

Distrofia corneal granular tipo II (o de Avellino) con estudio genético positivo: a propósito de un caso

Type II granular corneal dystrophy (or Avellino dystrophy) with a positive genetic study: a case report

M. Garrido-Marin, L. Sánchez Vela, A. Pardo Aranda, R. Fischer Fernández, S. Martín Nalda, J. García Arumí

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitari Vall d'Hebrón. Barcelona.

Correspondencia:

Marta Garrido-Marín

E-mail: mgarrido1994@gmail.com

Resumen

La distrofia corneal granular es una forma rara de distrofia estromal, caracterizada por la formación de depósitos granulares. Se distinguen dos formas (tipo I o clásica, y tipo II o de Avellino), ambas con un patrón de herencia autosómico dominante.

A continuación, se presenta un caso clínico de distrofia de Avellino en un paciente de 27 años, con estudio genético positivo.

Se trata de un caso interesante en el que se puede comprobar la existencia de una correlación fenotipo-genotipo, pudiendo así también dar soporte y engrandecer las bases de datos de mutaciones genéticas relacionadas con la distrofia de Avellino.

Palabras clave: Córnea. Distrofia. Granular. Estromal.

Resum

La distròfia corneal granular és una forma rara de distròfia estromal, caracteritzada per la formació de dipòsits granulars. Es distingeixen dues formes (tipus I o clàssica, i tipus II o d'Avellino), ambdues amb un patró d'herència autosòmic dominant.

A continuació es presenta un cas clínic de distròfia d'Avellino en un pacient de 27 anys, amb estudi genètic positiu.

Es tracta d'un cas interessant en el que es pot comprovar l'existència d'una correlació fenotip-genotip, podent així també donar suport i engrandir les bases de dades de mutacions genètiques relacionades amb la distròfia d'Avellino.

Paraules clau: Còrnia. Distròfia. Granular. Estromal.

Abstract

Granular corneal dystrophy is a rare form of stromal dystrophy which is characterized by the formation of granular deposits. Two forms are distinguished (type I or classic form, and type II or Avellino dystrophy), both with an autosomal dominant inheritance pattern.

Here, the authors present a clinical case of Avellino's dystrophy in a 27-yr-old patient, with a positive genetic study.

This is an interesting case in which a phenotype-genotype existence can be verified, thus being able to support and enlarge the genetic mutations databases related to Avellino's dystrophy.

Key words: Cornea. Dystrophy. Granular. Stromal.

Introducción

La distrofia corneal granular (DCG) es una forma rara de distrofia estromal¹, caracterizándose por la presencia de depósitos estromales centrales superficiales de morfología granular y que progresivamente pueden acabar afectando la visión de los pacientes. Se distinguen dos formas de DCG (tipo I o clásica, y tipo II o de Avellino), ambas con un patrón de herencia autosómico dominante^{2,3} (gen afectado: *Transforming Growth Factor Beta 1* ó *TGFB₁*, localizado en la región cromosómica 5q31.1), aunque también hay descritos casos de mutaciones *de novo* esporádicas. A veces resulta difícil diferenciar entre ambas formas de DCG, de hecho, suelen diferenciarse básicamente gracias a la genética y al curso de la enfermedad. La mutación más frecuentemente descrita en la DCG II es la sustitución heterocigótica Arg124His^{4,6}, y el curso de dicha forma de DCG se caracteriza por iniciarse en la primera-segunda década de la vida y por un crecimiento individual de las lesiones (en forma de anillos, discos, estrellas, copos de nieve...) más que por un aumento del número de opacidades corneales⁴.

Caso clínico

Se presenta el caso de un varón de 27 años al que, de manera incidental, se le detectaron unos depósitos corneales asintomáticos en ambos ojos, siendo esta alteración orientada como una posible DCG. Al valorar a su padre, se descubrieron lesiones corneales de características similares, por lo que se decidió realizar un estudio genético familiar que mostró que, tanto el paciente como el padre y el abuelo, eran portadores heterocigotos del cambio patogénico c.371G>A (p.Arg124His, mutación que presumiblemente produce a nivel de proteína un cambio de la arginina en posición 124 por una histidina) en el gen *TGFB₁*, un cambio ya descrito anteriormente en la bibliografía y relacionado con la DCG tipo II, siendo los resultados compatibles con el diagnóstico clínico de distrofia de Avellino.

En este caso se decidió seguir una actitud conservadora y seguimiento periódico anual por el momento, pues tanto el paciente como sus familiares afectados de dicha distrofia corneal se mantenían asintomáticos a nivel oftalmológico.

Discusión

Es importante para los oftalmólogos diagnosticar y clasificar correctamente las distrofias corneales, así como comprender su

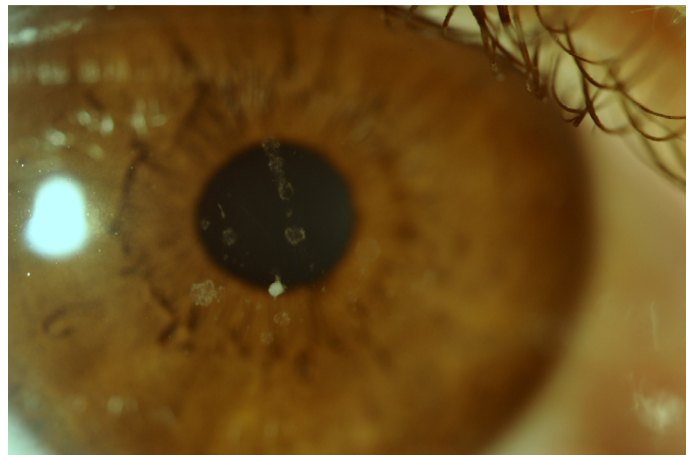


Figura 1. DCG tipo II en el ojo derecho del paciente caso índice.

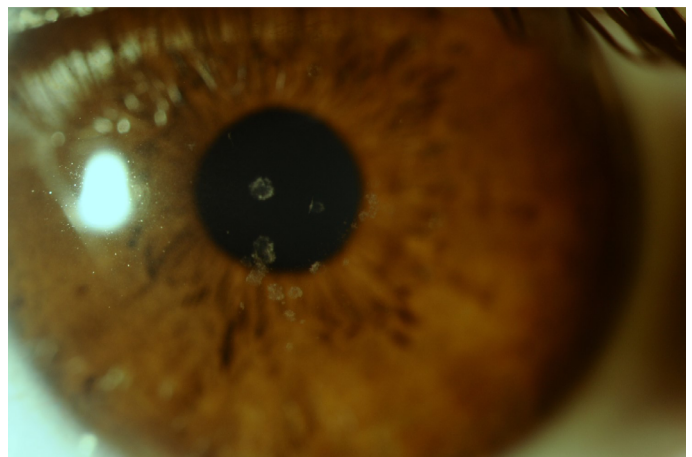


Figura 2. DCG tipo II en el ojo izquierdo del paciente caso índice.

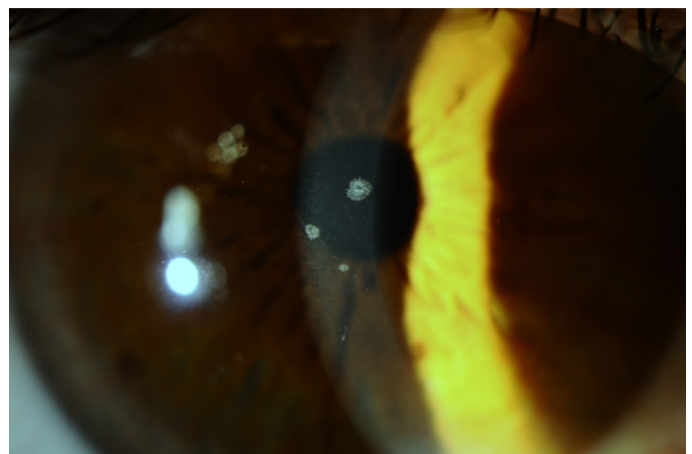


Figura 3. DCG tipo II en el padre del caso índice.

correlación fenotipo-genotipo. En 2008 el Comité Internacional de Clasificación de las distrofias Corneales (*International Committee on the Classification of Corneal dystrophies* ó IC3D)¹ estableció una nomenclatura útil para las distrofias corneales, basada en la exploración clínica y los avances en genética molecular. Según el sistema de clasificación de IC3D, cada distrofia tiene una descripción detallada (número de OMIM, epónimos, loci genéticos, genes relevantes, inicio, signos y síntomas, histopatología...) que incluye características clínicas y genéticas¹.

La distrofia de Avellino o DCG tipo II tiene un inicio sobre la segunda década de la vida, se caracteriza por la formación de depósitos blanquecinos granulares en el estroma medio-superficial, y suele afectar menos a la visión que la DCG tipo I. En los casos asintomáticos normalmente se decide adoptar una actitud conservadora, realizando un seguimiento periódico a los pacientes. En aquellos casos con gran afectación de la visión, se puede optar por la realización de un trasplante corneal, aunque existe el riesgo de recidiva sobre el injerto.

Esta entidad sigue un patrón de herencia autosómico dominante en la que la probabilidad de transmitir la alteración a la descendencia es de un 50%. Para un correcto diagnóstico de distrofia de Avellino, a parte de las características clínicas anteriormente descritas, es importante, por lo tanto, realizar un estudio genético incluyendo la secuenciación del gen TGFB₁, localizado en la región cromosómica 5q31.1, pues la mutación más frecuentemente descrita en la DCG II es la sustitución heterocigótica Arg124His en dicho gen⁴⁻⁶. De hecho, actualmente se cree que el gen TGFB₁ es importante para el mantenimiento de la transparencia corneal, pues se han correlacionado mutaciones en dicho gen con varias distrofias corneales (DCG tipo I, DCG tipo II, distrofia reticular, distrofia de Reis-Bückler)^{2,5}.

Conclusiones

Se trata por lo tanto de un interesante (y poco habitual) caso de distrofia corneal en el que se ha podido comprobar la existencia de una correlación evidente fenotipo-genotipo, pudiendo así también dar soporte y engrandecer las bases de datos ya recolectadas anteriormente para dicha mutación genética en relación a la distrofia de Avellino.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ninguna subvención específica de ninguna agencia de financiación.

Bibliografía

1. Weiss JS, Møller HU, Lisch W, *et al.* The IC3D classification of the corneal dystrophies. *Cornea*. 2008;27(Suppl 2):S1–S83. DOI:10.1097/ICO.0b013e31817780fb
2. Mashima Y, Yamada M, Oguchi Y. Autosomal dominant inherited corneal dystrophies associated with TGFB1 mutation. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2001;105(10):659–72. PMID: 11692612
3. Klintworth, GK. Corneal dystrophies. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:7 DOI:10.1186/1750-1172-4-7
4. Lisch W, Weiss JS. Clinical and genetic update of corneal dystrophies. *Exp Eye Res* 2019;186:107715. DOI: 10.1016/j.exer.2019.107715
5. Chao-Shern C, DeDionisio LA, Jang J, *et al.* Evaluation of TGFB1 corneal dystrophy and molecular diagnostic testing. *Eye*. 2019;33:874–81. DOI:10.1038/s41433-019-0346-x
6. Gu Z, Zhao P, He G, *et al.* An Arg124His mutation in TGFB1 associated to Avellino corneal dystrophy in a Chinese pedigree. *Mol Vis*. 2011;17:3200–7. Epub 2011 Dec 13. PMID: 22194646; PMCID: PMC3244477