epidermolysis bullosa: Best care practice guidelines. *BMC Med*. 2014;12:178.
12. Møller-Pedersen T. Keratocyte reflectivity and corneal haze. *Exp Eye Res*. 2004;78:553–560.
13. Valenton MJ, Okumoto M. Toxin-producing strains of *Staphylococcus epidermidis* (albus). Isolates from patients with staphylococcal blepharoconjunctivitis. *Arch Ophthalmol* 1973;89:186–189.
14. Ficker L, Ramakrishnan M, Seal D, et al. Role of cell-mediated immunity to staphylococci in blepharitis. *Am J Ophthalmol*. 1991;111:473–79.

15. Bedran EG, Pereira MV, Bernardes TF. Ectropion. *Semin Ophthalmol.* 2010;25:59–65.
16. Kim KH, Mian SI. Diagnosis of corneal limbal stem cell deficiency. *Curr Opin Ophthalmol* 2017;28:355-62.
17. Intong LR, Murrell DF. Inherited epidermolysis bullosa: New diagnostic criteria and classification. *Clin Dermatol.* 2012;30:70–7.
18. Tong L, Hodgkins PR, Denyer J, et al. The eye in epidermolysis bullosa. *Br J Ophthalmol.* 1999;83:323–326.
19. Fine, JD. The classification of inherited Epidermolysis Bullosa: current approach, pitfalls, unanswered questions, and future directions. In: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, et al. (Orgs.) *Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic and laboratory advances and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry.* Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1999. p.20-47.
20. Coulombe PA, Kerns ML, Fuchs E. Epidermolysis bullosa simplex: A paradigm for disorders of tissue fragility. *J Clin Investig.* 2009;119:1784–1793.
21. Mallipeddi R, Bleck O, Mellerio JE, et al. Dilemmas in distinguishing between dominant and recessive forms of dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2003;149:810–818.
22. Lai-Cheong JE, JA McGrath. Kindler syndrome. *Dermatol Clin.* 2010;28:119-124.
23. Has C, Castiglia D, del Rio M, et al. Kindler syndrome: extension of FERMT1 mutational spectrum and natural history. *Hum Mutat.* 2011;32:1204–1212.
24. Jobard F, Bouadjar B, Caux F, et al. Identification of mutations in a new gene encoding a FERM family protein with a pleckstrin homology domain in Kindler syndrome. *Hum Mol Genet.* 2003;12:925–935.
25. Siegel DH, Ashton GH, Penagos HG, et al. Loss of kindlin-1, a human homolog of the *Caenorhabditis elegans* actin-extracellular-matrix linker protein UNC-112, causes Kindler syndrome. *Am J Hum Genet.* 2003;73:174–187
26. Tuori A, Uusitalo H, Burgeson RE, et al. The immunohistochemical composition of the human corneal basement membrane. *Cornea.* 1996;15:286–94.
27. Kühn T, Mezger M, Hausser I, et al. Collagen VII half-life at the dermal-epidermal junction zone: implications for mechanisms and therapy of genodermatoses. *J Invest Dermatol* 2016;136:1116–1123
28. Zimmer KP, Schumann H, Mecklenbeck S, et al. Esophageal stenosis in childhood: dystrophic epidermolysis bullosa without skin blistering due to collagen VII mutations. *Gastroenterology* 2002;122: 220-225.
29. Uitto J, Has C, Bruckner-Tuderman L. Cell-based therapies for epidermolysis bullosa - from bench to bedside. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012;10:803–7.
30. Wagner JE, Ishida-Yamamoto A, McGrath JA, et al. Bone marrow transplantation for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *N Engl J Med.* 2010;363:629-639

31. Titeux M, Pendaries V, Hovnanian A. Gene therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin.* 2010;28:361–66.
32. Pope E, Lara-Corrales I, Mellerio J, et al. A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:904–917.
33. El Hachem M, Zambruno G, Bourdon-Lanoy E, et al. Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:76–76.
34. Thanos M, Pauklin M, Steuhl KP, et al. Ocular surface reconstruction with cultivated limbal epithelium in a patient with unilateral stem cell deficiency caused by epidermolysis bullosa dystrophica hallopeau-siemens. *Cornea* 2010;29:462–464.
35. Koulisis N, Moysidis SN, Siegel LM, et al. Long-Term Follow-Up of Amniotic Membrane Graft for the Treatment of Symblepharon in a Patient With Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *Cornea* 2016;35(9):1242-4.
36. Yancey KB, Hintner H. Non-herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin.* 2010;28:67–77.

Palabras Clave :

[EPIDERMOLISIS BULLOSA, FENOTÍPICAGENOTÍPICA](#)

Material Suplementario

FIGURAS:

Figura 1: Paciente con epidermolisis bullosa distrófica recesiva con una cicatriz corneal central (compromiso ocular directo)

Figura 2: Paciente con Epidermolisis bullosa de la unión con compromiso ocular directo.

Figura 3: Paciente con síndrome de Kindler con compromiso ocular directo de su ojo derecho.

Figura 4: Déficit total de células madre limbares en un caso de Epidermolisis bullosa distrófica recesiva.

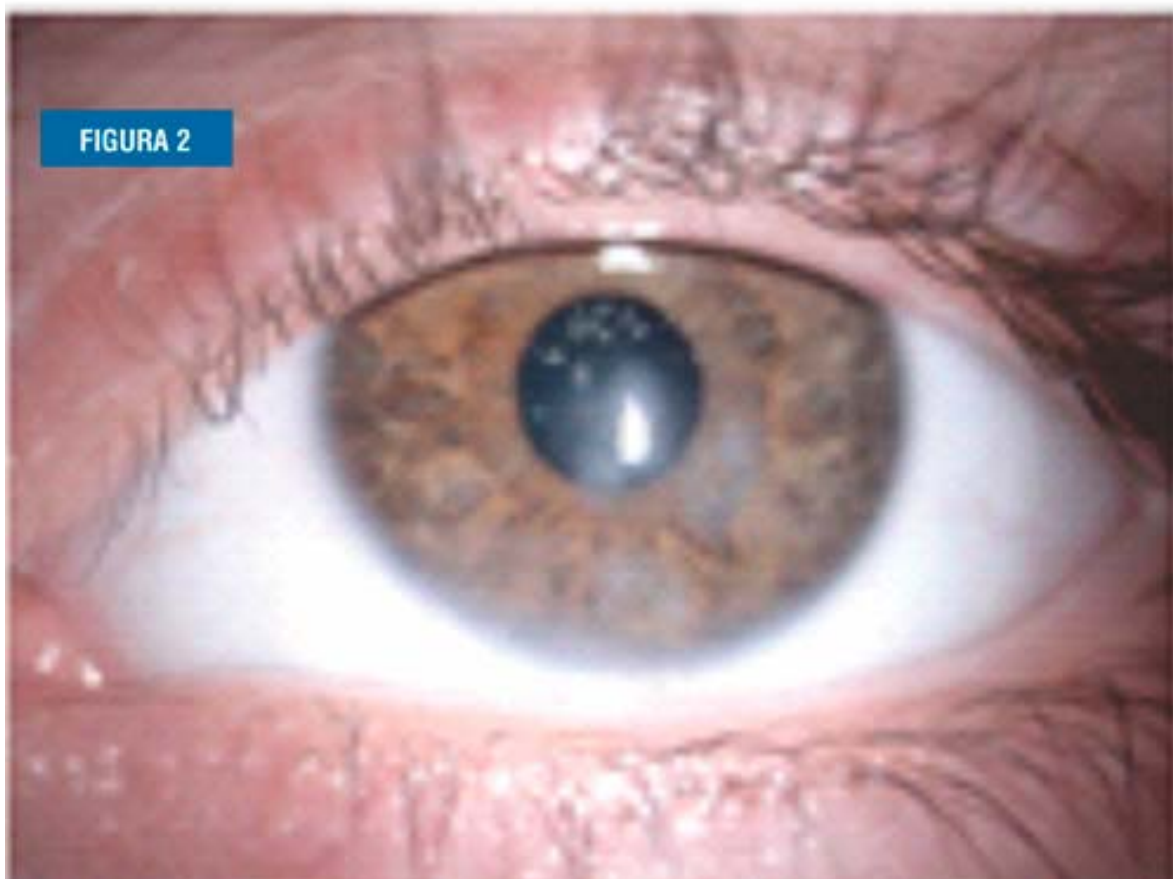
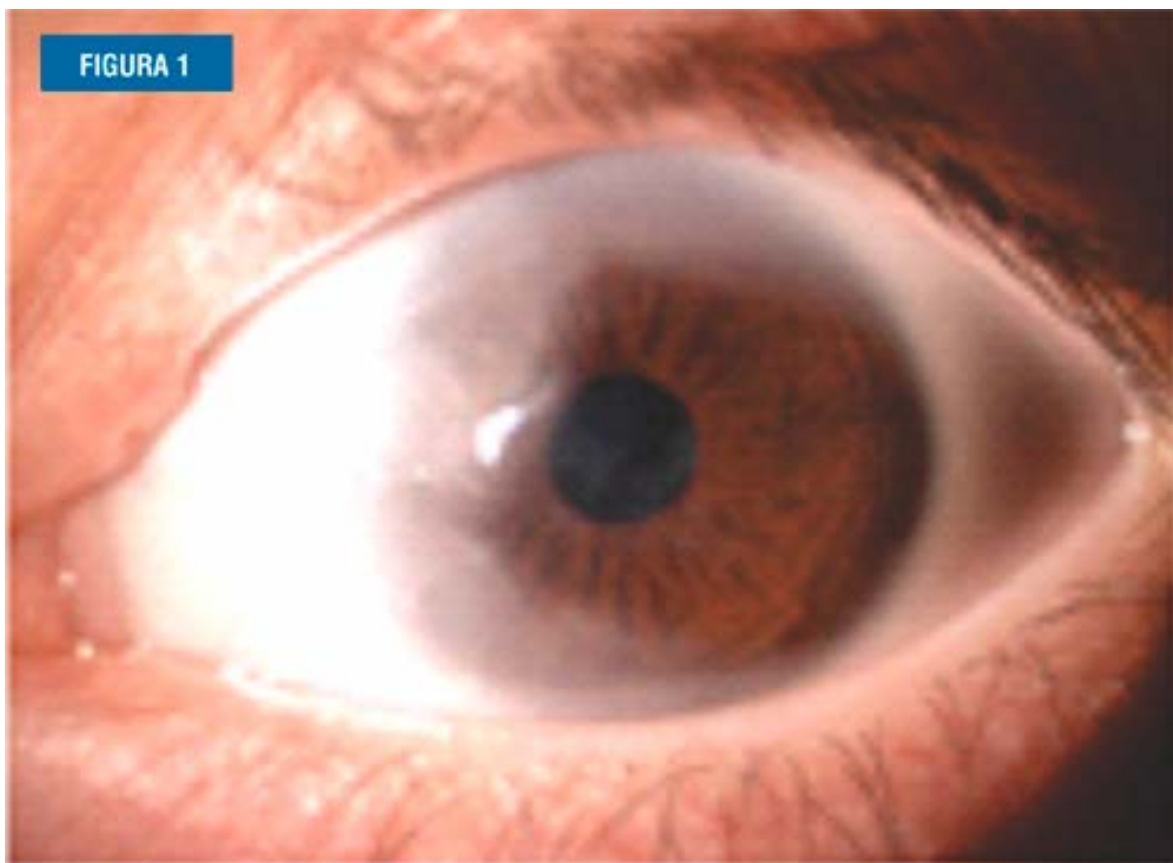




TABLA Nº 1

EB type	Pathogenesis
EB simplex (most common)	Autosomal dominant; most due to mutations in genes for keratins 5 and 14 expressed on epithelial cell cytoskeleton
	Intraepidermal separation
Junctional EB	Autosomal recessive; mutation in genes encoding hemidesmosomal proteins such as laminin 5 resulting in defective cell adhesion
	Intra-lamina lucida separation
Dystrophic EB	Autosomal recessive and autosomal dominant; type VII collagen mutation leading to defective anchoring fibrils
	Sub-basal lamina separation
Kindler syndrome	Autosomal recessive
	Separation at the level of the basal keratinocytes, within the lamina lucida, or sub-basal lamina separation

Pathogenesis and ultrastructural level of blister formation in each EB subtype.

TABLA Nº 2: Chart for evaluation of EB eye associated complications

Clinical Findings	Slit lamp examination		
Corneal Erosion	Absent / Present	Extension	Location
Corneal Conjunctivalization (LSCD)*	Absent / Present	Limbal clock hours compromised	
Symblepharon	Absent / Present	Lid involvement	
Ectropion	Absent / Present	Extension of eversion	
Anterior Blepharitis* (Collarettes)	Absent / Present		

**Limbal Stem Cell Deficiency*

TABLA Nº 3:

	Simplex EB (SEB)	Junctional EB (JEB)	Recessive dystrophic EB (RDEB)	Dominant dystrophic EB (DDEB)	Kindler syndrome (KS)
N	10	7	31	9	1
%	17.2	12.1	53.4	15.5	1.7
Age, yr mean (range)	17.1 (3-57)	4.9 (1-10)	17.03 (0-64)	15 (4-52)	13
Sex (M) %	50	71.4	54.8	55.5	0
Direct eye involvement n° (%)	0	2 (28.6)	16 (51.6)	0	1
Esophageal dilation n (%)	0	0	23 (74.2)	0	1
BCVA > 0.1 n eyes (%)	20 (100)	11 (78.6)	29 (46.8)	18 (100)	1 (50)
BCVA > 0.3 n eyes (%)	20 (100)	12 (85.7)	48 (77.4)	18 (100)	2 (100)
BCVA logMAR mean (sd)	0	0.1	0.2	0	0
Central corneal erosions or scarring n patients (%)	0	2 (21.4)	16(51.6)	0	1(100)
LSCD* n eyes (%) (limbal clock hrs of conjunctivalization)	0	0	8(12.9)	0	0
Ectropion n eyes (%)	0	2(14)	6(9.7)	0	0
Anterior Blepharitis + collarettes n eyes (%)	2(20%)	2(14,2)	15 (24.1)	0	0

USO DE PARCHE DE FIBRINA RICA EN PLAQUETAS (PRF) EN LA CONJUNTIVALIZACION DEL INJERTO DERMOGRASO PARA CAVIDADES ANOFTALMICAS

Daniela García Silva(1), Carmen Torres Arancibia (1) Alvaro Arellano Falcón (2) (1) Médico Oftalmólogo, Hospital Salvador, (2) Dentista Implantólogo, Hospital San José

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Una de las complicaciones al realizar un injerto dermograso es el retardo en la conjuntivalización de la superficie del injerto. **Propósito:** Demostrar que el parche de PRF puede ser una alternativa terapéutica en los casos de retardo de conjuntivalización de injertos dermograsos. **Materiales y métodos:** 3 pacientes con injertos dermograsos que presentaron retardo en la conjuntivalización se fijó el parche de PRF obtenido de sangre autóloga con sutura absorbible 7.0 a la superficie del injerto dermograso que aun no había sido conjuntivalizado. **Resultados:** En los 3 casos, a la semana se observó una avance importante en la conjuntivalización. **Conclusiones:** Los parches de PRF pueden ser una alternativa terapéutica para los casos de injertos dermograso que presentan un retardo en la conjuntivalización de su superficie. **Discusiones:** Si bien se logro encontrar una alternativa terapéutica segura y económica para los casos de injerto dermograso con retardo en su conjuntivalizacion, aun nos queda por determinar la velocidad de conjuntivalización , y como es la evolución en caso de instalarlo mas de una vez frente a una nueva detención.

Palabras clave: Injerto dermograso, concentrados plaquetarios, Fibrina rica en plaquetas (PRF), conjuntivalización.

SUMMARY

INTRODUCTION: One of the complications when performing a dermis-fat graft is the delay in the conjunctivalization of the graft surface. **Purpose:** to demonstrate that the PRF patch may be a therapeutic alternative in the cases of delayed conjunctivalization of dermis-fat grafts.

Materials and methods: 3 patients with dermis-fat grafts who had delayed conjunctivalization were given the PRF patch obtained from autologous blood with absorbable suture 7.0 to the surface of the dermis-fat graft that had not yet been conjunctivalized. **Results:** In all 3 cases, a significant advance in conjunctivalization was observed a week. **Conclusions:** PRF patches can be a therapeutic alternative for cases of dermis-fat grafts that present a delay in the conjunctivalization of their surface. **Discussion:** Although it was possible to find a safe and economical therapeutic alternative for the cases of dermis-fat graft with delay in its conjunctivalization, we still have to determine the conjunctivalization speed, and how is the evolution in case of installing it more than once in front of a new detention.

Key words: dermis-fat grafts, platelet concentrates, platelet rich fibrin (PRF), conjunctivalization.

INTRODUCCION

Los injertos dermograsos son una alternativa terapéutica en casos de imposibilidad o fracaso de implantes orbitarios previos . Son una alternativa segura, ya que al tratarse de tejido autólogo, no existe el riesgo de transmisión de virus y priones como puede ocurrir con el uso de parches de esclera preservada de un donante. Una de las complicaciones en este tipo de intervención es el retardo en la conjuntivalización de la superficie del injerto. En general, se espera una conjuntivalización del injerto entre 8 a 12 semanas (1). Por otra parte , y en contexto de investigaciones bioquímicas y de distintas especialidades médico -odontológicas, se ha estudiado la forma de obtener los componente más activos de la sangre, como lo son las plaquetas (ricas en factores de crecimiento) , fibrina y leucocitos , con el objeto de acelerar y potenciar los procesos de regeneración tisular. Es así como surgen los concentrados plaquetarios (CP) , obtenidos a través de distintos protocolos de centrifugación. Una de las familias de CP es la fibrina rica en plaquetas (PRF) la que por su consistencia puede ser moldeado como parche (2).

PROPÓSITO

Demostrar que los CP, tipo parche de fibrina rica en plaquetas (PRF) pueden ser una alternativa terapéutica segura y económica para pacientes con retardo de conjuntivalización de injertos dermograsos.

MATERIALES Y METODOS

Se eligieron 3 pacientes con injertos dermograsos que presentaron retardo en la conjuntivalización (TABLA 1).

La primera paciente fue una mujer de 18 años con un injerto dermograso por una cavidad retraída por evisceración sin implante post traumática que prácticamente no había conjuntivalizado a los 2 meses de evolución.

El segundo paciente fue un hombre de 55 años con un injerto dermograso por una cavidad irradiada en la infancia por Retinoblastoma con ausencia de fondos de saco que presentó un enlentecimiento en la conjuntivalización a las 4 semanas de evolución.

El tercer paciente fue una hombre de 20 años con un injerto dermograso por una extrusión de implante de silicona posterior a una evisceración traumática que inicialmente había conjuntivalizado adecuadamente, pero que en la última etapa de la conjuntivalización presentó una detención de esta.

Preparación del parche de PRF.

Mediante la extracción de sangre venosa de cada paciente y previo al consentimiento informado se extrajeron 20 cc de sangre venosa la que inmediatamente fue centrifugada a 2500 revoluciones por minuto (RPM) durante 12 minutos en tubos sin anticoagulante (FOTO 1) , obteniendo 2 muestras de concentrado plaquetario de cada paciente las que posteriormente fueron utilizados para formar el parche (FOTO 2 y 3). Dependiendo de la superficie a tratar

fueron utilizados 1 o 2 parches. Se indicó colirio de moxifloxacino 1 gota 4 veces al día por 15 días . Fijación a la superficie.

En los 3 casos se fijó el parche de PRF obtenido de sangre autóloga con sutura absorbible 7.0 a la superficie del injerto dermograso que aun no había sido conjuntivalizado. (FOTO 4 A y B).

RESULTADOS

En los 3 casos, a la semana de suturados los parches de PRF en la superficie sin conjuntivalizar , estos ya no se encontraban sobre el lecho, pero si se observó una avance importante en la conjuntivalización (FOTO 5). El el caso del paciente con menos superficie a conjuntivalizar, se logró el cierre completo a los 14 días (FOTO 4C).

CONCLUSIONES

Los parches de PRF impresionan ser una alternativa terapéutica segura y económica para los casos de injertos dermograso que presentan un retardo en la conjuntivalizacion de su superficie. Además por poseer factores de crecimiento identificados en el epitelio conjuntival (3-4) podrían ser considerados también una alternativa como tratamiento primario en conjunto al injerto dermograso.

DISCUSIONES

Si bien este trabajo constituye un gran avance respecto al uso de este tipo de CP en oftalmología, dándonos una alternativa terapéutica segura y económica para los casos de injerto dermograso con retardo en su conjuntivalizacion, aun nos queda por determinar la velocidad de conjuntivalización , y como es la evolución en caso de instalarlo mas de una vez frente a una nueva detención, para así poder establecer protocolos en relación a su uso.



FOTO 1 A: 10 cc de sangre venosa en cada tubo centrifugadas a 2500 RPM durante 12 minutos en tubos sin anticoagulantes.

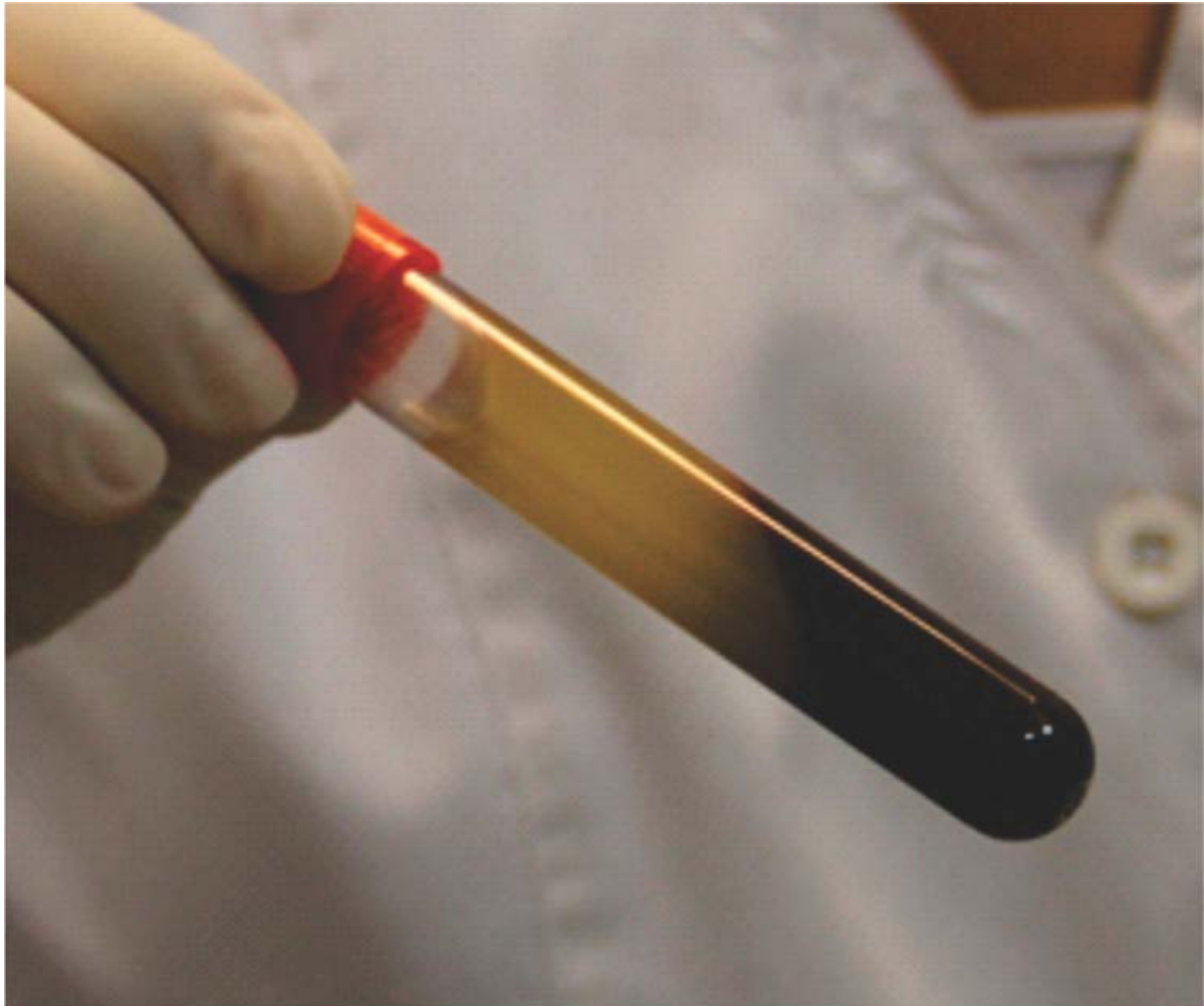


FOTO 1 B : Aspecto recién centrifugado



FOTO 1 C: Aspecto recién centrifugado.

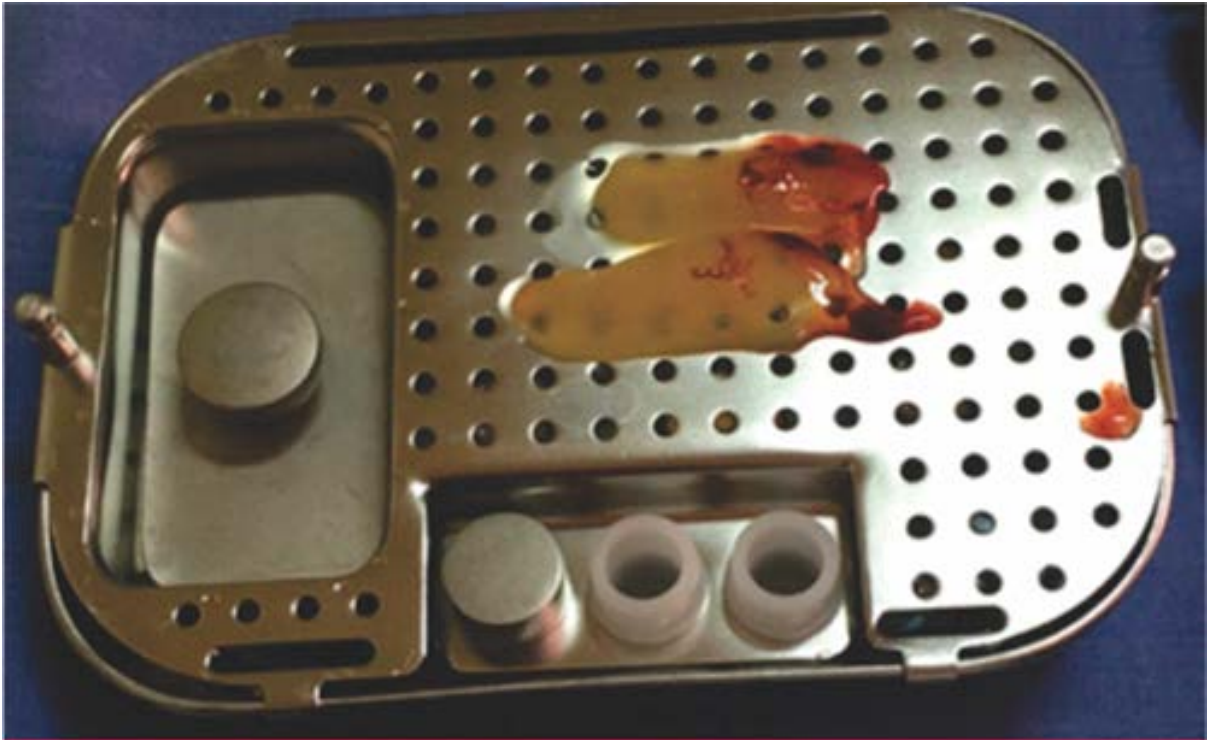


FOTO 2: PRF obtenido por proceso de centrifugación. Estos posteriormente fueron moldeados para formar el parche de PRF que se suturó sobre la superficie del injerto dermograso.

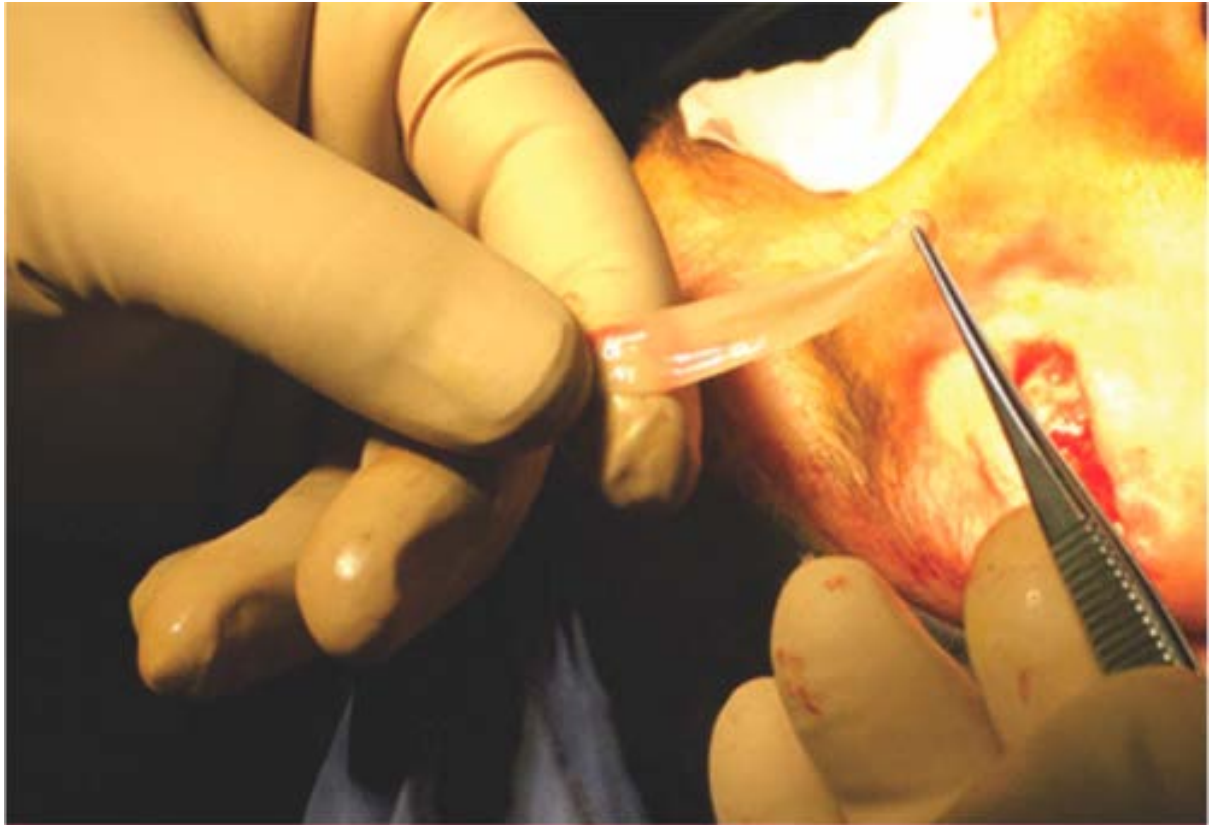


FOTO 3 : Aspecto final del parche de PRF , listo para ser suturado en la superficie del injerto dermograso

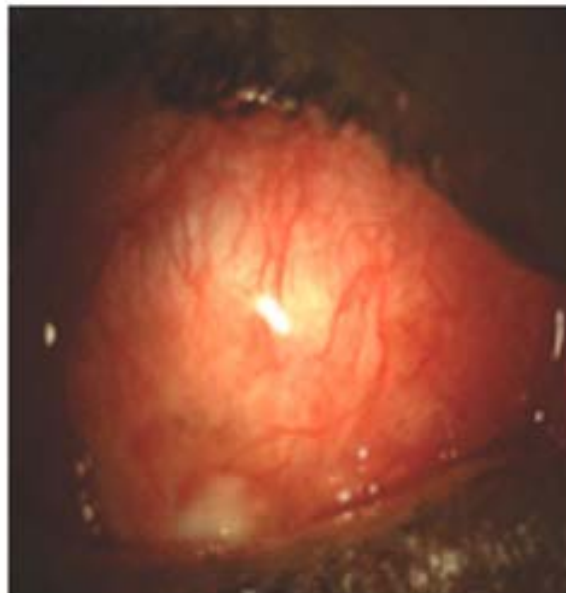


Foto 4: Aspecto sin parche (A), con parche (B) suturado a la superficie del injerto dermograso con Vicryl® 7.0, y (C) término de la conjuntivalización luego de 14 días de aplicación de parche PRF.

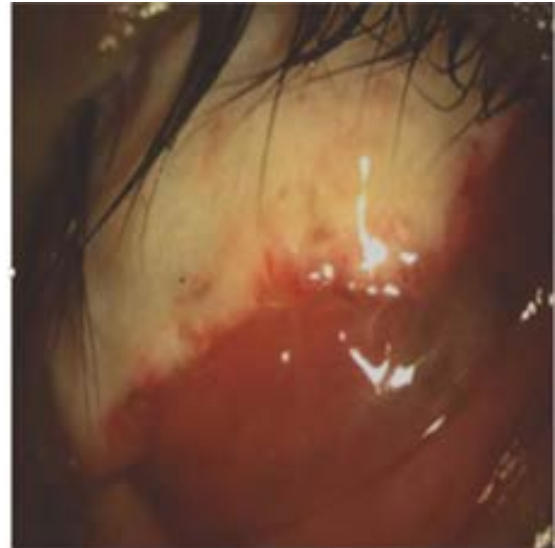


Foto 5: (A) Conjuntivalización detenida en injerto dermograso de 8 semanas de evolución, (B) avance conjuntival luego de la aplicación de parche PRF, ya desaparecido a los 12 días de evolución y C) conjuntivalización completa a las 6 semanas de

Material Suplementario

TABLA 1: Pacientes seleccionados para la utilización del parche de PRF

	SEXO	EDAD (AÑOS)	CAUSA DEL INJERTO DERMOGRASO	SEMANAS POST INJERTO DERMOGRASO
PACIENTE 1	Femenino	18	Evisceración sin implante post trauma	8
PACIENTE 2	Masculino	55	Cavidad irradiada por Retinoblastoma	4
PACIENTE 3	Masculino	20	Extrusión de implante en evisceración post trauma	12

BIBLIOGRAFIA

1. Kuzmanovic Elabjer B, basic M, Bosnar D, Elabjer E, Miletic D. Our experience with dermofat graft in reconstruction of anophthalmic socket. Orbit 2010 Aug; 29(4): 209-12)
2. Ehrenfest D., Sammartino G., Shibli J., Wang H., Zou D., Bernard J. Guidelines for the publication of articles related to platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma - PRP, or Platelet-Rich Fibrin - PRF): the international classification of the POSEIDO. POSEIDO. 2013;1)
3. Alio J., Rodriguez A., Martinez L., Luque A., Autologous Fibrin Membrane Combined With Solid Platelet – Rich Plasma in the Management of Perforated Corneal Ulcers: A Pilot Study. Jama Ophthalmol/vol 131 (no. 6), June 2013
4. Kim K. M., Shin Y-T, Kim H. K. Effect of autologous platelet-rich plasma on persistent corneal epithelial defect after infectious keratitis. Japanese Journal of Ophthalmology November 2012, Volume 56, Issue 6, pp 544-550)

Palabras Clave:

[parche fibra plaquetas](#), [injerto dermograso](#), [anoftalmicas](#)

RELACIÓN ENTRE MIOPIZACIÓN Y ADELGAZAMIENTO COROIDEO POR DESPLAZAMIENTO POSTERIOR DE RETINA EN LA EVOLUCIÓN DE LA UVEÍTIS DE VOGT-KOYANAGI-HARADA

Dr. Enzo Castiglione, Dr. Crescente López, Dr. Sebastián Cruz T, Javiera Aguirre E.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Vogt - Koyanagi - Harada (VKH) es una enfermedad autoinmune que se manifiesta como una panuveítis granulomatosa bilateral con compromiso extraocular en el sistema auditivo, meníngeo y cutáneo. (1) La prevalencia de VKH varía en diferentes poblaciones alrededor del mundo, siendo más común en Asia, América Latina y Medio Oriente, dándose con poca frecuencia en pacientes caucásicos (2). Fisiopatológicamente, estudios sugieren que esta condición estaría mediada por linfocitos T CD4+ dirigidos a melanocitos coroideos. Estos linfocitos T activados, iniciarían un proceso inflamatorio a través de la generación de citoquinas, IL 17 e IL 23, en individuos con tolerancia alterada a melanocitos por déficit de regulación en sus células T (3).

El diagnóstico de VKH se basa principalmente en la presentación clínica de la enfermedad, no existiendo pruebas serológicas específicas (4). Entre sus manifestaciones oculares se pueden presentar cambios coroideos, ya sea adelgazamiento o engrosamiento según la fase evolutiva en que se encuentre la enfermedad. El engrosamiento que se produce en la fase aguda es secundario al componente inflamatorio y exudación (5). Algunos estudios han demostrado que el tratamiento con corticoides ha logrado reducir el engrosamiento coroideo a los 12 meses desde que se inicia (6), en paralelo a una reducción del riesgo de pérdida severa de visión (<20/200) (7).

Se ha observado una tendencia significativa de adelgazamiento coroideo a medida que se resuelve la enfermedad (8). En pacientes con más de 6 meses de evolución se ha encontrado grosos coroideos subfocales menores que en controles de la misma edad (9). Múltiples estudios han demostrado mejoría significativa en aquellos pacientes que han iniciado tratamiento corticoesteroideal precoz a altas dosis, resolviendo - en la mayoría de los casos - completamente la inflamación, con menor incidencia de complicaciones a largo plazo (10). Entre las complicaciones tardías de VKH, se ha demostrado la presencia de cambios en la arquitectura escleral, incluyendo pacientes que aumentaron su miopía por aumento de la longitud axial del globo ocular con desplazamiento posterior de la retina como consecuencia (11). Por otro lado, existen estudios controversiales en retinosis pigmentaria en que el adelgazamiento coroideo se correlaciona con peor agudeza visual (12-13).

OBJETIVO

El propósito de este estudio es determinar la relación entre la miopización y adelgazamiento coroideo por desplazamiento posterior de la retina en pacientes con VKH.

METODOLOGÍA

Estudio descriptivo, retrospectivo. Se revisaron fichas clínicas de pacientes diagnosticados con uveítis de VKH entre el mes de julio 2012 al mes de febrero 2016 en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile, registrándose el grosor coroideo obtenido de la tomografía de coherencia óptica (OCT) y el equivalente esférico (EE) de la agudeza visual mejor corregida, al mes 3 y al mes 12 posterior al inicio del tratamiento corticoidal. Se aplicaron criterios diagnósticos internacionales para la inclusión de casos en fase aguda con no más de dos meses de evolución de los síntomas. Se utilizó la prueba no paramétrica Mann Whitney U para comparar variables. Se correlacionó variables mediante coeficiente de Spearman.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Diagnóstico confirmado de VKH.
2. Inicio de corticoterapia al momento del diagnóstico.
3. Seguimiento de al menos 1 año de evolución de VKH.

RESULTADOS

Doce ojos se incluyeron en el análisis primario (Tabla 1). El grosor coroideo (GC) fue significativamente menor ($p=0,01037$) al mes 12 (480 μm) en comparación al mes 3 (379,5 μm). (Figura 1) Sin embargo, el adelgazamiento coroideo no se asoció a mayor miopización ($p=0,3289$), evaluada por equivalente esférico (EE). Siendo el EE $-0,125$ al tercer mes y $-0,3125$ al duodécimo mes. (Figura 2).

Existe correlación lineal entre el adelgazamiento coroideo (AC) y equivalente esférico (Spearman's $\rho = -0,5480$) entre el mes 3 y el mes 12, sin embargo, sin diferencias significativas ($p=0,0651$) (Figura 3).

GRÁFICOS CORRELACIÓN EQUIVALENTE ESFÉRICO (EE) VS. ADELGAZAMIENTO COROÍDEO (AC)

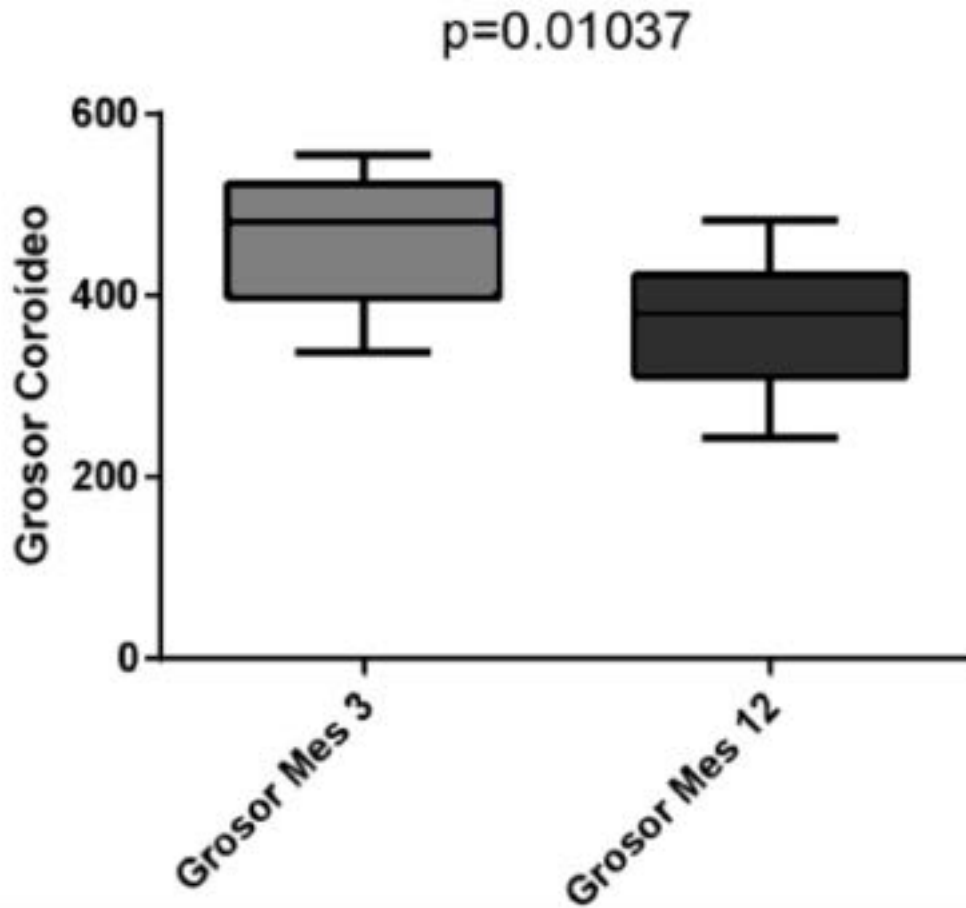


Figura 1. Gráfico grosor coroídeo mes 3 vs. mes 12

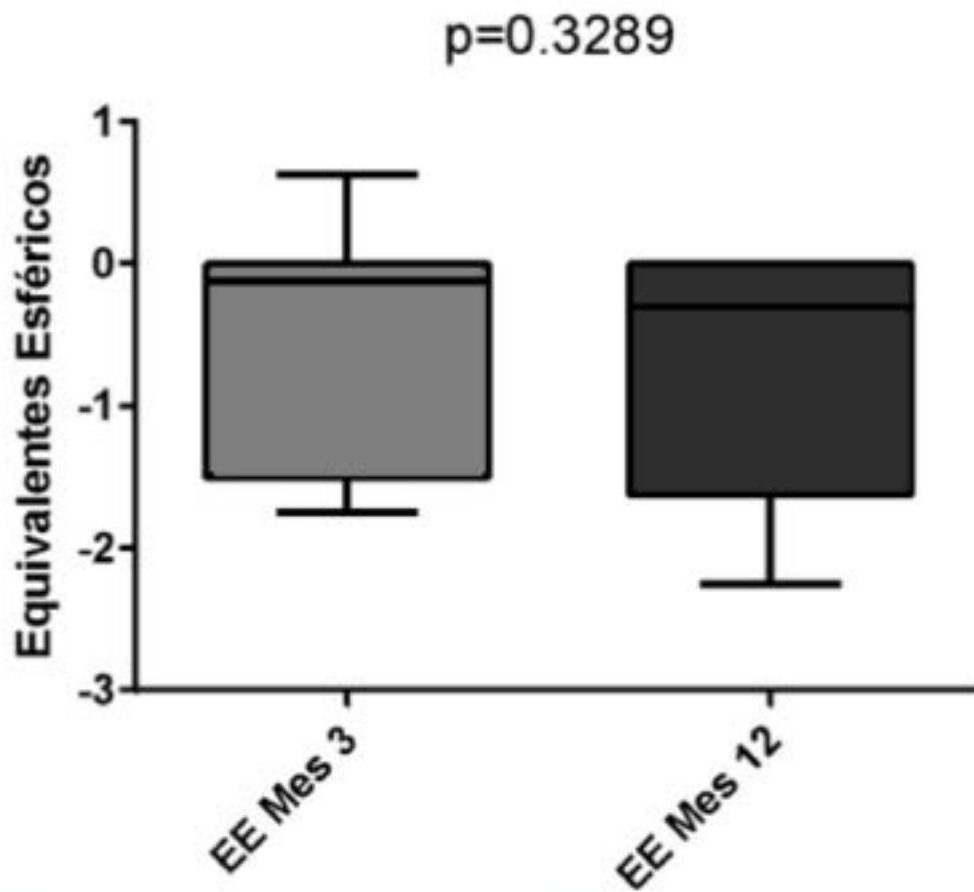


Figura 2. Gráfico equivalente esférico mes 3 vs. mes 12

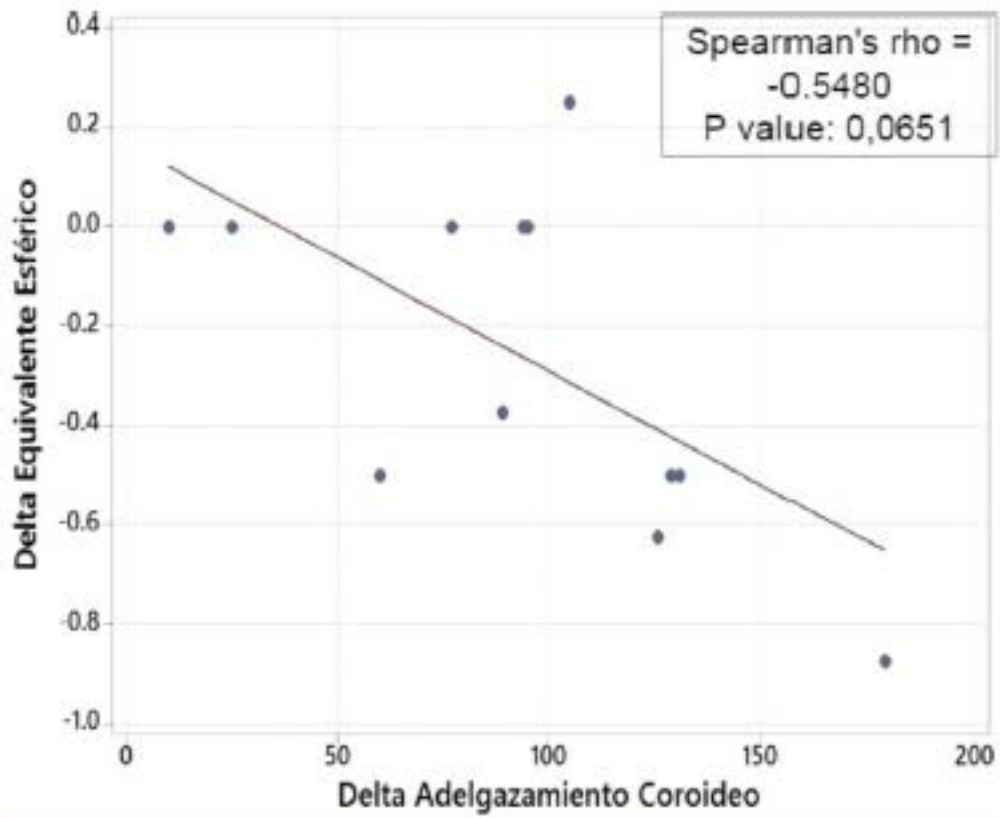


Figura 3. Gráfico correlación de Spearman Delta EE vs AC

		MES 3	MES 12	DELTA
1 OD	EE	-1.5	-1.25	0.25
	GC	356	251	105
1 OI	EE	-1.75	-1.75	0
	GC	337	242	105
2 OD	EE	0.625	0	-0.625
	GC	524	398	126
2 OI	EE	0.5	0	-0.5
	GC	555	426	129
3 OD	EE	-0.25	-0.25	0
	GC	379	302	77
3 OI	EE	-0.25	-0.25	0
	GC	467	373	94
4 OD	EE	-1.5	-2	-0.5
	GC	449	389	60
4 OI	EE	-1.75	-2.25	-0.5
	GC	542	411	131
5 OD	EE	0	0	0
	GC	503	478	25
5 OI	EE	0	0	0
	GC	493	483	10
6 OD	EE	0	-0.875	-0.875
	GC	516	337	179
6 OI	EE	0	-0.375	-0.375
	GC	461	372	89

DISCUSIÓN

En nuestra casuística se confirma que existe adelgazamiento coroideo entre el mes 3 y el mes 12 de evolución de la enfermedad VKH.

Asimismo, se observa que existe tendencia entre el delta de grosor coroideo y el delta del equivalente esférico, es decir, a mayor adelgazamiento de la coroides hay mayor miopización (Spearman's $\rho = -0,5480$). Si bien no existe significancia en esta correlación, es posible que esta se confirme con un aumento del número de pacientes.

En este estudio se analizaron ambos ojos de 6 pacientes (12 ojos), llama la atención que en la mitad de los pacientes (1,3 y 5) existía adelgazamiento coroideo prácticamente sin miopización (Delta 0 EE en 5/6 ojos, delta 0,25 en el otro ojo). Esto podría sugerir que existen otras variables relacionadas a la miopización - que afectarían ambos ojos - no evaluadas en este estudio. También podrían existir algunos mecanismos compensatorios durante la evolución de la enfermedad que podrían explicar un adelgazamiento coroideo menor al esperable en algunos pacientes.

REFERENCIAS

1. Moorthy RS et al. VKH Syndrome. *Surv Ophthalmol* 1995; 39: 265-292.
2. Ohno S, Char DH, Kimura SJ, et al. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1977;83(5):735-740.
3. Chi W, Yang P, Li B, et al. IL-23 promotes CD4+ T cells to produce IL-17 in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(5):1218-1224. doi:10.1016/j.jaci.2007.01.010.
4. Zhang XY, Wang XM, Hu TS. Perfilación de antígenos de leucocitos humanos en el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. *Am J Ophthalmol* 1992; 113: 567.
5. Maruko I, et al. Subfoveal choroidal thickness after treatment of VKH disease. *Retina* 2011;31(3):510-7.
6. Nakayama M, et al. Enhanced depth imaging OCT of the choroid in VKH disease. *Retina*. 2012 Nov-Dec;32(10):2061-9
7. Bykhovskaya I, Thorne JE, Kempen JH, et al. Vogt-Koyanagi-Harada disease: clinical outcomes. *Am J Ophthalmol* 2005; 140:674-678.
8. Fong AH, et al. Choroidal evaluation using enhanced depth imaging SDOCT in VKH disease. *Retina* 2011;31(3):502-9.
9. Da Silva FT, et al. Enhanced depth imaging OCT in long-standing VKH disease. *Br J Ophthalmol*. 2013 Jan;97(1):70-4

10. Chee SP, Jap A, Bacsal K. Spectrum of Vogt-Koyanagi-Harada disease in Singapore. *Int Ophthalmol* 2007; 27:137–142.
11. Harada Y, et al. Changes in Scleral Architecture in Chronic VKH Disease. 2015 Dec 8:1-8.
12. Dhoot DS, et al. Evaluation of choroidal thickness in retinitis pigmentosa using enhanced depth imaging OCT. *Br J Ophthalmol*. 2013 Jan;97(1):66-9
13. Ayton LN, et al. Choroidal thickness profiles in retinitis pigmentosa. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2013 May;41(4):396-403.

Palabras Clave :

miopización, coroides, retina, UVEÍTIS DE VOGT-KOYANAGI-HARADA

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EVOLUTIVA DEL MELANOMA DE COROIDES

Dra. Natalia Urquiola Cortés¹, Dr. Sergio Ardiles Cáceres¹, Dr. Adolfo Acosta Barriga¹, Dr. Marcelo Unda Chiavegat², Dra. Ingrid Muñoz Lopez³, Dr. Eduardo Hering Rojas⁴, Dr. Cristian Montecinos Contreras⁵.

RESUMEN

PROPÓSITO: Caracterizar clínica y evolutivamente una serie de casos de melanoma coroideo (MC) de tres hospitales públicos de Santiago. **MÉTODOS:** Estudio retrospectivo de 6 casos atendidos entre 2010 y 2016. Revisión ficha clínica. Estadística con Stata. **RESULTADOS:** Igual frecuencia por sexo y lateralidad. Edad promedio 52 años. Síntomas: disminución agudeza visual (100%), entopsias (33%). Biomicroscopía en 4 casos con tumor coroideo visible y 1 con catarata total. Tumor pigmentado (100%) y desprendimiento de retina (33%). Ecografía estandarizada demostró tumor de reflectividad característica. Diámetro basal promedio de 14,6 mm. Cuatro casos localizados y uno con metástasis. Histología: células mixtas (50%), epitelioideas (33%) y fusadas (17%). Se enucleó a todos los pacientes. Sobrevida media de 17 meses. **CONCLUSIONES:** MC de similar presentación a lo reportado en la literatura, mal pronóstico en sobrevida si existen metástasis. Sería útil realizar estudios cooperativos, ya que no existe estadística chilena publicada sobre MC.

PALABRAS CLAVE: melanoma coroideo, características clínicas, braquiterapia, enucleación, sobrevida.

ABSTRACT

PURPOSE: Clinically and evolutionarily characterize a series of choroidal melanoma (MC) cases from three public hospitals in Santiago. **METHODS:** Retrospective study of 6 cases treated between 2010 and 2016. Clinical record review. Statistics with Stata. **RESULTS:** Same frequency by sex and laterality. Average age 52 years. Symptoms: decreased visual acuity (100%), entropy (33%). Biomicroscopy in 4 cases with visible choroidal tumor and 1 with total cataract. Pigmented tumor (100%) and retinal detachment (33%). Standardized ultrasound showed characteristic reflectivity tumor. Mean baseline diameter 14.6 mm. Four localized cases and one with metastasis. Histology: mixed cells (50%), epithelioid (33%) and fused (17%). All patients were enucleated. Average survival of 17 months. **CONCLUSIONS:** MC of similar presentation to that reported in the literature, poor prognosis in survival if metastases exist. It would be useful to conduct cooperative studies, since there is no published Chilean statistics on MC.

KEY WORDS: choroidal melanoma, clinical features, brachytherapy, enucleation, survival.

INTRODUCCIÓN

El melanoma coroideo (MC) es el tumor intraocular primario maligno más frecuente en adultos. Se origina desde los melanocitos uveales, surgiendo en la coroides en un 75% y menos comúnmente en cuerpo ciliar o iris (1,2). Presenta una incidencia de 4 a 5 casos por millón de

habitantes al año y en Estados Unidos se estima que aproximadamente 2.500 personas desarrollan MC anualmente (3).

La edad promedio al momento del diagnóstico es de 55 años, siendo raramente diagnosticado en niños (4,5). Se describe, para todas las edades, una leve mayor incidencia en hombres (4.9 por millón) en relación a las mujeres (3.7 por millón) (3). Es una entidad con baja incidencia, pero que presenta una elevada mortalidad (6), de allí el interés en estudiar sus características clínicas y evolutivas.

Entre los factores predisponentes están ojos y piel claros, exposición a rayos ultravioleta (UV), nevo coroídeo previo, melanocitosis oculodérmica, raza (muy frecuente en caucásicos y sólo un 1 a 2% en afroamericanos y asiáticos), tabaquismo, neurofibromatosis, síndrome del nevo displásico (1,7). Las metástasis ocurren vía hemática, fundamentalmente a hígado y en menor porcentaje a pulmones y cerebro. (8).

El tratamiento a realizar dependerá del tamaño de la lesión, localización, características asociadas, estado del ojo contralateral, estado sistémico del paciente y si existe o no diseminación. Las opciones terapéuticas incluyen termoterapia transpupilar, braquiterapia, irradiación por partículas cargadas, resección local o enucleación (2,9). De éstos, los dos más frecuentemente empleados son la braquiterapia y la enucleación.

Son factores indicativos de mala evolución y peor pronóstico: tamaño tumoral grande, configuración difusa, patrón histológico de células epitelioideas (menos del 30% de sobrevivida a 5 años) (8), pérdida del cromosoma 3 y diseminación extraocular (10,11).

El presente trabajo tiene como propósito describir las características clínicas y evolutivas de una serie de casos de melanoma coroídeo de tres hospitales públicos de Santiago.

Material y Método

Estudio retrospectivo, descriptivo, de una serie de casos de melanoma coroídeo atendidos entre 2010 y 2016 en tres hospitales de Santiago: Complejo Asistencial Barros Luco (CABL), Hospital San Juan de Dios (HSJD) y Hospital San Borja Arriarán (HSBA).

Para poder acceder a todos los casos atendidos en el periodo estudiado, se realizó una búsqueda simultánea en fichas clínicas, libros de pabellón (enucleaciones por melanoma coroídeo) y archivos de Anatomía Patológica (biopsias informadas como melanoma coroídeo). Una vez identificados los casos, se recolectaron los datos desde la ficha clínica de cada paciente, siendo estos registrados en una planilla Excel para su posterior procesamiento. El tiempo de seguimiento se estableció en 5 años a partir del diagnóstico. El análisis estadístico se llevó a cabo con software Stata.

RESULTADOS

Durante el período estudiado, se atendieron un total de 6 pacientes con diagnóstico de melanoma coroídeo (3 casos en CABL, 2 casos en HSJD y uno en HSBA), cuyas principales características se resumen en la tabla 1*.

Presentaron igual distribución por sexo (50% en mujeres y 50% en hombres) y lateralidad (3 casos presentaron compromiso del ojo derecho y los tres restantes del izquierdo).

La edad promedio al diagnóstico fue de 52 años (con un rango de 30 a 76 años).

El síntoma más frecuente al momento de la primera consulta fue disminución de agudeza visual (AV), presente en el 100% de los casos, seguido por entopsias (33%, 2 casos), dolor ocular (17%, un caso) y catarata (17%, un caso) (ver gráfico 1).

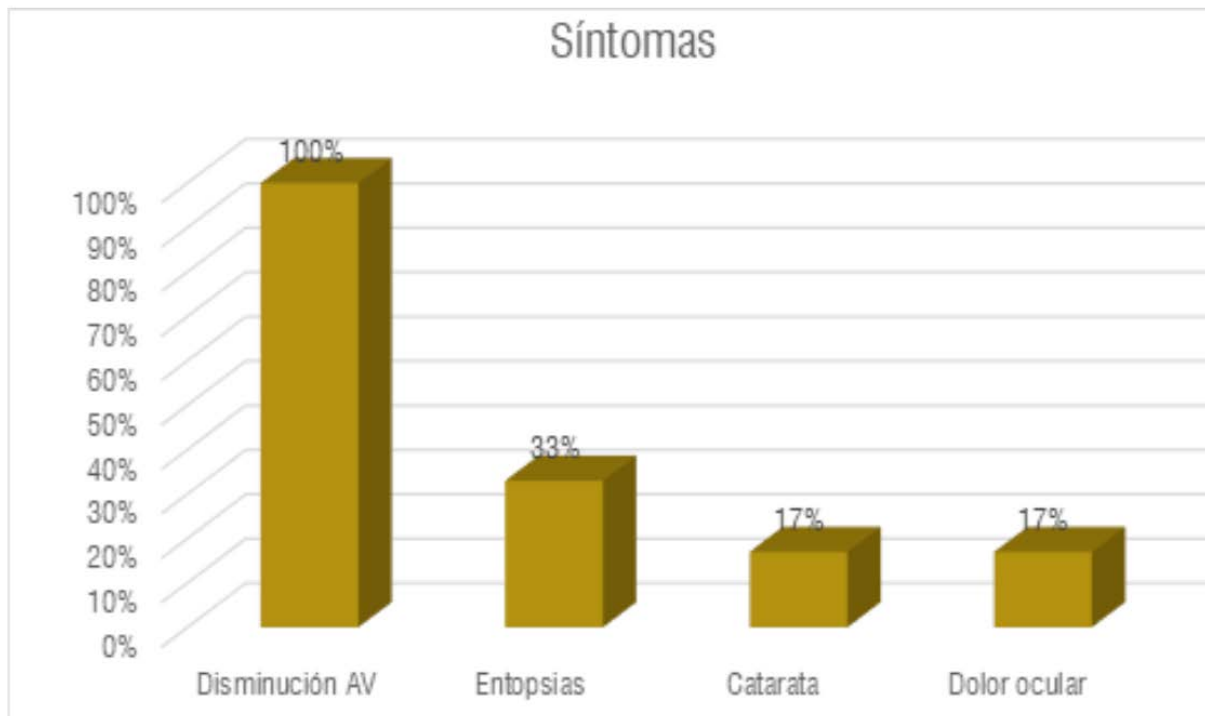
Gráfico 1: Frecuencia de síntomas al momento de la primera consulta.

* Tabla 1: Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con melanoma coroideo

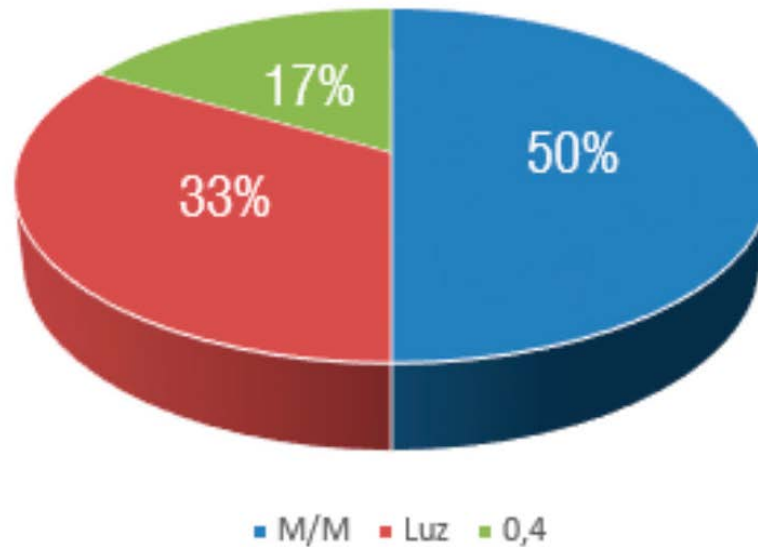
CASO	SEXO EDAD (AÑOS)	OJO AFECTADO	SINTOMAS	TAMAÑO	HISTOLOGÍA	TRATAMIENTO	METÁSTASIS
1	F/65	OI	Disminución AV, dolor ocular	Grande	Células mixtas	Enucleación	si
2	M/30	OD	Disminución AV	Mediano	Células epiteloides	Enucleación	no
3	F/51	OI	Disminución AV, entopsias	Grande	Células mixtas	Enucleación	no
4	M/47	OD	Disminución AV, entopsias	Mediano	Células fusadas	Enucleación	no
5	F/76	OD	Disminución AV, cataratas	Mediano	Células epiteloides	Enucleación	no
6	M/48	OI	Disminución AV	Grande	Células mixtas	Enucleación	no

La AV fue de movimiento de manos (M/M) en el 50% de los casos (3 pacientes), percepción de luz en el 33% (2 pacientes) y 0,4 en un 17% (1 paciente), (ver gráfico 2).

Gráfico 2: Agudeza visual al momento de la primera consulta.



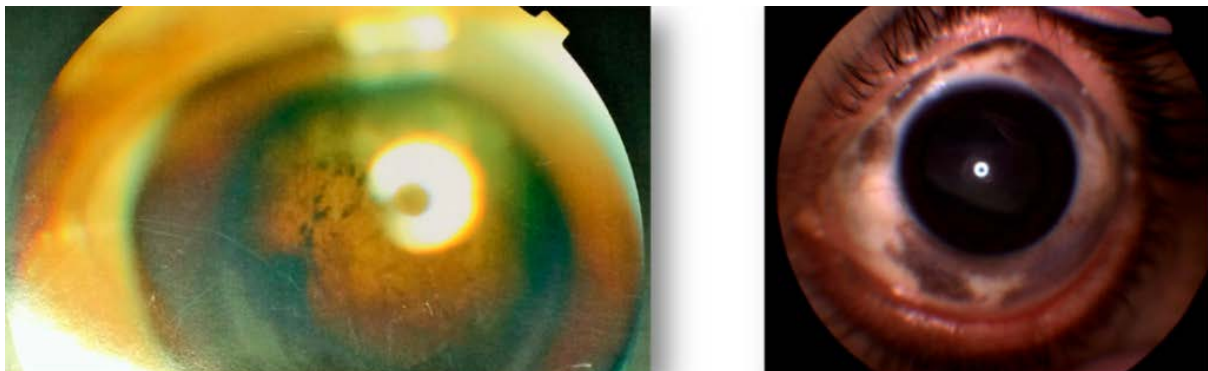
Agudeza visual primera consulta



La presión intraocular (PIO) fue normal en el 83% (5 casos) y elevada en un caso (17%), que desarrolló glaucoma por cierre angular secundario al tumor.

La biomicroscopía mostró en 4 casos tumor coroideo visible (67%) (ver figura 1a), en un caso se observaba una catarata total y un caso con segmento anterior normal. Además un paciente presentaba melanocitosis oculodérmica (ver figura 1b).

Figura 1: Biomicroscopía. 1a. Caso con tumor coroideo visible. 1b. Caso con melanocitosis oculodérmica.



El examen de Fondo de ojo reveló tumor coroideo pigmentado en un 100% (6 casos) y desprendimiento de retina seroso perilesional en un 33% (2 casos) (ver figura 2).

Figura 2: Fondo de ojo de uno de los pacientes, se observa haz vitreo, tumor coroideo inferior con áreas pigmentadas y no pigmentadas y desprendimiento de retina seroso perilesional.



En cuanto a exámenes de imagen, la ecografía estandarizada fue característica, mostrando un tumor de mediana a baja reflectividad en el 100% de los casos. La ecografía B evidenció un tumor exofítico en todos los casos, con aspecto en domo en un 83% (5 casos) y en hongo en un 17% (1 caso) (ver figura 3).

Figura 3a. Ecografía B que muestra lesión exofítica en domo. 3b. Ecografía B con lesión exofítica con aspecto en hongo.



El diámetro basal promedio de la lesión fue de 14,6 mm (rango de 10 a 20 mm). En el momento del diagnóstico, según los criterios del Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS, 6), 3 tumores eran de tamaño mediano y 3 grandes.

Cuatro casos (67%) se diagnosticaron en un estadio localizado (ver figuras 4 y 5) y dos (33%) presentaban afectación extraescleral.

Figura 4: Tomografía computada de cerebro, órbita y cavidades paranasales, con contraste. Corte coronal en que se observa masa intraocular izquierda hiperdensa en relación al contenido intraocular. rvió óptico y otro con metástasis hepática.

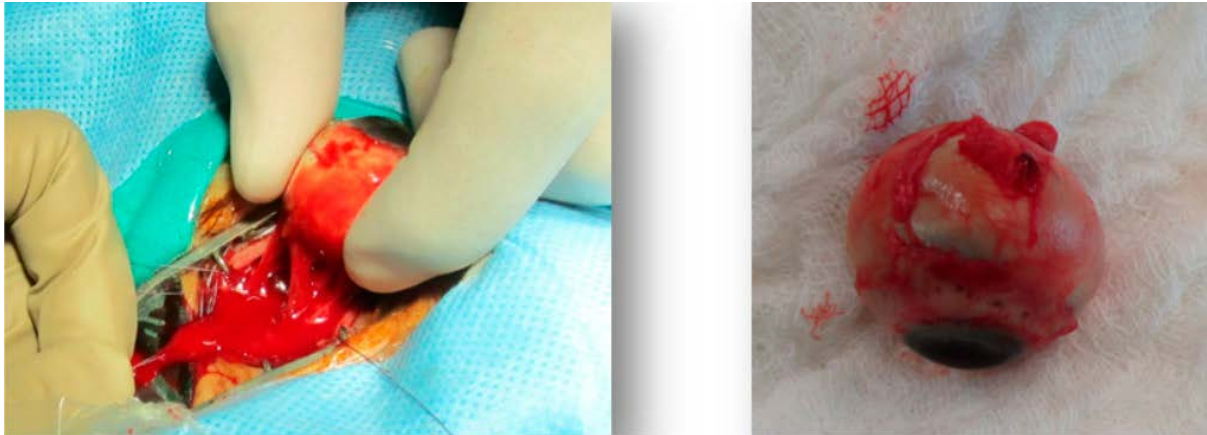


Figura 5: Resonancia magnética de cerebro, órbita y cavidades paranasales en T2. 5a. Corte coronal que muestra masa intraocular derecha, exofítica, hipointensa. 5b. Corte axial, que muestra tumor exofítico hipotenso, que se mantiene dentro de los márgenes del bulbo ocular.



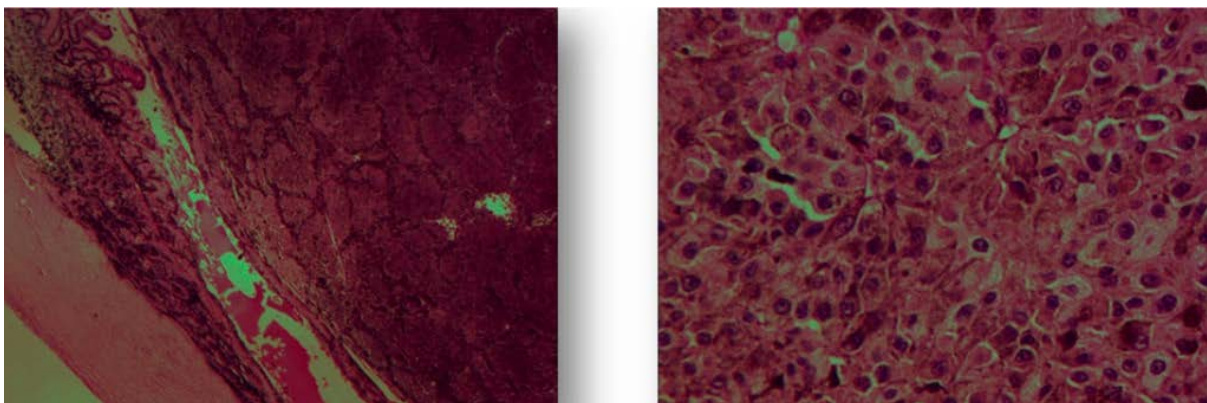
En cuanto al tratamiento, se realizó enucleación a todos los pacientes, sin terapias médicas asociadas (ver figura 6).

Figura 6: Enucleación, se muestra parte de la cirugía (6a) y espécimen a enviar a anatomía patológica (6b).



El tipo histológico más frecuente fue células mixtas (50%, 3 casos), seguido por el de células epitelioideas (33%, 2 casos) y de células fusadas (17%, 1 caso) (ver figura 7).

Figura 7: Histología. 7a. Se observa microfotografía de ojo enucleado, tinción hematoxilina eosina, que muestra gran masa tumoral que estrecha el ángulo iridocorneal. 7b. A mayor aumento, se observan células pleomórficas con grandes núcleos y citoplasma abundante, configurando un patrón de células epitelioideas. Además abundantes mitosis.



A la fecha ha fallecido un paciente, el cual presentó metástasis hepáticas y su deceso ocurrió 4 meses después de la cirugía. La supervivencia media desde el diagnóstico fue de 17 meses (con un intervalo que va desde 4 a 72 meses).

DISCUSIÓN

Durante el periodo estudiado, 6 casos de melanoma coroideo se diagnosticaron y trataron en los tres hospitales incluidos en esta revisión. Estos centros en conjunto atienden una población de aproximadamente 3 millones de personas, por lo que, de acuerdo a la incidencia reportada en series mundiales (3), esperábamos encontrar un mayor número de casos. Esta diferencia con

respecto a la literatura puede ser explicada por el hecho de que hay pacientes que son diagnosticados y derivados a otros centros para estudio y tratamiento.

En nuestra serie de casos, el melanoma coroideo se presentó con igual distribución por sexo y lateralidad, lo que es coincidente con lo encontrado en la mayoría de las series (3,4,5,12). diagnósticos fueron similares a lo reportado en la literatura.

La edad promedio (52 años) y los síntomas al momento del diagnóstico fueron similares a lo reportado en la literatura (12,13,14), presentándose como principales motivos de consulta la disminución de AV y la presencia de entopsias. En un 87% de los casos la AV estaba severamente alterada, siendo de MM o percepción de luz. Esta baja tan marcada de AV se explica por lo tardío del diagnóstico.

La PIO estaba aumentada sólo en un caso, producto de un cierre angular secundario al tumor coroideo (ver figura 7a). Esta asociación ha sido establecida por múltiples autores (15,16) y se ve principalmente en tumores uveales del segmento anterior o grandes del segmento posterior, generalmente en un ojo anatómicamente predispuesto.

En cuanto a las características de la lesión, Shields y colaboradores realizaron una revisión de 8.033 pacientes con diagnóstico de melanoma uveal y encontraron que la presentación más frecuente al momento del diagnóstico fue tumor coroideo pigmentado (85% de los casos) (17), subyacente a la retina, con un diámetro basal promedio de 11,3 mm (8). Nuestros resultados se acercan a lo reportado por Shields, con presencia de tumor coroideo pigmentado en el 100% de los pacientes y diámetro basal de 14,6 mm en promedio.

La ecografía estandarizada fue característica, con reflectividad media a baja en todos los casos. El melanoma coroideo puede aparecer en una de tres configuraciones, incluyendo en domo (75%), en hongo (20%) o difuso (5%) (8,18). Estas frecuencias son similares a las nuestras, con un patrón en domo en el 83% de los casos, seguido por configuración en hongo en el 17%. El tipo histológico más frecuente fue células mixtas (50%, 3 casos), seguido por el de células epitelioideas (33%, 2 casos). El tipo fusiforme, asociado con un mejor pronóstico, fue el menos frecuente, presentándose sólo en un caso. (1).

Respecto al tratamiento, en nuestra serie de casos a todos los pacientes se les realizó enucleación, con una sobrevida media desde el diagnóstico de 17 meses. La menor sobrevida fue de 4 meses, en un paciente que presentaba metástasis hepáticas, siendo coincidente con lo reportado en series mundiales, con sobrevida media de seis meses en presencia de metástasis hepáticas (19,20) y de 19 a 28 meses para localizaciones extrahepáticas (20).

CONCLUSIONES

El melanoma coroideo es una enfermedad de baja incidencia, pero con una elevada mortalidad si existen metástasis al momento del diagnóstico. Se debe tener un alto índice de sospecha, ya que un diagnóstico precoz determina el pronóstico.

Resultados publicados por el COMS del seguimiento de pacientes con melanoma coroideo de tamaño mediano, a quienes se les realizó braquiterapia con Iodo 125, confirmaron la eficacia de este tratamiento en el control de la enfermedad y preservación del globo ocular, sin detrimento en la sobrevivencia respecto a la enucleación (13). En nuestra casuística, la mitad de los MC eran de tamaño mediano, sin embargo, todos fueron tratados mediante enucleación. Con

estos datos, sería importante desarrollar y establecer técnicas terapéuticas conservadoras en hospitales públicos, para melanomas coroideos de tamaño mediano, preservando el globo ocular.

Dado el bajo número de casos, sería útil realizar estudios cooperativos multicéntricos que nos permitan caracterizar mejor esta patología, tomando en cuenta que no existe estadística chilena publicada al respecto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Neil J. Friedman MD, Peter K. Kaiser. Review of ophthalmology, 2016.
2. Shields JA, Shields CL. Intraocular tumors. An atlas and textbook; 2008;pp 59-196
3. Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1993-1997. *Ophthalmology* 2003;110:956-961.
4. Shields CL, Shields JA, Milte J. Uveal Melanoma in teenagers and children: a report of 40 cases. *Ophthalmology* 1991;98:1662-6
5. Shields et al. Choroidal melanoma: clinical features, classification and top 10 pseudomelanomas. *Curr Opin Ophthalmol* 2014;25:177-185.
6. Collaborative Ocular Melanoma Study. Factors predictive of growth and treatment of choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1537-1544
7. Shields CL, Furuta M et al. Choroidal nevus transformation into melanoma. Analysis of 2514 consecutive cases. *Arch Ophthalmol* 2009;127:981-987.
8. Shields CL, Furuta M et al. Metastasis of uveal melanoma milimeter by milimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol* 2009;127:989-998.
9. Shields CL, Shields JA. Surgical removal of intraocular tumors: dismissing old wives' tales. *Am J Ophthalmol* 2013;156:3-4.
10. Coupland SE, Campbell I, Damato B. Routes of extraocular extensión of uveal melanoma risk factors and influence on survival probability. *Ophthalmology* 2008;115:1778-85
11. Damato B, Duke C, Coupland See et al. Cytogenetics of uveal melanoma: A 7-year clinical experience. *Ophthalmology* 2007;114:1925-31.
12. J. Shields, C. Shields. Management of posterior uveal melanoma. *Ophthalmology* 2015;122(2):414-428
13. COMS group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:1684-93.
14. Richi P, Shields CL. Headache or eye pain as the presenting feature of uveal melanoma. *Ophthalmology* 2013;120:1946-1947
15. Shields MB, Klintworth GK. Anterior uveal melanomas and intraocular pressure. *Ophthalmology*. 1980;87:503-17

16 Nicoletti AGB et al. Atypical choroidal melanoma: report of 3 cases. Clinics 2006;61 (1):79-82.

17. Shields CL, Kaliki S, Furuta M. Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma base don age at presentation in 8033 cases. Retina 2012;32:1363-1372.

18. Shields CL et al. Diffuse versus non diffuse small choroidal melanoma: comparative analysis in 1751 cases. Retina 2013;33:1763-1776.

19. Bedician AY. Metastatic uveal melanoma therapy: Current options. Int Ophthalmol Clin 2006;46:151-66.

20. Diener West M, Reynolds SM et al. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma. Arch Ophthalmol 2005;123:1639-43.

Palabras Clave:

[melanoma](#), [coroides](#)

LIMITACIÓN VISUAL ASOCIADA A ERROR REFRACTIVO EN ESCOLARES CHILENOS

Autores: Fernando Barria von-Bischhoffshausen(1,2), Francisco Conte Silva(3), Cecilia Zapata Alegría(1), Sergio Muñoz Navarro(4) y Juan Carlos Silva(5) (1) Médico Oftalmólogo, Servicio de Oftalmología, Hospital Regional de Concepción. (2) Departamento de Especialidades, Facultad de Medicina Universidad de Concepción. (3) Médico Oftalmólogo, Fundación Oftalmológica Los Andes, Santiago (4) Bioestadístico, Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina Universidad de La Frontera, Temuco. (5) Asesor regional de salud ocular de la Organización Panamericana de la Salud

Proyecto con financiamiento estatal para su desarrollo, obtenido mediante postulación al IX concurso nacional de proyectos de investigación en salud (FONIS año 2012) siendo de carácter público para obtener Fondos de Investigación en Salud, dependiente de la comisión nacional de investigación científica y tecnológica (Conicyt). Proyecto SA 12I2223.

No existe conflicto de interés en este trabajo de ninguno de los autores.

Nombre autor principal: Dr. Fernando Barria von-B.

Mail: fdobarria@gmail.com

OBJETIVO: Estimar prevalencia de limitación visual (LV) asociada a error refractivo en población escolar chilena. **MÉTODO:** Estudio multicéntrico, transversal con muestreo multietápico, usando la metodología RESC. Se evaluó agudeza visual con cartilla LogMAR y se realizó evaluación por oftalmólogo a todo niño con visión menor a $<0,63$. **RESULTADO:** Se examinaron 5.412 niños. 4.655(86,0%) no tuvieron LV en visión de presentación. 1017(18,8%) presentaron visión de presentación no corregida menor o igual a 0,5 Logmar. 521(9,6%) usaban lentes y 262 (4,8%) no los usaban. 752 escolares (13,9%) fueron derivados al oftalmólogo, siendo evaluados 660 (87,8%) y de ellos, 115(17,4%) estaban sanos. En 771 escolares (prevalencia de 14,3%) la LV estaba relacionada con un error refractivo, 185 niños (3,4%) tenían ambliopía y 115(2,1%) estrabismo. De 507 niños con error refractivo, 249 (49,1%) tenían equivalente esférico míope y 122 (24,1%) un equivalente neutro, donde 97 tenían un astigmatismo severo. Se constató que la miopía bilateral aumenta con la edad y 490 niños (96,6%) presentaban astigmatismo. **CONCLUSIÓN:** Un error refractivo es la principal causa de LV en escolares chilenos. Los programas deben aumentar cobertura de entrega de lentes, mejorar su adherencia y optimizar tratamiento de patologías.

OBJECTIVE: Estimate prevalence of visual impairment (LV) associated with refractive error in Chilean school population. **Method:** A multicenter, transversal study with multistage sampling, using the RESC methodology. Visual acuity was assessed with LogMAR chart and a evaluation was performed by an ophthalmologist to all children with vision less than $<0,63$. **RESULT:** 5.412 children were examined. 4,655 (86.0%) didn't have LV in presentation vision. 1017 (18.8%) had uncorrected presentation vision less than or equal to 0,5 Logmar. 521 (9.6%) used lenses and 262 (4.8%) didnt use. 752 students (13.9%) were referred to the ophthalmologist, being assessed 660 (87.8%) and of those, 115 (17.4%) were healthy. 771 schoolchildren (prevalence of 14.3%) the VL was related to refractive error, 185 children

(3.4%) had amblyopia and 115 (2.1%) strabismus. 507 children with refractive error were evaluated, 249 (49.1%) had myopic spherical equivalent and 122 (24.1%) had neutral equivalent, where 97 had a severe astigmatism. It was found that the bilateral myopia increases with age and 490 children (96.6%) had astigmatism. CONCLUSION: A refractive error is the principal cause of VL in Chilean schoolchildren. Programs should increase coverage of lenses delivery, improve adhesion and optimize treatment of pathologies.

INTRODUCCIÓN

Una deficiencia visual puede afectar la calidad de vida de las personas en su ambiente laboral y social^{1,2,3,4}. Estudios poblacionales señalan que un error refractivo, particularmente la miopía, son la primera causa de deficiencia visual y en un niño afecta su capacidad de aprendizaje si no son corregidos con lentes³. Es importante evaluar a los niños en edad escolar para detectar y corregir la causa de una deficiencia visual, como un error refractivo, ambliopía y/o estrabismo. Esto permite el adecuado desarrollo de la visión, evitando secuelas que comprometan el desarrollo laboral y social del niño afectado.

Hay pocos estudios que determinen el tipo y la prevalencia de las diversas anomalías que causan deficiencia visual en Chile. Un trabajo realizado en la comuna de La Florida⁵ el año 1999, que estudió la deficiencia visual en escolares. En este se determinó que un 7% de prevalencia de limitación visual, definida como una visión mejor corregida menor a 0.63, estaba asociada a un vicio de refracción⁵. Se constató además, que el 56% de los niños con deficiencia visual por vicio de refracción no tenían lentes ópticos correctores.

Otros estudios denominados RESC han permitido estimar la prevalencia de los defecto refractivo en niños de diferentes países del mundo^{6,7,8,9,10,11,12,13}.

El presente estudio utilizó una metodología similar a la de los estudios RESC para obtener datos actualizados y estimar la necesidad del uso de lentes ópticos en escolares, dato imprescindible para evaluar cobertura y planificar adecuadamente la atención oftalmológica de esta población.

El objetivo general del presente estudio fue estimar la prevalencia de una deficiencia visual en la población escolar entre 6 y 19 años, en las comunas de La Florida y Concepción. Los objetivos específicos fueron determinar la prevalencia de error refractivo, ambliopía y/o estrabismo como causa de deficiencia visual, así como estimar el uso de lentes en la población escolar.

MATERIAL Y METODO

Estudio multicéntrico de corte transversal con muestreo multietápico en una muestra representativa de niños y adolescentes de 6 a 19 años de edad que asisten a establecimientos educacionales. Se seleccionaron aleatoriamente 25 establecimientos educacionales de la comuna de La Florida (Región Metropolitana) y 22 de Concepción (Región del Bío Bío), donde se realizó una selección de cursos por cada nivel educacional. Se contó con la aprobación del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción.

El cálculo de tamaño de muestra se basó en las prevalencias de vicios de refracción por grupo de edad, obtenidas en un estudio anterior⁵, con un nivel de confianza de un 95%, error relativo de 20% y efecto de diseño específico para cada grupo de edad. El tamaño de muestra total estimado fue de 5617 escolares.

Los niños del estudio fueron examinados por un tecnólogo médico especialista en Oftalmología en sus escuelas. Los datos del examen se registraron en un formulario de examen de visual, validado en estudio previo^{5,6,7,8,9,10,11,12,13}. La agudeza visual se midió con una cartilla de optotipos LogMAR, comenzando desde la línea superior (20/200), consignado el nivel más bajo donde el escolar logra ver al menos cuatro optotipos, examinando primero el ojo derecho y luego el ojo izquierdo, ocluyendo el ojo contralateral. Si el niño usaba lentes la agudeza visual de presentación se midió con sus lentes, seguido por la medición de la visión no corregida sin sus lentes. Si la visión evaluada fue menor de 0,63, se usó un agujero estenopeico. Se realizó también evaluación sensoriomotora. La función motora binocular fue evaluada con la prueba de cover test a 0,5 y 4 metros y la visión binocular usando el Titmus test a 30 cms. Además se realizó un examen externo y de segmento anterior con lupa. Los niños con visión menor o igual a 0,5 logMar (20/40 Snellen) en uno o ambos ojos fueron derivados a evaluación por oftalmólogo. Se realizó un examen refractivo con cicloplegia (ciclopentolato 1%). Se considera una cicloplegia completa al lograr una ausencia del reflejo pupilar a la luz o una pupila de 6 o más mm. Se realiza una refracción objetiva con autorefractómetro, complementada con una retinoscopia manual y se completa el examen con una refracción subjetiva adicionando agujero estenopeico si no se logra una visión de 0,6 LogMar (20/30 Snellen) o mejor. Se realizó un examen oftalmológico del polo anterior y un fondo de ojo con dilatación para determinar la principal causa de una deficiencia visual.

Se definió como error refractivo, cuando en la corrección refractiva subjetiva para lograr agudeza visual mayor de 0,63, presentaba un equivalente esférico menor de -0,4 (miopía) o mayor de +2.0 (hipermetropía) o un astigmatismo mayor de 0,75 dioptrías^{5,6}, en ausencia de patología orgánica. Si la visión no mejoró (>20/32) con refracción se examinó el segmento anterior con lámpara de hendidura y el segmento posterior con oftalmoscopia indirecta para determinar la principal causa de la deficiencia visual.

Los lentes requeridos, fueron entregados sin costo por la Junta Nacional de Auxilio Escolar y Becas (JUNAEB), programa dependiente del Ministerio de Educación destinado a detectar y corregir un error refractivo en escolares vulnerables de la educación pública de Chile. En caso de diagnóstico de estrabismo, ambliopía u otra patología ocular, los niños fueron derivados a su hospital de referencia.

El análisis estadístico se realizó usando el programa STATA 11 (Copyright 2009 by StataCorp LP).

RESULTADOS:

Se examinaron 5.420 escolares, de una muestra estimada en 5.617 (96,35% de participación), durante el período de Marzo a Diciembre del año 2013, descartándose 6 casos por malos registros y 2 por edad. La muestra total fueron 5412 escolares de los cuales 3.049 escolares (56,33%) provenían de la comuna de Concepción. De los 46 colegios seleccionados inicialmente, se excluyeron tres por negarse a la realización de este estudio, siendo remplazados según criterio geográfico. Fueron incluidos 22 colegios de la Comuna de Concepción y 24 colegios de La Florida, todos de zonas urbanas. De los 5.412 escolares examinados, 2.824 (52,18%) fueron del sexo femenino, con edad promedio de 11 años 6 meses (DS 3 meses). La distribución de los niños se realizó en tres grupos etarios, constatándose que todos son homogéneos en edad y sexo (Tabla N° 1).

ANALISIS DE LA AGUDEZA VISUAL

La agudeza visual de presentación de los escolares, considerando el mejor ojo con o sin lentes, demostró que 4.655 escolares (86%) lograron una agudeza visual igual o mayor de 0,63 en ambos ojos, 337 niños (6,23%) tenían visión menor o igual a 0.5 en un ojo y 420 escolares (7,76%) una agudeza visual menor o igual a 0,5 en ambos ojos, incluyendo 2 casos (0,04%) que tenían visión menor o igual a 0,1 (Tabla N° 2). Estos son niños integrados al colegio con ayudas de baja visión. La evaluación de la agudeza visual no corregida, considerando el mejor ojo sin corrección óptica, demostró que 4.395 niños (81,2%) logran visión igual o mejor de a 0,63 en ambos ojos y 1.017 (18,79%) una visión menor o igual a 0.5 en uno o en ambos ojos. (Tabla N° 2). En 5 escolares (0,09%) la agudeza visual se consideró poco confiable por mala cooperación.

ANALISIS DEL USO DE LENTES

A todos los escolares se les consultó por el uso de lentes ópticos. 4.629 niños (85,5%) no usaban lentes y 783 niños (14,5%) tenían una prescripción de lente, de los cuales 521 (9,6%) los usaban en su examen inicial y 262 (4,8%) no los usaba. Al analizar la visión de presentación de los 521 niños que usaban lentes, constató que 377 (72,4%) tenían una visión igual o mejor de 0,63 en ambos ojos. De los 262 niños que no usaban sus lentes, se constató que la visión de presentación 142 niños (54,2%) tenían una visión igual o mejor de 0,63 en ambos ojos, 50 (19%) tenía deficiencia visual en un ojo y 70 (26,72%) tenía deficiencia visual en ambos ojos. Se les consultó a los escolares la razón del no uso de lentes indicados, siendo las causas principales el que “no les gustan” en 139 casos (53%) y que “están rotos” en 70 casos (26,7%). Esto es independiente de la edad, aunque es mayor el uso de lentes ocasional en niños mayores de 14 años (11,4 vs 6,4%) y mayor la pérdida de ellos en grupo de 4 a 9 años (12,8% vs 4,6% en mayor edad). Analizando la visión de presentación no corregida y los 521 niños que usaban lentes, se constató que 344 escolares (66,0%) presentaban una disminución de la agudeza visual bilateral, mientras que de los 262 que no usaban lentes, 70 (26,7%) presentaban una disminución de ambos ojos y 142 (54,2%) no presentaban deficiencia visual.

CAUSAS DE LA LIMITACION VISUAL

Considerando los 5.412 escolares evaluados, 752 (13,9%) fueron derivados a una evaluación por oftalmólogo por presentar agudeza visual igual o menor a 0,5LogMar. El motivo de la derivación en otros 5 casos (0,1%) fue dolor ocular, nevus de iris y trauma ocular, en ausencia de error refractivo, por lo cual se excluyen del análisis. De los niños derivados, 660 escolares (87,8%) fueron examinados por oftalmólogo y 92 (12,2%) no acudieron a esta evaluación, a pesar de ser citados en 3 oportunidades. La mayor derivación fue en el grupo de niños entre 4 a 9 años de edad (13,3%) siendo la mayor inasistencia asociada al grupo mayor de 14 años (2,2%). Se analizaron las causas de deficiencia visual en uno o ambos ojos en este grupo de 660 escolares evaluados, pudiendo un niño tener más de una causa. 545 (82,6%) niños presentaron una o mas causas de limitación visual y 115 (17,4%) niños estaban sanos. Considerando el total de las 687 consultas realizadas, que agrega 27 niños evaluados previamente, la principal causa de una deficiencia visual fue un error refractivo en 534 casos (77,7%) con una prevalencia global de un 9,9%, siendo 300 (56,2%) mujeres, y en 191 (35,77%) había otra causa asociada aparte del error refractivo. Analizando la muestra según grupos de edad, el error refractivo fue mayor en el grupo de mayores de 14 años (15,1%) asociado al mayor uso de lentes (5,4%), la ambliopía fue mayor en el grupo de escolares entre 4 a 9 años (4,36%) sin diferencia etaria respecto al diagnóstico de estrabismo. En 185 niños (28% de las consultas, prevalencia de 3,4%) se detectó ambliopía y en 115 escolares se

diagnosticó un estrabismo (17,4% de las consultas, prevalencia 2,1%). En 32 niños (4,8%) su examen oftalmológico fue normal y no se pudo precisar la causa de la deficiencia visual que presentaban (Tabla N° 4).

Un error refractivo como causa de una deficiencia visual, se detectó en una consulta médica en 534 escolares (9,9%). Además, otros 237 niños (prevalencia de 4,4%) tenían una visión de presentación normal usando lentes, pero que presentaban una visión no corregida menor a 0,63 en uno o ambos ojos. En ellos se constató un error refractivo en 156 (2,9%) en que se midió un lente con ametropía y en 81 (1,5%) en los que no se pudo medir su lente y se presume un probable error refractivo al disminuir la visión al retirar su lente. Por lo anterior un total de 771 niños (14,3%) presentaron una deficiencia visual asociada a un error refractivo que es la principal causa de deficiencia visual en los escolares (Tabla 3).

CARACTERISTICAS DEL ERROR REFRACTIVO

Al analizar los 507 escolares evaluados en la consulta por oftalmólogo, que presentaban un error refractivo se constató que 289 (57%) eran mujeres y a 200 niños (39,4%) se le prescribieron lentes, de los cuales 122 (24%) usaban lentes al evaluar su visión de presentación. 48 niños (9,4%) tenían un diagnóstico asociado, siendo los más frecuentes una ambliopía en 42 (8,2%) casos y un estrabismo en 38 (7,4%). Al analizar el equivalente esférico de los escolares con disminución de la visión asociada a error refractivo, se consignó que 249 (49,1%) niños tenían equivalente esférico (EE) miope, siendo bilateral en 189 casos, otros 133 (26,2%) con EE hipermetrope, siendo bilateral en 97 casos y 122 (24,06%) tenían un EE neutro visualmente significativo considerando que todos estos casos tenían asociada una deficiencia visual. Este equivalente esférico neutro es cuando la suma esferocilindro del lente esta entre -0,4 (miopía) y +2.0 dioptrías (hipermetropía). Al analizar estos 122 niños con equivalente esférico neutro visualmente significativo, se encontró que 121 (99,1%) tenían un astigmatismo asociado, 52 (43%) de ellos presentaban un astigmatismo severo en un ojo y en 45 casos (37%) presentaban astigmatismo severo bilateral. La ambliopía, como diagnóstico asociado en estos casos de equivalente esférico neutro, se presentó en 45 casos (37%). El mayor uso de lentes estuvo asociado a error refractivo bilateral tanto miope (34,4%) como hipermetrope (23,7%) al compararlos con los pacientes miopes (19,4%) o hipermetropes (10,0%) unilaterales. Se detectó un 15% de escolares que no usaba los lentes indicados, independiente del tipo de diagnóstico que presentaban.

Al analizar este grupo de 507 niños con error refractivo, en relación al total de la muestra, distribuidos según equivalente esférico y edad, se constató que la miopía bilateral aumenta con la edad desde el 1,8% a los 6 años hasta el 5,4% a los 18 años, disminuyendo los casos de hipermetropía bilaterales de 4,1% a los 6 años a 1,36% a los 17 años, manteniendo estable la prevalencia en los casos unilaterales al relacionarla con la edad (Grafico N°1). Al analizar la agudeza visual mejor corregida en este grupo de 507 escolares evaluados por oftalmólogo, se pudo constatar que 145 niños (76,7%) de los casos con miopía bilateral y 39 (65%) con miopía unilateral logran visión mayor que 0,63 en ambos ojos. En los casos de escolares con hipermetropía, solo 46 niños (47,4%) de los casos bilaterales y 16 (44,4%) de los unilaterales logran agudeza visual mejor corregida mayor que 0,63.

CARACTERISTICAS DEL ASTIGMATISMO

Al analizar los 507 niños con error refractivos evaluados en consulta, 490 escolares (96,6% o un 9,1% del total de la muestra) presentaban un astigmatismo, siendo 99 casos (52,7%) mujeres

y fue más frecuente en rango de edad de 6 a 9 años (37,8%) versus el grupo mayor de 14 años (31,9%). Al considerar los 490 niños con astigmatismo se evidenció que 320 tenían un astigmatismo severo mayor de 2 dioptrías, afectando en 188 (38,4%) ambos ojos y en 132 (26,9%) sólo un ojo. Otros 108 escolares (22,0%), presentaban un astigmatismo moderado, afectando en 48 niños (9,8%) ambos ojos. Considerando su eje en 313 escolares (64%) presentaban un astigmatismo a favor de la regla en ambos ojos y 112 (23%) en un ojo. Al asociarlo con otras patologías, 172 escolares con astigmatismo tenían además una ambliopía (34%), y de ellos, 77 niños (44,8%) presentaban un astigmatismo severo bilateral y en 34 (19,8%) uno severo unilateral.

INDICACIONES

Con respecto a las indicaciones entregadas a los 687 niños evaluados por oftalmólogo, a 572 niños (83,3%) se indicó alguna medida básica de tratamiento. A 460 niños (66,9%) se le entregó un lente, ofrecido en forma gratuita por la Junta Nacional de Auxilio Escolar y Becas (JUNAEB) por estar en sus normas de prescripción y a 70 niños (10,2%) se les entregó una receta de lentes solicitada por sus padres. En 93 (14,3%) escolares se les indicó un tratamiento asociado, como la referencia a un centro de salud en 47 niños (6,8%) y/o la indicación de un tratamiento médico en 38 niños (5,5%).

DISCUSIÓN

Los vicios de refracción no corregidos son un problema en salud pública por su alta prevalencia y por ser la primera causa de una deficiencia visual en los escolares^{6,7,8,9,10,11,12,13}. La evidencia clínica sugiere la prevalencia del vicio de refracción^{14,15,16,17,18}, especialmente la miopía, es cada vez más frecuente en los niños, por lo cual es importante la evaluación oftalmológica en los niños en edad escolar. El objetivo es detectar y corregir una deficiencia visual, para evitar secuelas en el desarrollo de la visión. Desde el año 1994, existe en Chile un programa de salud visual desarrollado por la Junta Nacional de Auxilio Escolar y Becas (JUNAEB)¹⁹, dependiente del ministerio de educación, cuya misión es detectar y tratar una deficiencia visual asociada a un vicio de refracción en escolares vulnerables^{20,21,22,23,24,25}. Este programa nacional realiza un control de visión, considerando que los niños no buscan atención, a los 4 – 6 años, para detectar una deficiencia visual y ambliopía, así como un control a los 12 años para detectar un vicio de refracción²⁶. Se hace entrega de un lente sin costo, si se detecta un error refractado.

Para realizar este estudio se utilizó el mismo protocolo de los estudios RESC ^{5,6,7,8,9} con la finalidad de comparar sus resultados, considerando que uno de estos estudios fue realizado en Chile⁵ el año 1999. La única diferencia fue la forma de obtención de la muestra. En el estudio realizado el año 1999, la muestra se obtuvo de los distritos censales de la comunidad, a diferencia del presente estudio donde la muestra se obtuvo en los colegios, dado que el sistema de educación en Chile tiene una muy alta cobertura bordeando el 100%. En este estudio se realizó la evaluación de los niños en los colegios, lo cual aumentó la participación. Se logró evaluar al 96,5% de la muestra, en comparación al 75,8% del estudio previo⁵.

El mayor desafío en los niños es la medición de la agudeza visual, sobre todo en los más pequeños. Al respecto creemos que la toma de agudeza visual de niños más pequeños en el colegio con otros compañeros presentes puede ser distinto a evaluar la agudeza visual en forma aislada y más dirigida en una consulta médica que puede favorecer una mayor concentración del niño. Esto puede explicar que en este trabajo, el 17,4% de los escolares derivados por

limitación visual a evaluación oftalmológica, estaban sanos. La visión sigue siendo el estándar del tamizaje del error refractivo, siendo recomendada su medición desde los 3 años²⁷. En este estudio la medición se realizó en el colegio, en ambiente conocido por el niño, con cartilla simplificada de visión, y por profesional capacitado específicamente para ello. Todo esto mejora la confiabilidad de la toma de agudeza visual, especialmente en grupo de niños entre 4 y 6 años de edad. Un 6,23% de los escolares evaluados en nuestro estudio tienen una deficiencia visual monocular en su visión de presentación, debida mayormente a una ambliopía, por lo cual la visión debe tomarse en forma monocular y todos estos niños requieren de una evaluación médica, para evitar secuelas sensoriales en la adustez.

En nuestro trabajo se determinó la prevalencia de una deficiencia visual en los escolares de la Florida y de Concepción en Chile. El 13,99% de los niños evaluados presentaron una deficiencia visual en su examen de presentación inicial en al menos un ojo. Con el examen médico se estableció que en el 9,9% de los escolares evaluados, la deficiencia visual fue asociada a un error refractivo, siendo esta la principal causa. Considerando la visión mejor corregida, el 9,53% presentaba una deficiencia visual al menos en un ojo, lo cual es superior al 7,4% descrito a nivel nacional⁵ y a lo reportado en la literatura^{7,8,9}. Este aumento de la prevalencia de una deficiencia visual fue tanto unilateral (5,6% vs 4,06%) como bilateral (5% vs 3,31%) y podría relacionarse con un aumento de la prevalencia de ambliopía o de una patología ocular que no corrige con lentes, lo cual debiera analizarse en un estudio posterior. A pesar del aumento de las deficiencias visuales por errores refractivos, un 86 % de los niños tuvieron una agudeza visual de presentación normal, mostrando un leve aumento con respecto al año 1999 cuando fue de 85.3%. El 39,7% de los niños con deficiencia visual corregible, se presentó en su examen inicial con su defecto refractivo corregido con lentes. Esto contrasta con el estudio del año 1995 donde solo un cuarto de los niños con deficiencia visual corregible, usaba corrección. Esto sugiere una mayor cobertura y efectividad del programa de JUNAEB en la actualidad.

En nuestro estudio, un 9,63% de los escolares usaban lentes en su evaluación inicial, mayor al 4,65% reportado previamente⁵, lo cual puede estar asociado a una mayor prevalencia de limitación visual, a una mayor cobertura de servicios oftalmológicos por el programa JUNAEB o mayor adherencia al uso de lentes. La adherencia a uso de lentes es mayor en una deficiencia visual bilateral que unilateral (49,8 vs 39.7%), lo cual es mayor a lo reportado en la literatura^{28,29,30 // 35,36,37}. Sin embargo es posible que la cantidad de niños que no usen sus lentes sea mayor, puesto que esto es resultado de una encuesta directa a los niños en su examen inicial y no realizada a sus padres. Otros 262 niños (4,84%) no usaban sus lentes, constatándose que un 73,3% no tenían una deficiencia visual en su mejor ojo y la principal causa para no usarlos porque “no les gustan” (53%) independiente a la deficiencia visual asociada. Esto sugiere no prescribir anteojos en caso de un error refractivo bajo a menos que haya una indicación médica. Las causas más frecuentes del no uso de anteojos como que “no les gusta usarlos” o “los pierde”, fueron similar a las encontradas en un estudio anterior³¹. Las razones estéticas, burlas, costo, creencias que asocian los lentes a daño visual y la falta de percepción de necesidad de uso^{28,29,30,31,32}, aumentan la falta de adherencia al uso de lentes, con las consecuencias de secuelas visuales no corregibles en la adultez. Esto permitió sugerir cambios programáticos para mejorar la efectividad del uso de lentes del programa de JUNAEB, se implementó encuesta al profesor del niño mayor referido al uso de lentes.

El error refractivo (ER) no corregido es la principal causa de una deficiencia visual en escolares. Esto es variable alrededor del mundo de acuerdo a trabajos realizados en Asia^{33,34,35}, América Latina⁵, África⁴³⁶ y Australia³⁷. Los estudios RESC, realizados en la población con la misma metodología⁶, demostraron una gran variación en la prevalencia de

los ER entre los diferentes países, siendo la mayor en China y la menor en Sudáfrica y diferente entre las poblaciones urbanas y rurales de la India y China^{8,9,10,12}. En el 2004, se estimaba que había 12,8 millones de niños entre 5 y 15 años en todo el mundo con discapacidad visual por ER sin corregir o insuficientemente corregido. En este estudio, 771 niños (14,3%) presentaron un error refractivo que produce una limitación visual, detectado en su evaluación por oftalmólogo o por la medición de un lente óptico que mejora la visión no corregida. El porcentaje de niños con deficiencia visual no corregible se mantuvo similar a los datos del estudio anterior⁵, aunque es más alto que lo reportado en otros estudios realizados en Nepal y China^{7,8,9}. Según nuestro conocimiento, la prevalencia de otras patologías oculares como ambliopía (3,2%) o estrabismo (2,1%) fueron, a la fecha, determinadas por primera vez en Chile. La existencia de otras causas menos frecuentes de limitación visual, como opacidades corneales, patología retinal, trauma ocular y pthisis bulbi, hace necesario un examen oftalmológico inicial, para descartar una patología ocular, que produzca una deficiencia visual. Estas cifras nos desafían a mejorar la detección oportuna de déficit visual en niños³⁸, para prevenir secuelas visuales, que determinen limitación en la calidad de vida.

CONCLUSIONES

- 1.- Realizar estudios de deficiencia visual en escolares periódicamente genera información de los cambios en el perfil epidemiológico de una comunidad y son útiles para la planificación de programas nacionales de salud visual del escolar.
- 2.- La toma de agudeza visual monocular es necesaria para detectar ambliopía, estrabismo y otra patología unilateral que deben ser diagnósticas y tratadas. Debe usarse personal capacitado para reducir derivaciones innecesarias.
- 3.- A pesar de un aumento de los errores refractivos causantes de deficiencia visual en Chile durante los últimos 15 años, la prevalencia de una deficiencia visual de presentación en escolares no ha aumentado significativamente, esto debido probablemente a la amplia cobertura y continuidad del programa de JUNAEB asociado al mayor uso de lentes.
- 4.- El aumento del uso de lentes ópticos en los niños en los últimos 15 años se traduciría en la existencia de una cultura de prevención y tratamiento de defectos visuales a nivel poblacional chileno.
- 5.- Hay que realizar más esfuerzos para continuar reduciendo la diferencia entre la agudeza visual de presentación y la mejor corregida, que corresponde a los errores refractivos no corregidos.
- 6.- El estudio detectó niños con discapacidad visual integrados a la educación debido a la existencia del fomento de ayudas de baja visión a nivel escolar chileno.

AGRADECIMIENTOS

Deseamos agradecer a la Junta nacional de Auxilio Escolar y Becas por su apoyo y la entrega de lentes a los niños con deficiencia visual. Además nuestro reconocimiento a todo el equipo profesional de tecnólogos oftálmicos que nos colaboró y sin su ayuda no habría sido posible esta investigación. Finalmente agradecemos al Ministerio de Salud y a la Organización Panamericana de Salud.

FINANCIAMIENTO

Proyecto de investigación que conto con un financiamiento estatal del Fondo Nacional de Investigación y Desarrollo en Salud (FONIS), derivado de un concurso público. Tiene como registro el código SA12I2223, de Diciembre del 2012.

BIBLIOGRAFIA:

1. Organización Mundial de la salud. Codificación de instrucciones de la OMS / Registro de examen de ojos PBL (versión III). Ginebra: OMS; 1988 Que documento PBL/88.1.
2. Thyelfors B, Negrel A, D, Pararajasegaram R, KY Dadzie Datos globales sobre la ceguera. Bull OMS. 1995;73:115-121.
4. Resnikoff S, Pascolini D, Mariotti SP, Pokharel GP, Pararajasegaram R, Etya'ale D, Negrel AD: Actualización Global al 2002 de datos disponibles sobre la discapacidad visual: una compilación de estudios de prevalencia poblacional. Epidemiol oftálmico. 2004;11:67-115.
5. Resnikoff S, Pascolini D, Mariotti SP et al: Resnikoff S, Pascolini D, Mariotti SP, et al. Global magnitude of visual impairment caused by uncorrected refractive errors in 2004. Bull World Health Organ. 2008; 86:63—70
6. Maul E, Barroso S, Muñoz SR Sperduto RD, Ellwein lb Refractive Error Study in Children: results from La Florida, Chile. Am J Ophthalmol.2000;129:445—454
7. Negrel AD, Maul E, Pokharel GP, Zhao J, Ellwein lb Refractive error study in children: sampling and measurement methods for a multi-country survey. Am J Ophthalmol 2000;129:421– 426
8. Pokharel GP, Negrel AD, SR Muñoz, Ellwein lb Refractive error study in children: results from Mechi Zone, Nepal. Am J Ophthalmol 2000;129:436–444.
9. Zhao J, Pan X, Sui R, SR Muñoz, Sperduto RD, Ellwein lb Refractive error study in children: results from Shunyi District, China. Am J Ophthalmol 2000; 129:427– 435.
10. HE M, Zeng J, Liu Y, Pokharel GP Ellwein LB; Refractive error and visual impairment in urban children in southern china. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004;45:793—799
11. Dandona R, Dandona L, Srinivas M, Sahare P, Narsaiah S, Muñoz SR, POKharel GP, Ellwein lb Refractive error in children in a rural population in India. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002; 43:615—622.
12. Murthy GVC, Gupta SK, Ellwein L, Muñoz SR, Pokharel GP, Sanga L, error Bachani D. Refractive error in children in an urban population in New Delhi. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002;43:623—31
13. Naidoo K, Raghunandan A, Mashige P, et al: Naidoo KS, Raghunandan A, Mashige KP, et al. Refractive error and visual impairment in African children in South Africa. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003;44:3764—3770
14. Goh PP, Abqariyah Y, Pokharel GP, et al: Refractive error and visual impairment in school-age children in Gombak District, Malaysia. Ophthalmology. 2005;112: 678—85
15. O'Donoghue L, McClelland JF, Logan NS et al: Refractive error and visual impairment in school children in Northern Ireland Br J Ophthalmol 2010 94: 1155-1159

16. McKean-Cowdin R, Varma R, Cotte S, Tarczy-Hornoch K, Borchert M, Lin J, Wen G, Azen S, Torres M, Tielsch J, Friedman D, Repka M, Katz J, Iribionke J, Giordano L, the Joint Writing Committee for the Multi-Ethnic Pediatric Eye Disease Study and the Baltimore Pediatric Eye Disease Study Groups* Risk Factors for Astigmatism in Preschool Children. *The Multi-Ethnic Pediatric Eye Disease and Baltimore Pediatric Eye Disease Studies Ophthalmology* 2011;118:1974–1981s
17. Borchert M, Varma R, Cotter S, Tarczy-Hornoch K, McKean-Cowdin R, Lin J, Wen G, Azen S, Torres M, Tielsch J, Friedman D, Repka M, Katz J, Iribionke J, Giordano L the Joint Writing Committee for the Multi-Ethnic Pediatric Eye Disease Study and the Baltimore Pediatric Eye Disease Study Groups* Risk Factors for Hyperopia and Myopia in Preschool Children, *The Multi-Ethnic Pediatric Eye Disease and Baltimore Pediatric Eye Disease Studies Ophthalmology* 2011;118:1966–1973
18. O'Donoghue L, Saunders KJ, McClelland LF et al. Sampling and measurement methods for a study of childhood refractive error in a UK population *Br J Ophthalmol* 2010 94: 1150-1154
19. Barroso, S. Estudio multicentrico de defectos refractivos en niños de Chile, China y Nepal. *Arch. Chil. Oftalmol.* 2001;58(1-2):29-32
20. Programa de salud escolar de la Junta Nacional de Auxilio Escolar y Becas
http://www.junaeb.cl/prontus_junaeb/site/edic/base/port/salud.html
21. Barria f, Perez V y Villarroel C: evaluación del cambio refractivo en escolares de Chile. *Arch. Chil. Oftalmol.* 2011 66(1):25-34
22. Barria F, Andrigiotti F: Programa de salud escolar en Chile: JUNAEB revista de salud ocular comunitaria | vol 3 número 5 | agosto 2008
23. Barría von B Fernando, Silva Juan Carlos, Zinn Andrea, Vogel Marlene. Guía clínica de refracción en el niño. *Arch. Chil. Oftalmol.* 2008 65(1):67-74 8
24. Barría von B, Fernando. Programa de salud ocular en Chile. Solución integral a la atención Oftalmológica: propuesta de la Sociedad Chilena de Oftalmología en el año 2003. *Arch. Chil. Oftalmol.* 2005;62 (1-2):15-20
25. Barría von B, Fernando, Guzmán María Paz, Villaseca Iván y von Bischoffhausen, Cecilia Programa nacional de Junaeb de salud escolar oftalmológica en Chile. Análisis de sus resultados *Arch. Chil Oftalmol.* 2005;62(1-2):117-123
26. Barría, F. Refracción en el niño. *Arch. Chil. Oftalmol.* 2003;60(1):25-29
27. Normas de control de patologías oftalmológicas de JUNAEB año 2007
http://www.junaeb.cl/prontus_junaeb/site/artic/20100121/asocfile/20100121112647/normaofal7_final.pdf
28. Sharma, A, Congdon, N, Patel, M, and Gilbert, C: School-based Approaches to the Correction of Refractive Error in Children, *Surv Ophthalmol* 2012; 57:282-283
29. Castanon Holguin AM, Congdon N, Patel N, et al. Factors associated with spectacle-wear compliance in school-aged Mexican children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:925—8

30. Wedner SH, Ross DA, Todd J, et al. Myopia in secondary school students in Mwanza City, Tanzania: the need for a national screening programme. *Br J Ophthalmol*. 2002;86: 1200—6
31. Congdon NG, Patel N, Estes P, et al. The association between refractive cutoffs for spectacle provision and visual improvement among school-aged children in South Africa. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:13—8
32. Barria von-B F, Munoz B, Riquelme A, Ormeño MJ y Silva JC: Spectacle-Wear Compliance in School Children in Concepcion Chile: *Opht Epidemiology*, Early Online, 1–8, 2014. ISSN: 0928-6586 print / 1744-5086 online DOI: 10.3109/09286586.2014.975823
33. Khandekar R, Mohammed AJ, Al-Raisi A. Compliance of spectacle wear and its determinants among schoolchildren of Dhakhiliya region of Oman: a descriptive study. *J Sci Res Med Sci*. 2002;4:5—39
34. Murthy GV, Gupta SK, Ellwein LB, et al. Refractive error in children in an urban population in New Delhi. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:623—31
35. Congdon N, Wang Y, Song Y, et al. Visual disability, visual function, and myopia among rural chinese secondary schoolchildren: the Xichang Pediatric Refractive Error Study (X-PRES)—report 1. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49: 2888—94
36. He M, Huang W, Zheng Y, et al. Refractive error and visual impairment in school children in rural southern China. *Ophthalmology*. 2007;114:374—82
37. Naidoo KS, Raghunandan A, Mashige KP, et al. Refractive error and visual impairment in African children in South Africa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:3764—70
38. Robaei D, Kifley A, Rose KA, et al. Refractive error and patterns of spectacle use in 12-year-old Australian children. *Ophthalmology*. 2006;113:1567—73
39. Resnikoff S, Pascolini D, Mariotti SP, et al. Global magnitude of visual impairment caused by uncorrected refractive errors in 2004. *Bull World Health Organ*. 2008; 86:63--70.

Palabras Clave :

[limitación visual](#), [error refractivo](#), [Escolares](#)

MUTACIONES EN EL GEN CRB1 SON LAS MÁS FRECUENTES EN UNA POBLACIÓN CHILENA DE NIÑOS CON AMAUROSIS CONGÉNITA DE LEBER

Zanolli de Solminihac, Mario (1), Zanolli de Solminihac, Nicolás (3), López Garin, Juan Pablo (1), Ossandón Villaseca, Diego (1), Acuña Carrasco, Olga (2), Iturriaga Valenzuela, Hernán (2).

(1) Facultad de Medicina - Clínica Alemana de Santiago, Universidad del Desarrollo

(2) Fundación Oftalmológica Los Andes, Universidad de los Andes

(3) Facultad de Medicina -Universidad de los Andes

Los autores declaran no haber recibido aportes financieros en la realización de este trabajo.

Tampoco refieren conflictos de intereses.

Autor para correspondencia: Mario Zanolli, mzanolli@alemana.cl

RESUMEN

PROPÓSITO. Caracterizar las mutaciones y la presentación clínica de pacientes chilenos con Amaurosis Congénita de Leber (LCA). **MÉTODOS.** Estudio observacional descriptivo, transversal, multicéntrico. En pacientes con clínica compatible de LCA, se realizó estudio genético específico. Se incluyeron los datos demográficos, la agudeza visual mejor corregida y la caracterización clínica. **RESULTADOS.** En 7 de 10 pacientes (70%) se identificó CRB1 como causante. 2 pacientes fueron homocigotos (20%) y 7 heterocigotos compuestos (70%). La mediana de edad al momento de la consulta fue de 6 meses (rango 4-8), al momento del diagnóstico fue de 6 años (rango 1-9) y agudeza visual LogMAR fue de 1,85 (rango 0,8-2,3). **CONCLUSIONES.** Mutaciones en el gen CRB1 fueron las más frecuentes en una población chilena de niños con LCA.

ABSTRACT

PURPOSE. To characterize the mutations and clinical presentation in Chilean patients with Leber Congenital Amaurosis (LCA). **METHODS.** Observational descriptive, transversal and multicentric study. Specific genetic test was performed. Demographic data, visual acuity and clinical characterization were recorded. **RESULTS.** 7 of 10 patients (70%) presented CRB1 mutation. 2 patients were homozygotes (20%) and 7 compound heterozygotes (70%). Median of age at the first examination was 6 month old (range 4-8), molecular diagnosis 6 years old (range 1-9) and LogMAR visual acuity was 1,85 (range 0,8-2,3). **CONCLUSION.** CRB1 gene mutations were the most frequent in a Chilean cohort of children with LCA.

INTRODUCCIÓN

La amaurosis congénita de Leber (LCA) es un grupo de distrofias retinales congénita, heredadas, de comienzo temprano que afecta severamente la función visual (1). No se conoce

en Chile el perfil genotípico de estos pacientes. El objetivo de esta publicación es caracterizar las mutaciones y la presentación clínica de pacientes chilenos con Amaurosis Congénita de Leber (LCA).

MÉTODOS

Estudio observacional descriptivo, transversal, multicéntrico. Se incluyeron todos los pacientes con clínica compatible de LCA (Figura 1), excluyéndose aquellos con diagnóstico diferencial de nistagmus congénito, otra distrofia retinal y electroretinograma no compatible.

Tras consejería genética personalizada, se solicitó muestra de sangre en probando y padres (estudio segregación), aplicando estudio correspondiente a cada caso (secuenciación gen único o panel). Se incluyeron los datos demográficos, la agudeza visual mejor corregida y la caracterización clínica.

RESULTADOS.

Después de excluir a 4 pacientes, se incluyeron 10 pacientes con LCA. Se identificaron mutaciones en los genes CRB1, LCA5, GUCY2D y CEP290 (Tabla 1). En 7 de 10 pacientes (70%) se identificó CRB1 como causante. La mutación más frecuente en CRB1 fue c.2843G>A (50%). 2 pacientes fueron homocigotos (20%) y 7 heterocigotos compuestos (70%). En un paciente (10%) no fue posible encontrar el gen causante mediante secuenciación por panel. La mediana de edad al momento de la consulta fue de 6 meses (rango 4-8), al momento del diagnóstico fue de 6 años (rango 1-9) y agudeza visual LogMAR fue de 1,85 (rango 0,8-2,3). 2 pacientes (20%) presentaron atrofia macular. 5 pacientes tenían hipermetropía significativa (50%; mediana equivalente esférico 5,5 sph; rango 4-8).

TABLA1

CASO	GEN (MUTACIÓN)	NOTA
1	CRB1 (c.1666_1667dupCT; c.3110_3143dupTGACCCTTTCCATGA CAGACCCACTGTCCCAGAC)	Alteraciones pigmentarias inespecíficas
2	CRB1 (c.2843G>A)	Atrofia macular, alteraciones pigmentarias numulares
3	CRB1 (c.2843G>A; c.2264T>C)	Sin marcadas alteraciones pigmentarias en cuadro inicial, que se desarrollaron desde el 2 año
4	CRB1 (c.2843G>A)	Alteraciones pigmentarias numulares
5	CRB1 (c.2843G>A; c.31010_3143dup34)	
6	LCA5 (c.1243G>T)	Heterocigoto CEP290 (c.2991+1655A>G)
7	GUCY2D (c.1762C>T; c.2190T>A)	Sin alteraciones pigmentarias, gran fotofobia
8	CRB1 (c.2234C>T; c.2290C>T)	Alteraciones pigmentarias inespecíficas, atrofia macular
9	CRB1 (c.2843G>A; c.3299 T>C)	Alteraciones pigmentarias numulares
10	No se encontró mutación en sangre	Alteraciones pigmentarias numulares

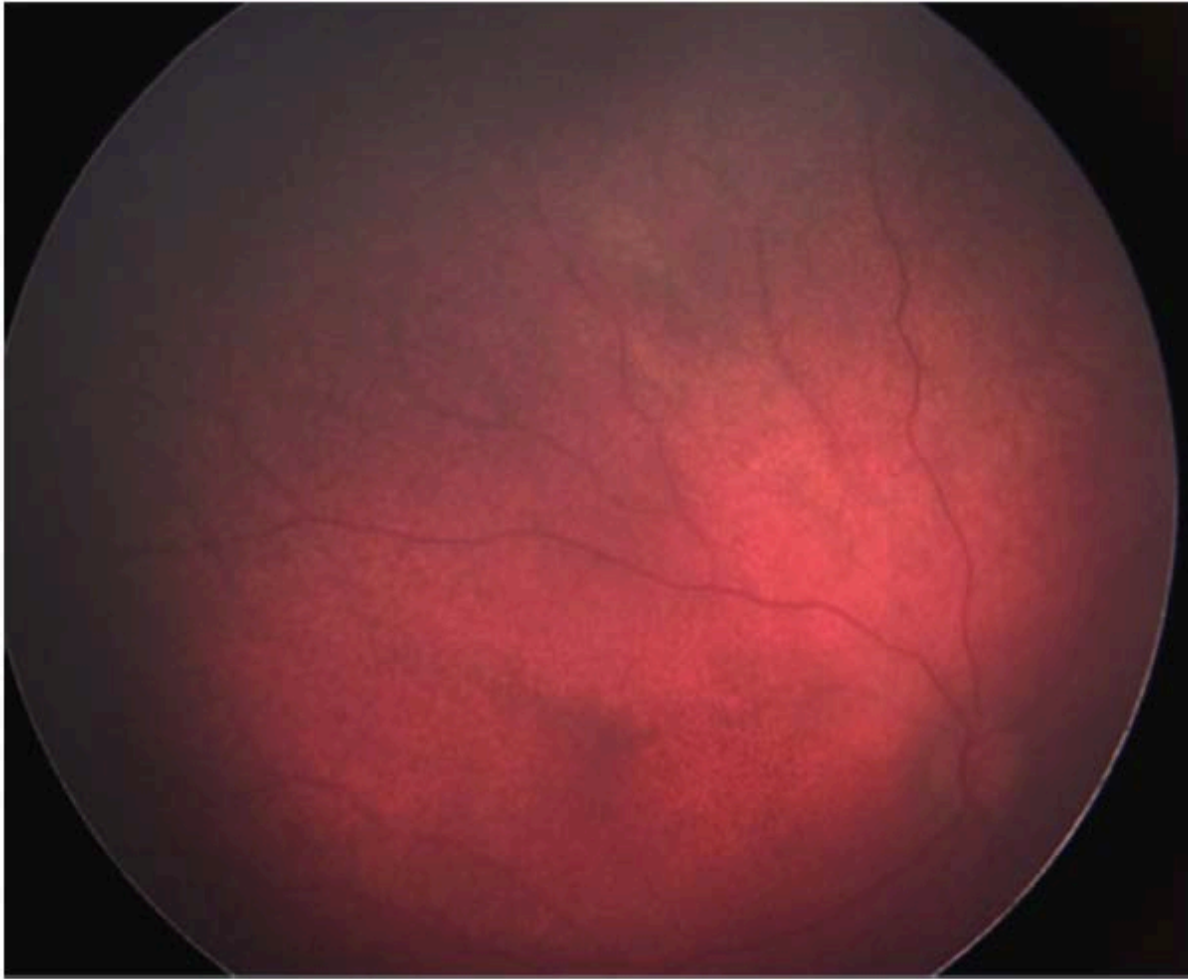


Figura 1. Fotografía de fondo de ojo en una paciente de 8 meses con mutación en CRB1. Se observa preservación para-arteriolar del epitelio pigmentario y alteraciones numulares iniciales en la macula.

DISCUSIÓN

Las mutaciones en el gen CRB1 están asociadas con un fenotipo variable en diversas distrofias retinales, desde LCA, distrofia de conos y bastones y retinitis pigmentosa (2). Muchas veces se presenta con un fenotipo específico que la hace sospechar, como la preservación para-arteriolar del epitelio pigmentario, la pigmentación numular macular o una vasculopatía “Coats-like”(3). En este reporte, mostramos que que las mutaciones en el gen CRB1 fueron las más frecuentes en una población chilena de niños con LCA, confirmando la variada presentación clínica que muchas veces hace necesaria la caracterización molecular. La alta frecuencia de mutaciones CRB1 ya ha sido mostrada previamente en una población hispana (4).

Solo en un paciente no se logró identificar el gen causante. Esto significa que el método utilizado no fue capaz de pesquisar la mutación. Por lo tanto, las alternativas son indicar un análisis de exoma completo (“whole exome sequencing”) o un análisis específico de duplicación/delección en un gen en particular si la sospecha clínica lo permite.

Los beneficios de un estudio genético son variados (5), e incluyen al paciente, su familia y al sistema de salud. Para el paciente y su familia, los beneficios incluyen un diagnóstico de certeza, consejería genética, información de pronóstico, acceso a apoyo apropiado (grupos de ayuda y grupos de familias afectados con la misma patología), además de un posible tratamiento en el futuro. Muchos ensayos clínicos para enfermedades genéticas, solicitan un diagnóstico molecular de certeza como requisito para el enrolamiento (5).

REFERENCIAS

1. den Hollander AI, Roepman R, Koenekoop RK, Cremers FP. Leber congenital amaurosis: genes, proteins and disease mechanisms. *Prog Retin Eye Res.* 2008; 27:391–419.
2. Ehrenberg M, Pierce EA, Cox GF, Fulton AB. CRB1: one gene, many phenotypes. *Semin Ophthalmol.* 2013 Sep-Nov;28(5-6):397-405.
3. Bujakowska K, Audo I, Mohand-Saïd S, et al. CRB1 mutations in inherited retinal dystrophies. *Hum Mutat.* 2012 Feb;33(2):306-15. doi: 10.1002/humu.21653. Epub 2011 Dec 27.
4. Corton M, Tatu SD, Avila-Fernandez A, et al. High frequency of CRB1 mutations as cause of Early-Onset Retinal Dystrophies in the Spanish population. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Feb 5;8:20.
5. Zanolli MT, Khetan V, Dotan G, Pizzi L, Levin AV. Should patients with ocular genetic disorders have genetic testing? *Curr Opin Ophthalmol.* 2014 Sep;25(5):359-65.

Palabras Clave:

[gen](#), [mutaciones](#), [amaurosis](#), [leber](#)