

Estudio clínico genético y psicosocial de familias con ceguera del municipio Kalandula, provincia Malange, Angola, 2014

Clinical - genetic and psychosocial study of families with blindness of the Kalandula municipality, Malange province, Angola, 2014

*Iris Andrea Rojas Betancourt,^I Estrella Rodríguez Luna,^{II}
Paula Regina Simões de Oliveira,^{III} Pedro Francisco Chagas.^{IV}*

Resumen

Las alteraciones congénitas funcionales y estructurales de los ojos aparecen durante el desarrollo embrionario y fetal evidenciándose al nacimiento, los defectos de la visión producidas por estas anomalías pueden llevar a la ceguera total o parcial. Se conoció de la existencia de varias personas con ceguera pertenecientes a una misma familia en la Comuna de Santo António, municipio Kalandula, provincia de Malange, Angola. El objetivo de esta investigación fue contribuir a la prevención de la discapacidad mediante el Asesoramiento Genético en las familias afectadas. Se realizó un estudio tipo serie de casos para el diagnóstico clínico, genético y psicosocial de familias con ceguera, que incluyó el diseño de un modelo de historia clínica y la creación de un grupo multidisciplinario, se tomó como referencia la estrategia desarrollada para el estudio de personas con discapacidades en Cuba y otros países. Se realizó el estudio psicosocial, pedagógico y clínico – genético de la familia conocida (Familia 1) y de otra familia encontrada en el curso de la investigación, esta de la comuna de Ginga Luamba (Familia 2), ambas con varios miembros afectados de ceguera. Se llegó al diagnóstico clínico genético de los casos y las enfermedades encontradas en ambas familias fueron clasificadas como cegueras de causa genética monogénica. Mediante la aplicación del método clínico, se consiguió establecer un diagnóstico inicial para ambas familias, ofrecerles asesoramiento genético y apoyo psicosocial.

Palabras clave: Ceguera, discapacidad, genética, Kalandula, Malange.

Abstract

Congenital functional and structural alterations of the eyes appear from embryonic and fetal development evidencing at birth, and visual defects produced by these anomalies can lead to total or partial blindness. The existence of several persons with blindness belonging to the same family was known in the Santo António Commune, Kalandula municipality of Malange province, Angola. The aim of this investigation was to contribute to the prevention of disability through Genetic Counseling in affected families. A case series study was carried out for the clinical, genetic and psychosocial diagnosis of families with blindness, which included the design of a clinical history model and the creation of a multidisciplinary group. The strategy developed for the study of people with disabilities in Cuba and other countries was taken as a reference. The psychosocial, pedagogical and clinical - genetic study of the known family (Family 1) and of another family found in the course of the investigation was carried out, this one from the Ginga Luamba commune (Family 2), both with several affected members of blindness. The genetic clinical diagnosis of the cases was reached and the diseases found in both families were classified as blind, with a monogenic genetic cause. Through the application of the clinical method, an initial diagnosis was established for both families, offering genetic counseling and psychosocial support.

Keywords: Blindness, disability, genetic, Kalandula, Malange.

^I Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesora e Investigadora Auxiliar. MsC. en Bioética. Centro Nacional de Genética Médica, Cuba. e- mail: iris@infomed.sld.cu

^{II} Licenciada en Psicología, MSc. en Psicología Médica. Profesora Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Cuba.

^{III} Licenciada en Medicina. MSc. en Educación Médica Superior. Asistente. Decana de la Facultad de Medicina de Benguela, Angola.

^{IV} Licenciado en Medicina. Dirección Provincial de Salud de Malange, Angola.

Introducción

Los trastornos oculares se clasifican en dos grandes grupos: los congénitos y los adquiridos. Entre los congénitos existen tres grandes subgrupos según su etiología: genética, ambiental y desconocida.^{1,2}

Los defectos congénitos de la visión de origen genético se dividen en monogénicos, caracterizados por la alteración de un gen o genopatías; cromosómicos, asociados con una alteración del número o el tamaño de algún cromosoma (cromosomopatías); ambientales, debido a la acción de un agente externo (teratógeno) durante la gestación y de causas heterogéneas o desconocidas.^{1,2}

Las alteraciones congénitas funcionales y estructurales de los ojos, aparecen desde el desarrollo embrionario y fetal evidenciándose al nacimiento, y los defectos de la visión producidas por estas anomalías pueden llevar a la ceguera total o parcial. Según su patogenia, las anomalías oculares pueden ser el resultado de un defecto anatómico o de un defecto bioquímico y las alteraciones de la visión pueden presentarse en el período neonatal, o mediante una pérdida progresiva; o ser de aparición tardía.³

Por otra parte, las alteraciones oculares pueden presentarse como defecto único en el individuo o estar asociadas a otras anomalías congénitas en un cuadro de defectos múltiples.⁴

Para las personas afectadas constituye una causa de discapacidad y para los sistemas de salud un reto conocer su etiología y ofrecer un asesoramiento genético adecuado para ayudarlos a mejorar su condición y calidad de vida.⁵⁻⁷

En cumplimiento de un acuerdo del Consejo Científico de la Facultad de Medicina de Malanje, debido a una inquietud que fue planteada al mismo en relación con la existencia de varios miembros de una familia afectados con ceguera en la Comuna de Santo António, municipio Kalandula de la provincia de Malange, Angola y al no existir servicios asistenciales de Genética Médica en este país, un grupo de médicos cubanos destacados en dicha facultad, diseñó y aplicó una estrategia con el objetivo de contribuir a la prevención de dicha discapacidad, mediante el Asesoramiento Genético en las familias afectadas.

Método

Se realizó una investigación tipo serie de casos (es un estudio epidemiológico, descriptivo, que se limita a la simple identificación y descripción de un conjunto de casos clínicos que han aparecido en un intervalo) en el municipio Kalandula, provincia de Malange, Angola, en el año 2014.

Se diseñó una estrategia que fue aprobada por el consejo científico y la comisión de ética de la Facultad

de Medicina de Malanje, esta consistió en:

1.- Diseño de un modelo de historia clínica y un formulario de Consentimiento Informado para la investigación. (Anexos 1 y 2).

2.- Creación de un equipo multidisciplinario compuesto por una especialista en Genética Clínica, una Psicóloga, un especialista en Medicina Interna, una especialista en Oftalmología, un especialista en Toxicología, un representante del área científica y otro de la dirección de la facultad, todos médicos.

Se realizó la visita al hogar de las personas afectadas y, siguiendo el método clínico, se aplicaron las directrices del estudio de personas con discapacidades que fue realizado en Cuba y otros países,^{4,6} para el estudio clínico – genético y psicosocial de las personas con ceguera identificadas, con el fin de llegar a un diagnóstico preciso y ofrecerles asesoramiento genético y apoyo psicosocial, como medidas de prevención terciaria.

Con el apoyo de las autoridades gubernamentales y de salud del municipio Kalandula y, previa anuencia de las autoridades tradicionales de la comunidad, se examinaron en el centro de salud de Santo António, los seis individuos que vivían en el lugar ya que algunos habían cambiado de lugar de residencia, de los 10 individuos afectados de la familia de esta localidad (Familia 1 – Ver Árbol genealógico 1, Figura 1), con el consentimiento informado para la investigación en general y la publicación de los resultados por parte de las personas adultas, así como de las madres y tutoras de los menores.

Se realizó un examen clínico general, clínico - genético, la evaluación oftalmológica inicial y el estudio psicosocial de la familia, así como el examen toxicológico del área, que consistió en la observación de posibles fuentes de contaminación y la indagación sobre experiencias con accidentes ofídicos. Fue importante para la comunicación, la ayuda de intérpretes de lenguas nacionales.

A través de la información dada por profesionales de la salud y pobladores de Santo António, se conoció de otra familia con características similares (ceguera familiar), en otra comunidad del municipio llamada Ginga Luamba, a ésta se le nombró Familia 2 para los efectos de este estudio (Familia 2 – Ver Árbol genealógico 2, Figura 3), está compuesta por 4 personas, todos con ceguera, los que fueron atendidos en su hogar, aplicándose los mismos procedimientos que con la familia 1.

De acuerdo con los criterios de los diferentes especialistas del grupo se coordinaron los siguientes estudios e interconsultas en el Hospital General de Malanje: los niños de ambas familias fueron evaluados por una especialista en Pediatría.

Se realizaron los siguientes estudios complementarios:
 Familia 1: Ultrasonido renal y abdominal, examen oftalmoscópico con lámpara de hendidura y exámenes de laboratorio que incluyeron: hemograma completo, lámina periférica, coagulograma completo, TGO, TGP y glicemia.

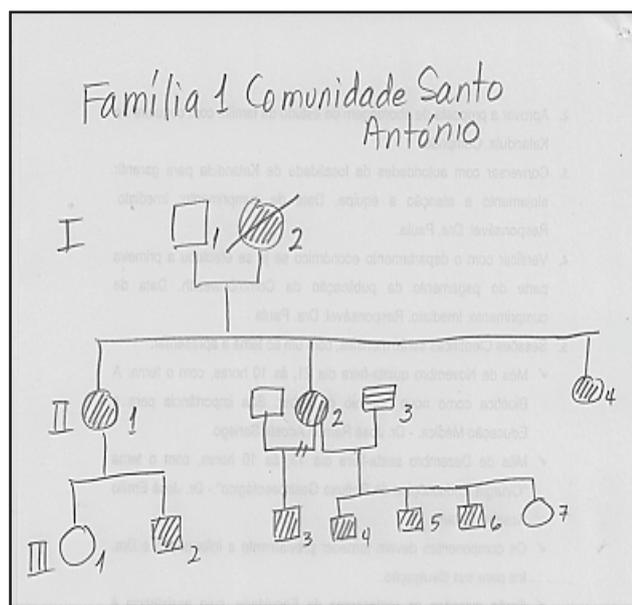
Familia 2: Examen oftalmoscópico con lámpara de hendidura y exámenes de laboratorio similares a los de la familia 1.

También se coordinó con el laboratorio de Genética Molecular de la Universidad Agostinho Neto, de Luanda, para la realización de estudios moleculares a partir de las impresiones diagnósticas, para los cuales a los individuos afectados de ambas familias les fueron extraídos 5 ml de sangre que fueron enviados a dicho laboratorio para la extracción de ADN y su conservación, hasta que existiera el presupuesto necesario para realizar las pruebas.

Resultados

En la figura 1 se observa el árbol genealógico de la familia 1, de la comunidad de Santo António, donde aparecen sombreados los individuos con ceguera y se identifican los 6 miembros de la familia estudiados. El miembro II – 3 presenta ceguera total, pero de causa ambiental conocida: embriofetopatía por el virus de la varicela zóster.

Figura 1. Árbol genealógico realizado durante el trabajo en el terreno de la Familia 1: 10 afectados y 6 estudiados.



Individuos afectados con ceguera de la Comunidad Santo António estudiados:

II – 1 – 36 años ; II – 2 – 34 años

III - 2 – 11 años; III - 4 - 9 años; III - 5 - 7 años; III - 6 - 4 años

En el examen oftalmológico de los miembros de la Familia 1 los adultos presentaron ceguera y los más jóvenes, debilidad visual grave. Los 6 individuos de tres generaciones de esta familia de la Comunidad Santo António que fueron estudiados presentaron estrabismo y nistagmo (Figura 2), distrofia de la retina y atrofia óptica.

Los estudios de imágenes realizados, los de hematología, cuantificación de transaminasas y glicemia fueron normales.

De acuerdo con la historia familiar y el resultado del estudio oftalmológico se planteó el diagnóstico clínico de la enfermedad genética monogénica (hereditaria): Neuropatía óptica hereditaria de Leber (NOHL).

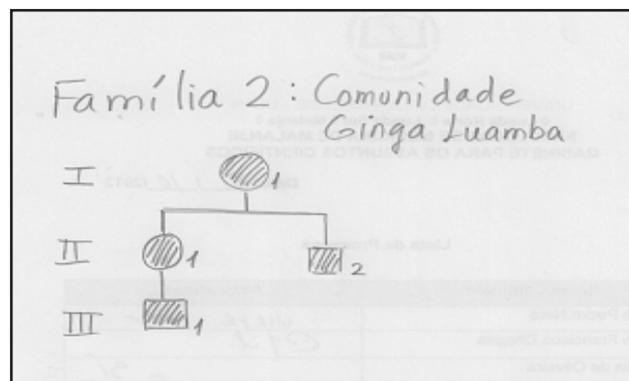
Figura 2. Individuos con ceguera de la Familia 1 que fueron estudiados.



De izquierda a derecha: II – 1, III – 6, III – 4, III – 5, II – 2, III – 2 (según el árbol genealógico de la Figura 1). Se observa estrabismo y nistagmo en pacientes con Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber.

En la figura 3 se observa el árbol genealógico de la familia 2, de la comunidad de Ginga Luamba, donde aparecen sombreados los individuos con ceguera y que fueron estudiados. El paciente I-1 es un adulto de 48 años, en la segunda generación están afectados sus 2 hijos, una mujer de 20 años y un adolescente de 14 años (II – 1 y II – 2). Así mismo se presenta ceguera en el menor de 2 años (III – 1).

Figura 3. Árbol genealógico realizado en el terreno de la Familia 2: 4 afectados – todos fueron estudiados



En el examen oftalmológico se encontró, en todos los individuos afectados, ceguera total con anomalías del segmento anterior como ptosis, coloboma microftalmía y microcórnea. En la figura 4 se muestran algunos de estos signos en la paciente II-1 de la familia 2.

Figura 4. Microftalmismo con microcórnea en paciente afectada de la familia 2.



Nota: Paciente II – 1, en el árbol genealógico de la Figura 3

Teniendo en cuenta la historia familiar y el resultado del estudio oftalmológico se planteó el diagnóstico clínico de la enfermedad genética monogénica (hereditaria): Anomalía del segmento anterior – Microftalmismo.

En ambas familias los análisis de laboratorio tuvieron resultados negativos y en el estudio clínico – genético no se encontraron dismorfias ni otros defectos congénitos asociados.

El examen toxicológico del área tanto en Santo António como en Ginga Luamba, no aportó elementos al diagnóstico, aunque reveló que existían factores de riesgo para los envenenamientos por mordeduras de serpientes, lo cual fue objeto de investigaciones posteriores.

Como resultado de la evaluación psicosocial se encontró para ambas familias, que el grupo se caracteriza por la colaboración sociable con un cierto grado de independencia ya que las personas pueden cuidar de sí mismas sin ayuda, desempeñan labores domésticas y el trabajo agrícola que es su fuente de sustento. No hay cambios observables en los procesos psicológicos de pensamiento y tanto el contenido como la orientación son normales con la memoria conservada y lenguaje adecuado, no hay evidencia de retraso mental o cambios en la percepción sensorial. Es de destacar que a pesar de la discapacidad visual, mantienen una adecuada autoestima, buenas relaciones familiares y en la comunidad. La paciente II – 2 de la familia 1, es capaz de comunicarse en portugués (los demás sólo hablan los dialectos de las poblaciones originales del lugar). Operan en un ambiente social muy primitivo, con condiciones de extrema pobreza.

Los médicos nacionales de las comunidades

involucradas en el estudio, fueron instruidos sobre la forma de poner en práctica los principios del Asesoramiento Genético según la escuela cubana, adecuados a las condiciones del contexto, para dar continuidad a la atención de estas familias a las que se les ofreció también ayuda material, consistente en comida y artículos para la higiene personal y otras necesidades.

Discusión

La Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber (NOHL) o Atrofia Óptica de Leber es una enfermedad hereditaria que produce una degeneración de los gangliocitos de la retina y sus axones, que conlleva una pérdida aguda o subaguda de la visión central.⁸⁻¹⁰

La NOHL tiene un tipo de herencia mitocondrial, afecta predominantemente a varones jóvenes y sólo se transmite a través de la madre ya que su causa son mutaciones en el genoma mitocondrial, que se transmiten por herencia materna y que no están sujetas a las leyes mendelianas.

Este diagnóstico debe ser considerado cuando:

- No se encuentra ninguna otra causa para la atrofia óptica bilateral.
- La presentación clínica es por debajo de los 30 años de edad.
- La historia familiar indica una herencia mitocondrial con predominio de jóvenes del sexo masculino afectados.
- Signos(fondodeojo)y síntomas correspondientes a lo descrito para la enfermedad.^{8,9}

El diagnóstico diferencial (en pacientes sin antecedentes familiares) debe hacerse con la neuritis óptica compresiva y con la neuropatía óptica infiltrativa.⁹

En la familia 1 se cumplen los criterios referidos necesarios para considerar el diagnóstico de Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber, a partir de los hallazgos oftalmológicos, la presentación familiar, el sexo y la edad de aparición de los signos clínicos en los varones afectados (en mayoría).

El 90% de los casos de NOHL son producidos por mutaciones primarias que se encuentran en las posiciones 11778 (10% de los casos), 3460 y 14484, que codifican subunidades ND4, ND1 y ND6 del complejo I de la cadena respiratoria. Si se sospecha esta enfermedad se debe obtener una muestra sanguínea para valorar dichas mutaciones.⁹⁻¹¹

Se postula que podría haber varios factores que influirían en la expresión de la enfermedad como la heteroplasmia, las mutaciones mitocondriales secundarias o factores ambientales, por lo que al parecer, además de la mutación del ADN mitocondrial, son necesarios otros factores genéticos

y ambientales para el desarrollo de la enfermedad.^{12,13} El pronóstico en general es malo, pero puede variar en función de la mutación encontrada. Se ha descrito una mejoría en el 60% de los pacientes con mutaciones en las posiciones 3460 y 14484, y en el 5 % en la 11778. A pesar de haberse probado varios tratamientos: neuroprotectores, antioxidantes, terapia génica, ninguno ha sido eficaz hasta ahora, por lo que el asesoramiento genético es muy importante, sobre todo en posibles portadores asintomáticos. Es una enfermedad que continúa en estudio.¹¹⁻¹³

Las anomalías del segmento anterior del ojo son un espectro de anomalías del desarrollo, conocidas como disgenesias del segmento anterior, algunas veces llamadas disgenesias mesenquimatosas. Fueron agrupadas antiguamente como síndrome de clivaje del segmento anterior, constituyen anomalías del desarrollo que muestran algunas características comunes y una alta prevalencia de glaucoma asociado.¹⁴

Se ven con relativa frecuencia en consultas y su conocimiento permite una mejor orientación ante estos pacientes, los cuales presentan, en su mayoría, complicaciones asociadas con pronósticos desfavorables si no son diagnosticadas precozmente.¹⁴

Existen numerosas clasificaciones de los defectos del segmento anterior, algunos autores los clasifican desde el punto de vista embriológico en anomalías del desarrollo derivadas de la cresta neural (ASDnc) y no derivadas de la cresta neural (ASDnonnc). Otros autores las dividen en periféricas, centrales y una combinación de ambas.¹⁵⁻¹⁸

Entre ellos se encuentra el microftalmo: el tamaño del ojo está reducido en su diámetro. Generalmente se asocia con microcórnea, pero puede haber microftalmo con córnea normal y microcórnea sin microftalmo. Está relacionado con alteraciones en el gen STRA 6 (locus 15q24.1).^{19,20}

El diagnóstico diferencial se debe realizar con el síndrome Axenfeld Rieger (SAR), que representa un grupo de anomalías del desarrollo caracterizado por embriotoxon posterior, hipoplasia del iris y disgenesia de la cámara anterior, con glaucoma en el 50% de los casos.²¹ Los genes involucrados con el SAR, identificados como PITX2 y FKHL7 (también conocido como gen FOXC1), están en los cromosomas 4q25 y 6p25, respectivamente. Algunas deleciones del cromosoma 13q han sido asociados con este síndrome.^{22,23}

Los individuos de la Familia 2 presentan todos los signos clínico – oftalmológicos correspondientes a la

entidad Microftalmo con microcórnea. En ausencia del embriotoxon posterior se descarta el SAR.

A la luz de los conocimientos actuales, una de las limitaciones que presenta este estudio es que los resultados no son totalmente concluyentes, puesto que los diagnósticos de enfermedades genéticas realizados se basaron en el método clínico sin que se hayan podido corroborar a través de estudios genéticos moleculares.

Esta investigación constituye un hecho sin precedentes en dos comunidades alejadas del centro urbano de un municipio y provincia eminentemente agrícolas de Angola, donde predomina la pobreza, el analfabetismo y por consiguiente el acceso limitado a los servicios de salud para la población, y puede representar un punto de partida con la aplicación de esta estrategia que incluye el asesoramiento genético, en la atención a otros pacientes y familias afectadas por esta u otras discapacidades en ese país.

Conclusiones

- Se realizó el diagnóstico clínico – genético de dos afecciones genéticas, monogénicas (hereditarias) en individuos y familias con discapacidad visual, de la provincia de Malange, Angola.
- Aplicando las estrategias para el estudio psicosocial, clínico y genético de las personas con discapacidades, el método clínico y los principios del Asesoramiento Genético de la escuela cubana, fue posible iniciar la prevención terciaria de la discapacidad en las familias estudiadas.

Agradecimientos

A la Facultad de Medicina de Malanje que, ante la no existencia de servicios de genética médica, asumió el liderazgo y apostó por el talento, la buena voluntad y la dedicación de sus profesionales y dirigentes, así como de los profesores cubanos destacados allí, demostrando que aún sin las condiciones materiales es posible conseguir buenos resultados.

Agradecemos su contribución a otros profesionales que participaron en el estudio tanto en la fase de campo, como en el Hospital General de Malange, especialmente a los Dres. Edgardo Conde de Lara (Clínico), Elizabeth del Carmen Ramírez Pérez (Oftalmóloga), Arnaldo González Castro (Toxicólogo), Anelia Rojas (Pediatra), Jazmina Fernández Uriarte (Nefróloga), Idalmis Quevedo Palomo (especialista en Laboratorio Clínico) y a los Licenciados Noel Caro (Imagenologista) y Dania Hernández (Técnica de Laboratorio).

Referencias bibliográficas

1. Reyes M D, Salgado V MB. Diagnóstico de alteraciones oculares anatómicas y funcionales en neonatos. *Perinatol Reprod Hum* 2013; 27 (2):86 – 91.
2. Salvador J, Casas J. Catálogo de síndromes polimalformativos congénitos con anomalías oculares. Servei d'Informació Sanitària. Institut Municipal de Salut Pública Ajuntament de Barcelona. [en línea]. [fecha de consulta: 12/09/2016]. Disponible en: http://www.aspb.cat/quefem/docs/Catal_sind_polimalformativos.pdf.
3. Langman S. Embriología Médica con orientación clínica. 10a Edición. Madrid: Editorial Panamericana; 2006. p 258-330.
4. Kanski JJ. Oftalmología clínica. 6a Edición. Barcelona: Elsevier; 2009. p 852-97.
5. Colectivo de autores. Por la Vida. 2ed. La Habana: Casa Editora Abril; 2003. p. 23 – 29.
6. Cobas Ruiz M, Zacca Peña E, Portuondo Sao M, Icart Pereira E, Jordán Hernández A, Gámez Fonseca M. La investigación-acción en la atención de personas con discapacidad en países del ALBA. *Rev Cub Genet Comunit* 2011; 5(2): 20 – 31.
7. Lardoeyt Ferrer R. Estudio psicopedagógico, social y clínico genético de la discapacidad en países del ALBA. Editorial. *Rev Cub Genet Comunit* 2011; 5 (2): 6 – 9.
8. Columbié G YE, Santiesteban F R, Hernández S Y, Hernández E O. Neuropatía óptica hereditaria de Leber. *Rev Cubana Oftalmol* [en línea]. 2012 [fecha de consulta: 12/09/2016]; 25(1): 133 – 144. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/oft/v25n1/oft15112.pdf>
9. Gutiérrez OC, Teus G MA. Patología del nervio óptico. *JANO* [en línea]. 2010 [fecha de consulta: 12/09/2016]; 59-68. Disponible en: http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1761/59/00590068_LR.pdf
10. Carelli V, RossC FN, Sadun AA. Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies. *Prog Retin Eye Res* [en línea]. 2004 [fecha de consulta: 15/10/2016]; 23(1): 53 – 89. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350946203000764?via%3Dihub>
11. Cruz-Bermúdez A, Vicente-Blanco RJ, Hernández Sierra R, Montero M, Alvarez J, González Manrique M, Blázquez A, et al. Functional Characterization of Three Concomitant MtDNA LHON Mutations Shows No Synergistic Effect on Mitochondrial Activity. *PLoS ONE* [en línea]. 2016 [fecha de consulta: 15/02/2017]; 11(1): e0146816. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4718627>
12. Yen MY, Wang AG, Wei YH. Leber's Hereditary Optic Neuropathy: a Multifactorial Disease. *Prog Retin Eye Res* [en línea]. 2006 [fecha de consulta: 15/10/2016]; 25(4):381-96. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350946206000152?via%3Dihub>
13. Huoponen K, Puomila A, Savontaus ML, Mustonen E, Kronqvist E, Nikoskelainen E. Genetic counseling in Leber hederitary optic neuropathy (LHON). *Acta Ophthalmol Scand* [en línea]. 2002; 80: 38–43. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/resolve/openurl?genre=article&sid=nlm:pubmed&issn=1395-3907&date=2002&volume=80&issue=1&page=38>
14. Hernández Santos L, Daniel Castro P, Pons Castro L, Naranjo Fernández R, Dorrego Oduardo M, Arias Díaz, A. Anomalías del desarrollo del segmento anterior. *Rev Cubana Oftalmol* [en línea]. 2012 [fecha de consulta: 15/02/2017]; 25 (1): 119 – 132. Disponible en: <http://www.revofthalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/98>
15. Idrees F, Vaideanu D, Fraser SG, Sowden JC, Khaw PT. A Review of anterior segment dysgeneses. *Survey of Ophthalmology* [en línea]. 2006 [fecha de consulta: 15/02/2017]; 51(3): 213–231. Disponible en: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039-6257\(06\)00032-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039-6257(06)00032-4)
16. Nelson LB. Enfermedades de la Córnea. En: Nelson LB. Harley ed. *Oftalmología Pediátrica*. 4ta ed. Philadelphia: McGraw Hill Int; 2000. p. 242-90.
17. Elhilaly H, Essawy R. Congenital Anomalies of the anterior segment. En: Garg Aed. *Surgical and medical Management of pediatric Ophthalmology*. New Delhi: Jaypee; 2007. p. 409-26.
18. Nischal K, Sowden J. Anterior Segment: Developmental Anomalies. En: David Taylor and Creig S Hoyt eds. *Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. Edinburgh : Elsevier Saunders; 2005. p. 249-64.
19. Wright K, Spiegel P. Enfermedad de la córnea y el segmento anterior. En: Wright K, Spiegel P eds. *Los requisitos en Oftalmología pediátrica y estrabismo*. ST. Louis: Mosby; 2001. p. 47-59.
20. Wiggs JL. Genetic etiologies of Glaucoma. *Arch Ophthalmol* [en línea]. 2007 [fecha de consulta: 15/02/2017]; 125(1): 30 – 7. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/418994>
21. Espinoza HM, Cox CJ, Semina EV, Amendí BA. A molecular basis for differential developmental anomalies in Axenfeld Rieger Syndrome. *Hum Mol Genet* [en línea]. 2002 [fecha de consulta: 15/02/2017]; 11(7): 743 - 53. Disponible en: <https://academic.oup.com/hmg/article/11/7/743/800602>
22. Lines MA, Kozlowski K, Walter MA. Molecular genetics of Axenfeld-Rieger malformations. *Hum Mol Genet* [en línea]. 2002 [fecha de consulta: 15/02/2017]; 11(10): 1177 - 84. Disponible en: <https://academic.oup.com/hmg/article/11/10/1177/610749>
23. Lines MA, Kozlowski K, Kulak SC, Allingham RR, Heon E, Ritch R, et al. Characterization and prevalence of PITX2

microdeletions and mutations in Axenfeld-Rieger malformations. Invest Ophthalmol Vis Sci [en línea]. 2004 [fecha de consulta: 15/02/2017]; 45(3): 828 – 33. Disponible en: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2181642>.

Anexo 1. Modelo de historia clínica para el estudio psicosocial y clínico – genético de familias con ceguera en Kalandula, Malange, Angola, 2014.

Estudo psico-social – pedagógico e clínico-genético de família com cegueira município Kalandula, Malange, Angola. Instrumento para a recolha da informação.

Nome:		
Idade:	Sexo: F ____ M ____	
Localização ou endereço:		
MEDICINA INTERNA	Antecedentes patológicos pessoais de doenças comuns	
	Dm: ____ Hta: ____ Otras: ____	Cuáis?
	Dados positivos ao exame Físico:	
	Observações Do Especialista Em Medicina Interna:	
OFTALMOLOGÍA	Presença Da Cegueira Sim: ____ Não: ____	
	De Dia: ____ De Noite: ____ Todo O Dia: ____	Idade De Começo: ____ Evolução Rápida: ____ Evolução Lenta: ____ Sem Evolução: ____
	Outros Sinais E Sintomas:	
	Dados Positivos Ao Exame Físico Oftalmológico:	
	Observações Do Especialista Em Oftalmologia:	
GENÉTICA CLÍNICA	Outros familiares afectados com a cegueira: Sim ____ Não: ____ Parentesco: Pai: ____ Mãe: ____ Árvore genealógica Dados positivos ao exame físico: Observações do especialista em genética clínica:	
TOXICOLOGÍA	Condições da habitação: Boa ____ Regular ____ Mã ____ Número de pessoas que convivem: ____	
	Dados de interesse epidemiológico	
	Presença de animais peçonhentos: Sim ____ Não ____	QUAIS?
	possíveis fontes de intoxicação Sim ____ Não ____	QUAIS?
Observações do especialista em toxicologia:		
PSICOLOGÍA	Escolarização: sim ____ não ____ Grau de escolarização: ____	
	Relações intra-familiares: Boa ____ Regular ____ Mã ____	
	Sinais ou sintomas na esfera psicológica:	
	Observações do especialista em psicologia:	

Outras observações:

Nota: el modelo se encuentra redactado en portugués, idioma del país donde se llevó a cabo la investigación.

Anexo 2. Formulario de Consentimiento Informado para el estudio psicosocial y clínico – genético de familias con ceguera en Kalandula, Malange, Angola, 2014.

Consentimento informado para participação no estudo informação geral

A Faculdade de Medicina de Malanje, Universidade Lueji A N’Konde, está realizando uma pesquisa sobre os aspectos clínicos, genéticos e epidemiológicos associados à presença de cegueira em vários elementos da Comuna de Santo António, Município Kalandula, Província de Malange, Angola.

Os resultados deste estudo, permitirão obter a informação necessária para o desenho de estratégias educativas e interventivas em matéria de apoio médico, psicológico e social assim como da prevenção desta doença nas famílias envolvidas, com a ajuda de outras instituições resultando numa diminuição da morbilidade por esta causa.

Para este propósito solicita-se a sua contribuição para permitir fazer perguntas e o exame médico às pessoas afectadas e familiares, incluindo fotos. A informação que você nos vai fornecer é completamente anónima e somente será utilizada para fins de pesquisa, de investigação e de formação.

Se você concorda em participar depois de compreendida a informação fornecida, por favor assine este documento. Muito obrigado pela sua cooperação.

Nome _____ Assinatura _____

Pesquisador _____ Assinatura _____

Data _____

Se tem alguma dúvida, por favor contacte a: Dr. Pedro Francisco Chagas

Vice Decano para a Área Académica da Faculdade de Medicina de Malanje, Universidade Lueji AN’Konde.

Email: pfchagas20.03@gmail.com

Telefone: 923503727

Nota: el consentimiento informado se encuentra redactado en portugués, idioma del país donde se llevó a cabo la investigación.