



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO DE OFTALMOLOGÍA  
“FUNDACIÓN CONDE DE VALENCIANA”**

**Caracterización clínica y genética de  
distrofias corneales estromales en  
familias mexicanas.**

**TESIS DE POSGRADO**

**Que para obtener el diplomado de especialidad en**

**OFTALMOLOGÍA**

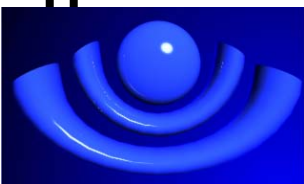
**Presenta el**

**DR. MARINO MIGUEL RIVERA GONZALEZ**

**DIRECTOR DE TESIS  
DR. Juan Carlos Centeno Ruiz**

**MÉXICO, D.F.**

**2008**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**Dr. Enrique Graue Wiechers**  
Profesor Titular del Curso  
Universidad Nacional Autónoma de México

---

**Dra. Claudia E. Murillo Correa**  
Jefe del Departamento de Enseñanza  
Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana

---

**Dr. Juan Carlos Zenteno Ruiz**  
Director de Tesis  
Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana

## **ASESORES**

**DRA. CONCEPCIÓN SANTACRUZ VALDEZ**

**Médico Adscrito al Departamento de Córnea y Cirugía refractiva**

**Instituto de Oftalmología**

**Fundación Conde de Valenciana**

**DRA. GABRIELA ORTIZ NIEVA**

**Médico Adjunto al Departamento de Córnea y Cirugía refractiva**

**Instituto de Oftalmología**

**Fundación Conde de Valenciana**

## **AGRADECIMIENTOS**

**A MIS PADRES POR SU APOYO COMPLETO E INCONDICIONAL A TRAVES DE TODOS ESTOS AÑOS**

**A MI DIRECTOR Y ASESORES DE TESIS SIN CUYA AYUDA ESTE TRABAJO NO HABRIA SIDO POSIBLE**

**AL DR. VICENTE CORREA GOMEZ POR SU GRAN AYUDA EN LA REALIZACION DE ESTE PROYECTO**

# INDICE

<b>I.</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>6</b>
<b>II.</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>12</b>
<b>III.</b>	<b>JUSTIFICACION</b>	<b>12</b>
<b>IV.</b>	<b>TIPO DE ESTUDIO</b>	<b>13</b>
<b>V.</b>	<b>MATERIALES Y METODOS</b>	<b>13</b>
<b>VI.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>15</b>
<b>VII.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>18</b>
<b>VIII.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>22</b>

## **Introducción:**

Las distrofias corneales son un grupo de enfermedades hereditarias caracterizadas por pérdida de la transparencia corneal causada por acumulación progresiva de depósitos anormales en las diferentes capas de la córnea. Estas alteraciones tienen una gran heterogeneidad clínica y genética, inician en las primeras décadas de la vida, afectan principalmente la parte central de la córnea y no se asocian a procesos inflamatorios. Con el tiempo, los depósitos llevan a alteración visual y frecuentemente se requieren procedimientos quirúrgicos como queratoplastías penetrantes para restablecer la agudeza visual.(1,2)

La clasificación actual de las distrofias corneales se basa en la capa de la córnea que está afectada y en las características biomicroscópicas de los depósitos, que pueden ser de tipo amiloide, hialino o mixto.(2)

El defecto primario en todas las enfermedades corneales hereditarias reside en el DNA produciendo la expresión anormal de un gen lo que conlleva a una cadena desordenada de reacciones bioquímicas. La secuencia de eventos y cuando ocurren luego de una mutación genética específica es muy variable, algunos pueden manifestarse temprano durante el desarrollo corneal y otros más tarde. (3)

La mayoría de las distrofias corneales se heredan como rasgos autosómicos dominantes con variabilidad en la expresión clínica y alto grado de penetrancia.(1-4)

Durante la pasada década se correlacionaron por lo menos treinta enfermedades corneales hereditarias con sus loci cromosómicos y se identificaron numerosas mutaciones en estos genes. Estos hallazgos abrieron la ventana para entender mejor y correlacionar de forma más fácil y precisa las distrofias corneales en base a una combinación de criterios clínicos, histopatológicos y de genética molecular.(1-3)

En años recientes, el estudio de las bases moleculares de diferentes tipos de distrofias corneales ha permitido el reconocimiento de un grupo de distrofias estromales que tienen como origen común mutaciones en el gen *TGFBI* (Transforming Growth Factor, Beta-Induced) (también conocido como *BIGH3*), localizado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q31). Se han reportado mutaciones definidas en este gen que se correlacionan uniformemente con tipos específicos de distrofias que afectan selectivamente el estroma corneal. (3,4)

A la fecha, se han demostrado por lo menos treinta mutaciones de *TGFBI* en pacientes de diversos grupos étnicos con cuatro diferentes distrofias corneales estromales autosómicas dominantes: distrofia corneal granular tipo I, distrofia corneal granular tipo II o tipo Avellino, distrofia corneal granular tipo III o tipo Reis-



Bucklers y distrofia corneal en empalizada (lattice) de tipos I, IIIA, I/IIIA, IIIB y IV.(1-4)

Todas las distrofias corneales causadas por mutaciones en *TGFBI* se caracterizan por un depósito extracelular anormal de proteínas *TGFBI* mutantes en el estroma corneal ya sea de la proteína completa o parte de esta. La evidencia reportada en la literatura coincide en que el fenotipo expresado depende de la mutación específica en el gen *TGFBI*.(2,3) Encontrándose que dependiendo de la mutación los depósitos se acumulan en forma de depósitos hialinos circulares o redondos (distrofia corneal granular tipo I y III), en forma de depósitos lineales de material amiloideo (distrofia corneal en empalizada de tipos I, IIIA, I/IIIA, IIIB y IV) o combinación de depósitos hialinos circulares con depósitos lineales amiloideos (distrofia corneal granular tipo II o tipo Avellino). La apariencia variable de los depósitos depende de la localización y naturaleza de los depósitos lo que se presume está influenciado por la estructura tridimensional de la proteína mutada. Se ha encontrado además, que en pacientes homocigotos para mutaciones del gen *TGFBI* desarrollan distrofias corneales más severas y con opacidades más grandes que en aquellos pacientes heterocigotos. (1-5)

La distrofia corneal granular tipo I, también conocida como distrofia corneal granular clásica, se caracteriza por opacidades múltiples discretas en la córnea que semejan migajas y es el tipo más común de distrofia estromal.(6) La alteración se hace evidente generalmente en la primera década de la vida o en la pubertad con la aparición de opacidades blanco-grisáceas que afectan a la capa estromal

superficial de la córnea. Es lentamente progresiva y con el tiempo, las lesiones tienden a aumentar de tamaño, se agregan y se extienden mas profundamente y hacia la periferia. (3-6)

Típicamente se conserva una zona clara alrededor del limbo corneoescleral y durante la cuarta década de la vida pueden aparecer opacidades centrales en forma de disco.(7) Los sujetos afectados pueden mantener visión normal por largo tiempo ya que la agudeza visual disminuye gradualmente pero las erosiones corneales epiteliales son frecuentes.

Se ha observado una correlación fenotipo-genotipo uniforme en la distrofia corneal granular tipo I ya que la gran mayoría de los sujetos con esta distrofia tienen la mutación R555W en el exón 12 del gen *TGFBI*, aunque también se encuentran reportadas en la literatura las mutaciones R124S en el exón 4 y H626R en el exón 14 del gen *TGFBI*.(7,8)

La distrofia corneal granular tipo II, también conocida como distrofia de Avelino, es otra de las variantes de las distrofias granulares por lo que comparte algunas características con la distrofia corneal granular tipo I y se caracteriza clínicamente por opacidades corneales que tienen forma de anillos, discos, estrellas, copos de nieve y también se pueden encontrar algunas opacidades lineales. El inicio de las manifestaciones es aproximadamente en la segunda década y clínicamente puede ser difícil de diferenciar de la distrofia corneal granular tipo I. Se diferencia clínicamente en que su progresión es más lenta y la disminución en la agudeza

visual que produce es menor. Las erosiones corneales son menos frecuentes y principalmente en mujeres. La mutación que se ha identificado es R124H en el exón 4 del gen *TGFBI*. Los pacientes heterocigotos la discapacidad puede ser leve y pueden no necesitar tratamiento pero en los homocigotos puede ser muy severa de tal forma que se requiere de queratoplastía penetrante antes de los 25 años de edad. (9-11)

La distrofia corneal granular tipo III, también conocida como distrofia corneal de Reis-Bücklers o distrofia corneal de la capa de Bowman tipo I, se caracteriza porque los depósitos se encuentran en la región subepitelial. Clínicamente los pacientes presentan manifestaciones en la primera o segunda década de la vida caracterizadas por erosiones epiteliales recurrentes asociadas a dolor y fotofobia que progresivamente causan cicatrices corneales y disminución de la sensibilidad normal.(12) Estas alteraciones traen como consecuencia disminución gradual de la agudeza visual asociado a opacidad corneal y astigmatismo irregular. La mutación que se encuentra reportada en la literatura asociada a esta distrofia corneal es la R124L en el exón 4 del gen *TGFBI*. (13,14).

La distrofia corneal en empalizada (lattice) tipo I se caracteriza por presentar depósitos delgados de amiloide de aspecto filamentosos en la córnea, generalmente en el estroma y algunas veces inmediatamente debajo del epitelio. Sus manifestaciones inician generalmente al terminar la primera década pero ocasionalmente puede iniciar más tarde en la vida. Presenta desepitelización corneal recurrente con baja visual lentamente progresiva, de manera que la

queratoplastía penetrante generalmente no está indicada hasta la cuarta década de la vida. La mutación que se ha encontrado asociada a esta distrofia corneal es la R124C en el exón 4 del gen *TGFBI*.

La distrofia corneal en empalizada tipo IIIA se caracteriza por presentar los depósitos de amiloide lineales gruesos, orientados en forma radial en estroma medio y anterior y con inicio tardío en la vida. La mutación del gen *TGFBI* que se ha identificado para esta distrofia corneal es P501T. La distrofia corneal en empalizada tipo IIIB es clínicamente similar a la IIIA, la diferencia es que inicia entre la cuarta y quinta década de la vida y la mutación del gen *TGFBI* asociada es en el codón 622 o 626 del exón 14. (15)

La distrofia corneal en empalizada tipo I/IIIA tiene características clínicas intermedias entre la distrofia corneal en empalizada tipo I y la tipo IIIA. Las mutaciones del gen *TGFBI* que se han encontrado relacionadas son G623D, H626R y H626P en el exón 14; T538R y  $\Delta$ F540 en el exón 12 y L518R en el exón 11. La distrofia corneal en empalizada tipo IV se caracteriza por inicio tardío y opacidades estromales en el área pupilar en estroma posterior con una gran variabilidad fenotípica entre los afectados. La mutación del gen *TGFBI* que se encuentra asociada es L527R (16,17)

## **Objetivos:**

### **Generales:**

Establecer las características clínicas y genéticas de las distrofias corneales de pacientes atendidos en el Instituto.

### **Específicos:**

Determinar las alteraciones moleculares del gen *TGFBI* en familias mexicanas.

Establecer correlaciones entre el genotipo y fenotipo en los afectados.

Comparar esa correlación con la identificada en otras poblaciones.

Reportar si existen mutaciones nuevas en nuestra población.

## **Justificación:**

A pesar de que las distrofias corneales son afecciones que se encuentran en todo el mundo, no existen reportes de familias mexicanas afectados por esta enfermedad.

Existen estudios que reportan diferentes mutaciones de gen *TGFBI* con expresión fenotípicas iguales o muy parecidas

## **Tipo de estudio:**

Transversal

Observacional

Descriptivo

## **Material y Métodos:**

### **Criterios de Inclusión:**

Pacientes atendidos en el Instituto con diagnóstico presuntivo o fenotípico de distrofia corneal estromal.

### **Criterios de eliminación:**

Pacientes que, luego de ser estudiados, el diagnóstico se diferente a distrofia corneal estromal.

### **Metodología:**

Se realizó la historia clínica y la exploración oftalmológica completa.

Se le tomaron fotografías digitales para el archivo fotográfico.

Toma de muestra de sangre periférica para el análisis molecular.

## Análisis molecular:

Se realizó extracción de DNA genómico a partir de leucocitos de sangre periférica utilizando un kit de purificación de DNA y procedimientos estandarizados. Se procedió a determinar la concentración y pureza del DNA obtenido en cada muestra por medio de espectrofotometría. Se procedió a realizar la amplificación por reacción en cadena de la polimerasa de los exones 4, 11, 12, 13 y 14 del gen *TGFBI*, utilizando oligonucleótidos específicos para cada exón. Cada reacción final de PCR se realizó en un volumen de 25 microlitros y utilizando la enzima Taq polimerasa para la amplificación. Los productos de PCR fueron sometidos a electroforesis en gel de agarosa para identificar las bandas de interés, las cuales fueron cortadas del gel y el DNA amplificado fue subsecuentemente purificado con ayuda del kit Qiaex II. Los productos purificados se utilizaron como plantillas para una nueva PCR en la que se utilizaron nucleótidos fluorescentes con el fin de determinar la secuencia específica de cada fragmento e identificar la presencia de posibles mutaciones. Las secuencias obtenidas de cada paciente fueron comparadas con la secuencia normal del gen *TGFBI* reportada en la base de datos de Ensembl ([www.ensembl.org](http://www.ensembl.org)). En cada caso se realizó un análisis genealógico para identificar el patrón de herencia y los familiares afectados.

## Resultados:

Se estudiaron tres familias mexicanas que acudieron al servicio de córnea del Instituto con características fenotípicas de distrofia corneal estromal.

En la primera de ellas se encontró clínicamente opacidades corneales múltiples grisáceas circulares subepiteliales de predominio central, lo cual se correlaciona con la distrofia corneal estromal tipo III o de Reis Bucklers (fig.1). En el estudio molecular del gen *TGFBI* de este paciente se identificó la mutación R555W, en el exón 12, que consiste en el cambio de una arginina en la posición 555 de la proteína hacia un triptófano (fig. 2). Es importante señalar que esta mutación específica no había sido descrita en esta distrofia estromal.

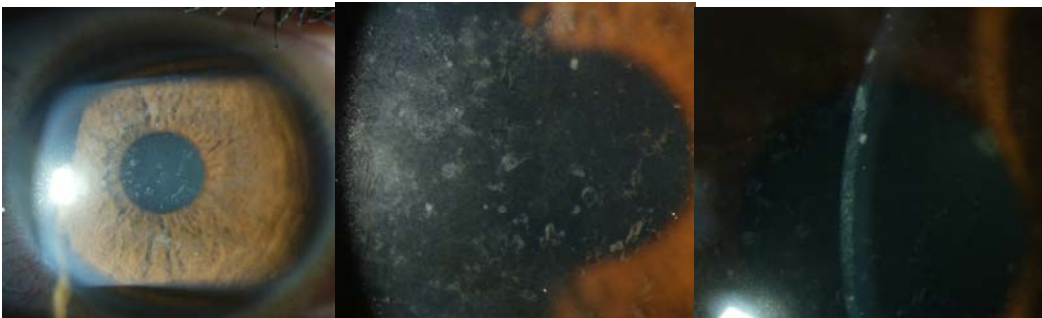


Figura1. Familia 1. Distrofia estromal Granular tipo III.

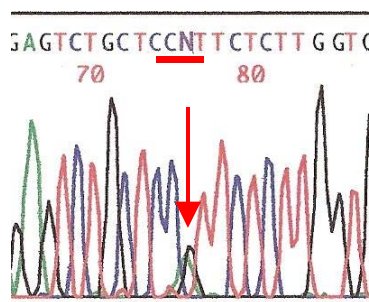


Figura 2. Familia 1. Secuencia parcial del exón 12. La flecha señala la mutación de Guanina (pico negro) hacia Adenina (pico verde).



En la segunda de las familias se encontró clínicamente opacidades en forma de anillos, gránulos y estrellas asociado a algunas opacidades lineales, lo cual se correlaciona clínicamente con la distrofia granular tipo II o distrofia de Avelino (fig. 3). Sin embargo, el estudio molecular se encontró la mutación A546D la cual ha sido reportada solamente en la distrofia corneal llamada polimórfica y descrita por Eifrig et al. en 2004 (18). Esta mutación está localizada en el exón 12 de *TGFBI* y origina un cambio de alanina a hacia ácido aspártico en la posición 546 de la proteína (fig.4).



Figura 3. Familia 2. Distrofia estromal Granular tipo II

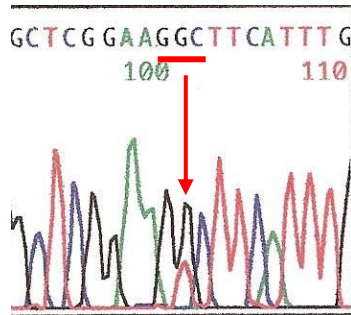


Figura 4. Familia 2. Secuencia parcial del exón 12. La flecha señala la mutación de Guanina (pico negro) hacia timina (pico rojo).

En la tercera de las familias se encontró clínicamente opacidades múltiples blanco grisáceas a nivel de estroma que semejan migajas, lo cual correlaciona con la distrofia estromal granular tipo I o clásica (fig. 5). En el estudio genético (fig.6) se detectó la mutación R555W (exón 12, triptofano en lugar de arginina en la posición 555), que es la cual la mutación más comúnmente asociada a esta distrofia de acuerdo a los datos en la literatura.

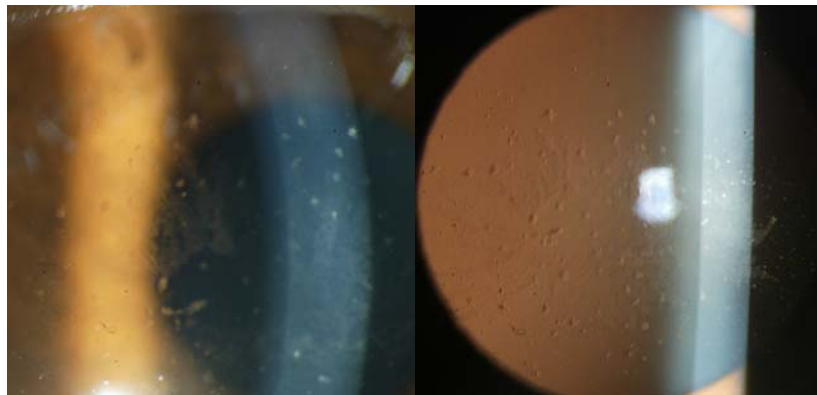


Figura 5. Familia 3. Distrofia estromal Granular tipo I

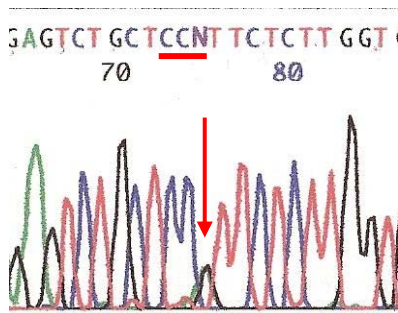


Figura 6. Familia 3. Secuencia parcial del exón 12. La flecha señala la mutación de Guanina (pico negro) hacia Adenina (pico verde).

## Discusión:

Las distrofias corneales son un grupo de alteraciones hereditarias caracterizadas por depósitos anormales de material amiloide, hialino o mixto en la córnea que ocasionan disminución importante del índice refractivo y pérdida de la transparencia corneales. (1-4)

A la fecha, se han demostrado por lo menos treinta mutaciones de *TGFBI* en pacientes de diversos grupos étnicos con cuatro diferentes distrofias corneales estromales autosómicas dominantes: distrofia corneal granular tipo I, distrofia corneal granular tipo II o tipo Avellino, distrofia corneal granular tipo III o tipo Reis-Bucklers y distrofia corneal en empalizada (lattice) de tipos I, IIIA, I/IIIA, IIIB y IV. Mas de la mitad de estas mutaciones afectan los residuos de arginina 124 y 555.(1-5)

A pesar de que la mayoría de las mutaciones particulares en el gen *TGFBI* están ligadas a distrofias corneales específicas, independientemente del origen étnico, hay algunas excepciones a esta correlación genotipo-fenotipo.

En este estudio se realizó el análisis molecular del gen *TGFBI* en 3 familias mexicanas con diagnósticos clínicos de distrofias corneales de Reis-Bucklers, Polimorfa y Granular, encontrándose mutaciones diferentes a las esperadas para estos fenotipos en una de ellas. En la familia con fenotipo de distrofia estromal de

Reisbucklers se encontró la mutación R555W, la cual es está reportada en la literatura en sujetos con distrofia Granular tipo I; y en la familia con fenotipo de distrofia estromal Polimorfa se encontró la mutación A546D la cual es el segundo reporte que se encuentra en la literatura mundial. (18)

En el 2004, Eifrig describió una nueva forma de amiloidosis estromal que no forma un patrón clásico de lattice o empalizada. Este desorden fenotípicamente distinto resulta de la mutación A546D del gen *TGFBI* y fue designada como “amiloidosis polimórfica primaria”, para diferenciarla de las otras amiloidosis formadoras de lattice. En este trabajo se demuestra que la mutación A546D del gen *TGFBI* también puede causar un patrón de distrofia corneal de lattice y demuestra también que puede haber una variación clínica significativa con la amiloidosis polimórfica corneal descrita por Eifrig et al. El pedigrí de la familia norteamericana estudiada por Eifrig et al, era originario de Alemania, mientras que la familia mexicana que nosotros describimos no tiene historia de ancestros de otros países, lo que indica que ambas familias no tienen relación. (18)

Dos familias adicionales portadoras de la mutación *TGFBI* A546D fueron descritas previamente. En estos dos pedigrí, sin embargo, la mutación A546D se acompañó de la mutación P551Q en el mismo alelo del *TGFBI* (mutación *in cis*).

Las 4 familias descritas a la fecha con la mutación A546D, ya sea, como mutación única o en combinación con la mutación P551Q en *cis*, han mostrado un fenotipo atípico caracterizado por opacidades estromales amiloideas polimórficas

(características de distrofias en lattice) y formación inconstante de líneas de lattice. Esta combinación de características son claramente diferentes de los tipos ya establecidos de distrofias en lattice.

En este trabajo mostramos evidencia clínica y molecular que apoya la existencia de una distrofia corneal en lattice distinta a las ya existente y que esta es atribuida al a mutación *TGFBI* A546D. Dado a las características fenotípicas diferentes de esta amiloidosis corneal polimórfica, pensamos que los casos causados por esta particular mutación deberían ser clasificados como una distrofia corneal lattice diferente.

Esta falta de correlación entre fenotipo-genotipo ya se ha reportado en otras ocasiones en la literatura.(2-4) Aunque en la mayoría de los casos de distrofias corneales asociadas a *TGFBI* existe un correlación estricta entre el genotipo y el fenotipo, se está haciendo evidente que en algunos casos, es posible que factores genéticos adicionales y/o ambientales sean capaces de modular la expresión fenotípica de mutaciones idénticas en este gen.(4) La participación de tales genes «modificadores» ha sido sugerida para otras enfermedades monogénicas.

La caracterización de defectos moleculares específicos causantes de distrofias corneales en casos esporádicos o familiares permite identificar tempranamente a otros sujetos de la familia que porten el gen mutante y quienes desarrollarán la enfermedad.

Esta información es de gran importancia no sólo en el asesoramiento genético familiar sino también en el posible diseño y aplicación de tratamientos futuros encaminados a retrasar o a inhibir el depósito del material que lleva finalmente al desarrollo de la distrofia corneal.

La familia identificada con la mutación A546D es la segunda familia en el mundo con esta alteración molecular específica.

El análisis de casos adicionales de distrofias corneales de distintas poblaciones permitirá establecer el espectro de mutaciones de *TGFBI* asociadas a este grupo de distrofias estromales y definir los fenotipos corneales que resultan de mutaciones específicas.

## **Bibliografía:**

1. Klintworth Gordon. THE MOLECULAR GENETICS OF THE CORNEAL DYSTROPHIES – CURRENT STATUS. *Frontiers In Bioscience* 8, D687-713, May 1, 2003.
2. Aldave Anthony, Sonmez Baris. ELUCIDATING THE MOLECULAR GENETIC BASIS OF THE CORNEAL DYSTROPHIES. *Arch Ophthalmol.* 2007;125:177-186.
3. Munier Francis, Frueh Beatrice, Othenin-Girar Philippe. BIGH3 MUTATION SPECTRUM IN CORNEAL DYSTROPHIES. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:949–954.
4. Zenteno Jc, Santacruz-Valdés C, Ramírez-Miranda A. DISTROFIA CORNEAL GRANULAR AUTOSÓMICA DOMINANTE CAUSADA POR MUTACIÓN DEL GEN TGFBI EN UNA FAMILIA MEXICANA. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006; 81: 369-374
5. Chitra Kannabiran, Mittanamalli S. Sridhar, S. Kalyana Chakravarthi. GENOTYPE-PHENOTYPE CORRELATION IN 2 INDIAN FAMILIES WITH SEVERE GRANULAR CORNEAL DYSTROPHY. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:1127-1133
6. H Barry Collin, Peter L Hendicott. GRANULAR DYSTROPHY OF THE CORNEA. *Clin Exp Optom* 1999; 82: 5: 203–206
7. Mashima Yukihiko, Nakamura Yu, Noda Kohsuke. A NOVEL MUTATION AT CODON 124 (R124L) IN THE BIGH3 GENE IS ASOCIATED WITH A SUPERFICILA VARIAN OF GRANULAR CORNEAL DYSTROPHY. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:90-93.
8. Akhtar Saeed, Meek Keith, Ridgway Alan. DEPOSITS AND PROTEOGLYCAN CHANGES IN PRIMARY AND RECURRENT GRANULAR DYSTROPHY OF THE CORNEA. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:310-321.
9. Chiu Eric, Lin Amy, Folberg Robert. AVELLINO DYSTROPHY IN A PATIENT AFTER LASER ASISTED INSITU KERATOMILEUSIS SURGERY MANIFESTING AS GRANULAR DYSTROPHY. *Arch Ophtalmol Vol* 125, May 2007.
10. M F El-Ashry, M M Abd El-Aziz, D F P Larkin. A CLINICAL, HISTOPATHOLOGICAL, AND GENETIC STUDY OF AVELLINO CORNEAL DYSTROPHY IN BRITISH FAMILIES. *Br J Ophthalmol* 2003;87:839–842
11. Afshari Nasrin, Mullally James, Afshari Mehran. SURVEY OF PATIENTS WITH GRANULAR, LATTICE, AVELLINO, AND REIS-BÜCKERS CORNEAL DYSTROPHIES FOR MUTATIONS IN THE BIGH3 AN GELSOLIN GENES. *Arch Ophthalmol.* 2001; 119:16-22.
12. Streeten Barbara, Qi Yue, Klintworth Gordon, Eagle Ralph, Strauss Judith, Bennett Kelly. IMMUNOLocalIZATION OF BIG-H3 PROTEIN IN 5Q31-LINKED CORNEAL DYSTROPHIES AN NORMAL CORNEAS. *Arch Ophthalmology.* 1999; 117:67-75.

13. Mathew Benjamin, Brownstein Seymour. UNUSUAL SUPERFICIAL VARIANT OF GRANULAR CORNEAL DYSTROPHY WITH AMYLOID DEPOSITION. Arch Ophthalmol/Vol 121, Feb 2003
14. Tanhehco Tasha, Eifrig David, Schwab Ivan. TWO CASES OF REIS-BÜCKLERS CORNEAL DYSTROPHY CAUSED BY SPONTANEOUS MUTATIONS IN THE TGFBI GENE. Arch Ophthalmol Vol. 124. Apr 2006.
15. Konishi Minako, Yamada Masakazu, Nakamura Yu. Immunohistology Of Kerato-Epithelin In Corneal Stromal. DYSTROPHIES ASSOCIATED WITH R124 MUTATIONS OF THE BIGH3 GENE. Current Eye Research 2000, Vol. 21, No. 5, Pp. 891–896
16. Dighiero Paul, Drunat Séverine, D'hermies Francois. A NOVEL VARIANT OF GRANULAR CORNEAL DYSTROPHY CAUSED BY ASSOCIATION OF 2 MUTATIONS IN THE TGFBI GENE. Arch Ophthalmol 2000;118:814-818.
17. Morishige Naoyuki, Chikama Tai-Ichiro, Ishimura Yoshitsugu. UNUSUAL PHENOTYPE OF AN INDIVIDUAL WITH THE R124C MUTATION IN THE TGFBI GENE. Arch Ophthalmol Vol 122, Aug 2004.
18. Eifrig D, Afshari N, Buchanan H, Bowling B, Klintworth G. POLYMORPHIC CORNEAL AMYLOIDOSIS. A DISORDER DUE TO A NOVEL MUTATION IN THE TRANSFORMING GROWTH FACTOR B-INDUCED (BIGH3) GENE. Ophthalmology 2004;111:1108-1114
19. Passarge, Eberhard. COLOR ATLAS OF GENETICS. 3<sup>rd</sup> Edition. 2007 Georg Thieme Verlag KG Rüdigerstraße 14, D-70469 Stuttgart, Germany.
20. Mendoza Cruz, Cardoso Guillen, Fayad Rodríguez. DEGENERACIÓN O DISTROFIA CORNEAL EN CELOSÍA: PRESENTACIÓN DE UN CASO Y ESTUDIO FAMILIAR. Archivo Médico De Camagüey 2003;7(Supl. 2) ISSN 1025-0255.