

Alteraciones oculares en pacientes con enfermedad de Fabry y Mucopolisacaridosis de la fundación ACOPEL

Ocular alteration in patients with Fabry Disease and Mucopolysaccharidosis ACOPEL foundation

Sandra Patricia Palacios Moreno

Estudiante facultad de Optometría, Universidad Antonio Nariño sede Bogotá

Vladimiro José Vélez Muskus y Eliana Vásquez

Estudiante facultad de Optometría, Universidad Antonio Nariño sede Bogotá

Resumen

Las enfermedades huérfanas son aquellas de baja prevalencia; dentro estas se encuentran las enfermedades de depósito lisosomal, que presentan afectaciones a largo plazo, con un alto nivel de complejidad y pueden llevar a la muerte. Estos trastornos suelen ser hereditarios y se producen por la incapacidad de degradar macromoléculas en el organismo. En el presente artículo se hablará de la enfermedad de Fabry y la mucopolisacaridosis, teniendo por objetivo describir cuales son los hallazgos visuales y oculares que se presentan en pacientes de la Fundación ACOPEL con estas enfermedades; esto mediante un enfoque cuantitativo con diseño observacional y descriptivo de corte transversal. De 320 pacientes inscritos en la Fundación ACOPEL, en la ciudad de Bogotá, cinco participaron

en el presente estudio de manera voluntaria cumpliendo con los criterios de inclusión. En los resultados se determinó que los pacientes con enfermedad de Fabry presentan córnea verticilata, seguida de catarata subcapsular posterior y en los pacientes con mucopolisacaridosis, opacidades corneales, alteraciones que según diversos autores se consideran propias de la enfermedad. La conclusión es que la enfermedad de Fabry y la mucopolisacaridosis son condiciones sistémicas que generan alteraciones oculares importantes a tener en cuenta dentro de la consulta optométrica, debido a que pueden afectar el funcionamiento adecuado del globo ocular.

Palabras Claves: enfermedades huérfanas, enfermedades de depósito lisosomal, enfermedad de Fabry, mucopolisacaridosis, cornea verticilata, catarata subcapsular posterior, opacidad corneal.

Abstract

Orphan diseases are those of low prevalence, among which are lysosomal storage diseases, which present long-term affectations, with a high level of complexity and can lead to death. These disorders are usually inherited and are caused by the inability to break down macromolecules in the body; In this article, Fabry disease and Mucopolysaccharidosis will be discussed, with the objective of describing what are the visual and ocular findings that occur in patients of the ACOPEL Foundation with these diseases, through a quantitative approach with an observational and descriptive cross-sectional design. Of 320 patients enrolled in the ACOPEL foundation, in the city of Bogotá, 5 participated in the present study on a voluntary basis, fulfilling the inclusion criteria. In the results it was determined that patients with Fabry disease present verticilata cornea, followed by posterior subcapsular cataract and in patients with Mucopolysaccharidosis corneal opacities, alterations that according to various authors are considered typical of the disease. The conclusion is that Fabry disease and Mucopolysaccharidosis are systemic conditions that generate important ocular alterations to be taken into account within the optometric consultation, since they can affect the proper functioning of the eyeball.

Key words: Orphan diseases, lysosomal deposit diseases, Fabry disease, Mucopolysaccharidosis, verticilata cornea, posterior subcapsular cataract, corneal opacity.

Introducción

Las enfermedades huérfanas se definen como aquellas enfermedades graves, debilitantes a largo plazo, de prevalencia menor a 1 por cada 5000 personas y alto nivel de complejidad

que amenazan directamente la vida del ser humano (1–3) y un aumento importante en los costos de atención en salud (1,4). Actualmente se encuentran entre 6000 y 7000 enfermedades huérfanas a nivel mundial, mientras que, en Colombia se conocen aproximadamente 2.198, identificadas en la Resolución 5265 de 2018 (5) en la versión tres del listado del Ministerio de Salud; dentro de estas se encuentran las enfermedades de depósito lisosomal, las cuales son un grupo de trastornos hereditarios producidos por la incapacidad de degradar macromoléculas en el organismo, lo cual produce su acumulación en los lisosomas.

Hay 40 tipos de enfermedades de almacenamiento lisosomal, dentro de las que se encuentran la enfermedad de Fabry y la mucopolisacaridosis como las más frecuentes. La primera ha sido definida como una enfermedad hereditaria autosómica recesiva que se encuentra ligada al cromosoma X, siendo su principal causa el déficit o ausencia de la enzima Alfa-galactosidasa A (enzima encargada de la degradación de lípidos complejos) o mutaciones en el gen GLA, con incidencia de presentación aproximada de 1 por cada 117 000 nacidos vivos y 1 cada 40. 000 hombres (6,7).

Por su parte, la mucopolisacaridosis (MSP) se conoce como un grupo de diversas enfermedades raras, con una prevalencia aproximada de 1 a 5000 o 7000 nacidos vivos; son generadas por deficiencias enzimáticas, lo que puede producir diferentes manifestaciones clínicas que dificultan llegar a su diagnóstico (8).

Dentro de la literatura se han mencionado algunos cambios a nivel craneal y facial (8) derivados de la enfermedad, lo que podría incluir también cambios a nivel ocular; es por ello que, en el presente trabajo se pretende describir los hallazgos visuales y oculares



presentados en pacientes con enfermedad de Fabry y mucopolisacaridosis pertenecientes a la Fundación Acopel de la ciudad de Bogotá, con el fin de ofrecer una caracterización de dicha población.

Metodología

Mediante una investigación de enfoque cuantitativo, con diseño observacional descriptivo y de corte transversal, se incluyeron cinco pacientes como muestra a conveniencia dentro de una población de 320, pertenecientes a la Fundación Acopel, en la ciudad de Bogotá, que participaron de manera voluntaria y que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos, como presentar enfermedad de Fabry y mucopolisacaridosis diagnosticada, junto con la presencia de compromiso visual y/u ocular. Se excluyeron aquellos que no manifestaron alteraciones visuales u oculares.

Se explicó el objetivo de la investigación a los participantes y sus familias, donde se firmaron de manera voluntaria los debidos consentimientos y asentimientos informados, dando así cumplimiento a los estándares éticos necesarios dentro de la investigación con seres humanos.

Se realizó examen optométrico completo desde la valoración de A.V, lámpara de hendidura, oftalmoscopia directa y retinoscopia estática o dinámica, consignando los datos correspondientes en el formato de historia clínica aprobado por la Facultad de Optometría de la UAN.



Resultados

Caracterización demográfica de los pacientes

De los cinco pacientes evaluados tres presentaban mucopolisacaridosis tipo I siendo el 60% del total de la muestra y dos pacientes la enfermedad de Fabry (40%). Los pacientes con estos diagnósticos fueron dos mujeres y tres hombres con edad promedio de 28,4 años (DE \pm 20,01), siendo la mínima de cinco años y la máxima de 47 años (tabla 1).

Tabla 1. Caracterización de la muestra

Paciente	Edad (años)	Sexo
1	5	M
2	9	M
3	36	F
4	45	M
5	47	F

Fuente: elaboración propia.

Agudeza visual

La toma de agudeza visual se realizó de manera monocular y binocular, en visión lejana y próxima, con y sin corrección óptica. No obstante, es importante resaltar que hubo falta de colaboración durante el test en un paciente por la presencia de déficit cognitivo. Se observó que en los pacientes con enfermedad de Fabry la agudeza visual en visión lejana tanto en OD como en OI estuvo en el rango de 20/25 y 20/200; en visión próxima uno de los pacientes presentó agudeza visual de 0.75M en ODI y el otro paciente presentó cuenta dedos en OD, mientras en OI fue de 0.5M. En los casos de los pacientes con mucopolisacaridosis se encontró un comportamiento similar con rango de A.V. de lejos entre 20/20 y 20/200 y en visión próxima entre el 0.5M y cuenta dedos (tabla 2).

Tabla 2. Niveles de A.V. por paciente y según enfermedad

Paciente	A.V. VL.	A.V. VP.	A.V. cc VL.	A.V. cc VP.
#1 Fabry	OD:20/25 OI:20/50	OD: 0.75M OI:0.75M	N/A	N/A
#2 Fabry	OD:20/20 OI: 20/50	OD: C.D* OI: 0.5M	N/A	N/A
#3 MPS TIPO1	OD:20/20 OI:20/20	OD:0.5M OI:0.5M	N/A	N/A
#4 MPS TIPO1	OD:20/50 OI:20/50	OD: Impracticable OI: Impracticable	OD: Impracticable OI: Impracticable	OD: Impracticable OI: Impracticable
#5 MPS TIPO 1	OD:20/200 OI:20/200	OD: C. D OI: C. D	OD: 20/40 OI: 20/40	OD:1.75M OI: 1.75M

Nota: A.V.: Agudeza Visual // V.L.: Visión lejana // V.P.: Visión próxima // cc: con corrección // *CD: cuenta dedos.
Fuente: elaboración propia

Hallazgos en lámpara de hendidura

Se pudo observar que todos los pacientes con enfermedad de Fabry presentaron alteraciones que no se conocen si se encuentran asociadas o no con la enfermedad; entre estas se encontró córnea verticillada (alteración por depósitos en el epitelio de color grisáceo o dorado) y a

nivel del cristalino se observó catarata subcapsular posterior. En la mucopolisacaridosis por su parte, se encontraron alteraciones como opacidad difusa en epitelio y estroma corneal debido a la acumulación de glucosaminoglucano, opacidad en el endotelio medio posterior y distrofia corneal, alteraciones que se consideran propias de la enfermedad (tabla 3).

Tabla 3. Hallazgos oculares por estructura evaluada

Paciente	Película lagrimal	Conjuntiva	Párpados	Córnea	Cristalino
#1 Fabry	Disfunción de glándula de meibomio	Engrosamiento conjuntival tarsal superior y melanosis conjuntival	Dermatochalasis	Córnea verticillata depósitos corneales	No presenta
#2 Fabry	Disfunción de las glándulas de meibomio	Engrosamiento conjuntival tarsal superior y melanosis conjuntival	Dermatochalasis	Córnea verticillata depósitos corneales	Catarata subcapsular posterior OD
#3 MPS TIPO1	No presenta	No presenta	Pliegues epicánticos	No presenta	No presenta
#4 MPS TIPO 1	No presenta	No presenta	Pliegues epicánticos	No presenta	No presenta
#5 MPS TIPO 1	No presenta	No presenta	No presenta	Opacidad difusa en epitelio, estroma y endotelio. Distrofia corneal	No presenta

Fuente: elaboración propia.



Hallazgos en examen motor

Los pacientes con enfermedad de Fabry no presentaron ningún tipo de alteración a nivel motor, mientras que un paciente con mucopolisacaridosis presentó endotropía alternante en visión lejana (ETA) y a 40 cm endotropía intermitente en el ojo izquierdo E(T)I.

Hallazgos oftalmoscópicos

De los pacientes diagnosticados con enfermedad de Fabry solo uno presentó una opacidad cortical junto con palidez en nervio óptico y cicatriz coriorretiniana en el OD, que no se asocian directamente a la enfermedad. En los pacientes con mucopolisacaridosis por su parte, solo uno presentó formación de nuevos vasos centrales que no se considera propio de la enfermedad (tabla 4).

Defectos refractivos

Los pacientes con enfermedad de Fabry presentaron miopía y astigmatismo; mientras que los pacientes con mucopolisacaridosis presentaron emetropía e hipermetropía, los cuales no se consideran propios de la enfermedad dentro de lo descrito en la literatura relacionada con la temática (tabla 5).

Estereopsis y visión cromática

Los pacientes con enfermedad de Fabry no presentaron afectación en el grado de estereopsis, reportando un nivel de 40 segundos de arco bajo el uso del test de Titmus; en el caso de los pacientes con MPS tipo 1 fue impracticable en uno de los pacientes y el otro reportó una estereopsis de 200 segundos de arco.

Por medio del test de Ishihara, se evaluó la de visión cromática en los pacientes, ninguno presentó alteración.

Tabla 4. Oftalmoscopia directa

Paciente	Oftalmoscopia	Descripción
#1 Fabry	Normal	No presenta
#2 Fabry	Alterado	Opacidad cortical, nervio óptico pálido, cicatriz coriorretiniana OD
#3 MPS	Normal	No presenta
#4 MPS	Normal	No presenta
#5 MPS	Alterado	Neovasos centrales.

Fuente: elaboración propia

Tabla 5. Tipos de defectos refractivos identificados en la muestra

Número de pacientes	Técnica	Defecto refractivo	Agudeza visual OD	Agudeza visual OI
#1 Fabry	Estática	Astigmatismo	20/20 - 0.5M	20/20 - 0.5M
#2 Fabry	Estática	Miopía	20/100 - 2 M	20/20 - 0.5 M
#3 MPS	Estática	Emétrope	20/20 - 0.5M	20/20 - 0.5M
#4 MPS	Dinámica	Hipermétrope	20/25	20/25
#5 MPS	Estática	Hipermétrope	20/40 - 1.75 M	20/40 - 1.75 M

Fuente: elaboración propia.

Valoración de película lagrimal (BUT y Schirmer)

Se observó en los pacientes con enfermedad de Fabry un valor promedio en BUT de 6,5 segundos en ambos ojos, siendo el mínimo de seis segundos y máximo de siete segundos, encontrando disminución en la calidad de la película lagrimal. En los pacientes con MPS 1 por su parte, el BUT fue en promedio de 2,12 segundos para ambos ojos, siendo el valor mínimo de 4 segundos y máximo de 7 segundos.

En el test de Schirmer, se encontraron valores entre 10 mm y 11 segundos en los pacientes con enfermedad de Fabry y con MPS tipo 1 en ambos ojos, indicando un nivel de secreción de la glándula lagrimal principal.

Discusión

En el presente artículo se muestra información importante acerca de las manifestaciones oculares que presentan los pacientes con enfermedades huérfanas como la enfermedad de Fabry o la mucopolisacaridosis; no se presta mucha importancia en este tipo de alteraciones que potencialmente podrían llegar a identificarse dentro de la consulta optométrica. Dentro de estas se encuentran la córnea verticillata considerada propia de la enfermedad, la cual no altera ni interfiere con la visión de estos pacientes (9).

De igual manera, algunos de los hallazgos encontrados en los pacientes estudiados en el presente trabajo, fueron reportados previamente por otros autores como Rodríguez et al (10) en un estudio realizado en 2008, donde la córnea verticillata y las cataratas se consolidan como un signo característico propio de la enfermedad; no obstante, otros hallazgos de interés mencionados fueron el edema periorbitario, pigmentación retiniana periférica, papiledema, oclusión de la arteria central de la retina, atrofia

Las manifestaciones oculares que presentan los pacientes con enfermedades huérfanas como la enfermedad de Fabry; no se presta mucha importancia en este tipo de alteraciones que potencialmente podrían llegar a identificarse dentro de la consulta optométrica.

óptica, discromatopsia, nistagmus y oftalmoplejía internuclear (10), lo que indica que es necesario tener seguimiento periódico de los pacientes con esta enfermedad para poder ser diagnosticados y tratados de manera oportuna.

Vale la pena resaltar otros hallazgos encontrados a nivel de los segmentos anterior y posterior que no se consideran propios de la enfermedad en dos de los pacientes valorados, puesto que pueden ser el punto de partida para una próxima investigación y/o relacionarse para un diagnóstico precoz de este tipo de enfermedad huérfana. Estas manifestaciones fueron disfunción de la glándula de meibomio, engrosamiento conjuntival tarsal superior, melanosis conjuntival, dermatochalasis, palidez del nervio óptico, cicatriz coriorretiniana, condiciones que pueden ser muy frecuentes en la población que se atiende diariamente en la consulta optométrica.

Por su parte, en los pacientes con mucopolisacaridosis (11) se encontró la presencia de opacidad difusa del epitelio, estroma y endotelio corneal, junto con la presencia de distrofia corneal, de la misma manera que fue descrito



por Cardozo et al en el 2009 (12) donde además de las opacidades presentadas, se menciona la emergencia de vasos sanguíneos centrales que corresponden al desarrollo normalizado de la enfermedad, lo cual permite corroborar los hallazgos encontrados con descripciones previas de diferentes casos y que se consolidan de interés para tener en cuenta dentro de la valoración clínica.

A nivel motor y a nivel refractivo es de mencionar que, pese a los hallazgos clínicos encontrados en los pacientes evaluados en el presente estudio, hay poca literatura al respecto que permita establecer si son alteraciones propias de las enfermedades mencionadas; sin embargo, pueden consolidarse como base de conocimiento relevante para futuros estudios en dicha población y concentrar esfuerzos en detallar las alteraciones presentadas.

Dentro de las limitaciones del estudio, lo principal fue la falta de colaboración por parte de los pacientes para la valoración optométrica, ya que no se encontraban interesados principalmente por motivos de índole personal. Es por lo anterior, que se recomienda retomar la temática en futuros proyectos para establecer en una mayor cantidad de población cual es el comportamiento o las manifestaciones visuales y oculares presentadas en dichas poblaciones y llegar a conclusiones mucho más fuertes.

Conclusión

Es importante, como profesionales de la salud visual y ocular, estar interesados por el tema de las enfermedades huérfanas ya que estas pueden llegar a afectar el globo ocular de una manera grave e irreversible bajo la presentación de alteraciones a nivel corneal, del cristalino o retinal que generan pérdida visual irreversible.

Referencias

1. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 430 de 2013 [Internet]. 430 de 2013 Colombia; Feb 20, 2013 p. 1–38. Available from: https://cuentadealtocosto.org/site/wp-content/uploads/2019/10/Resolucion_0430_de_2013-ENF-HUERFANAS.pdf
2. Congreso de Colombia. Ley 1438 de 2011 [Internet]. Bogotá, Colombia: Congreso de Colombia; Jan 19, 2011 p. 1–51. Available from: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/LEY_1438_DE_2011.pdf
3. Martínez JC, Misnaza SP. Rare diseases mortality in Colombia, 2008-2013. *Biomedica* [Internet]. 2018 Jun 15 [cited 2021 May 19];38(2):198–208. Available from: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/3876>
4. Congreso de Colombia. Ley 1392 de 2010 [Internet]. Bogotá, Colombia: Congreso de Colombia; Jul 2, 2010 p. 1–6. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/ley-1392-de-2010.pdf>
5. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 5265 de 2018. Colombia; 2018 p. 26.
6. Consenso de médicos de AADELFA y GADYTEF. Guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la enfermedad de Fabry. *Medicina (B Aires)*. 2013;73:482–94.
7. Cólome-Campos J, Gómez González J, Moya M, Artiaga E. Enfermedad de Fabry. *Ann d'oftalmologia òrgan les Soc d'Oftalmologia Catalunya, Val i Balear* [Internet]. 1998 [cited 2021 May 19];8(3):6. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6397154&info=resumen&idioma=SPA>

8. Suárez-Guerrero JL, Gómez Higuera PJI, Arias Flórez JS, Contreras-García GA. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. *Rev Chil Pediatr* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2021 Apr 21];87(4):295–304. Available from: www.elsevier.es/rchp
9. Torra R y Ballarín J. La enfermedad de Fabry. *Nefrología* [Internet]. 2003 [cited 2021 May 6];XXIII(1). Available from: <https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-X0211699503028591>
10. Rodríguez-González-Herrero ME, Marín-Sánchez JM, Gimeno JR, Molero-Izquierdo C, De-Casas-Fernández A, Rodríguez-González-Herrero B, San-Román I, Lozano J., De-La-Morena G L-OF. Manifestaciones oftalmológicas en la enfermedad de Fabry: A propósito de 4 casos con actividad deficiente de a-Galactosidasa A. *Arch Soc Esp Oftalmol* [Internet]. 2008 [cited 2021 May 19];83(12). Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912008001200006
11. Zarranz-Ventura J., De Nova E. Moreno Montañez J. Manifestaciones corneales en las enfermedades sistémicas. *An Sis San Navarra* [Internet]. 2008 [cited 2021 May 19];31(3). Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000600014
12. Cardozo Sarubbi O. Actualización de las manifestaciones oculares de las enfermedades metabólicas más frecuentes vistas en el Servicio de Oftalmología del Hospital Garrahan [Internet]. 2009. Available from: <http://www.ofthalmologos.org.ar/catalogo/items/show/4458>., consulta 19 de mayo de 2021

