

11234  
1 ej 29



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

División de Estudios Superiores  
FACULTAD DE MEDICINA

Hospital General Centro Médico la "La Raza"  
I. M. S. S.

SINDROME OCULOCEREBRORRENAL DE  
LOWE PRESENTACION DE UN CASO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
CIRUJANA OFTALMOLOGA

P R E S E N T A :

DRA. NORMA CAROLINA MURILLO DEL RELLO

ASESOR: DR. LUIS F. PERERA QUINTERO

MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 1987



IMSS  
INSTITUTO MEXICANO DE SEGURIDAD SOCIAL

*V. B. O.*  
*[Firma]*

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## C O N T E N I D O

INTRODUCCION Y ANTECEDENTES	PAG. 1
OBJETIVO	PAG. 13
PRESENTACION DE CASO CLINICO	PAG. 15
DISCUSION	PAG. 27
CONCLUSIONES	PAG. 33
BIBLIOGRAFIA	PAG. 35

## INTRODUCCION Y ANTECEDENTES

El síndrome oculocerebrorenal fue inicialmente descrito por Lowe en 1952.<sup>(1)</sup> En este trabajo, dicho autor presenta tres casos en edad pediátrica con características clínicas bien definidas como hiperactividad, retardo mental severo, hiporreflexia, aumento del tejido celular subcutáneo y prominencia del frontal, asimismo dos de sus pacientes -- presentaban cataratas congénitas y glaucoma, opacidades corneales y nistagmus de seguimiento. Respecto a las alteraciones metabólicas, dichos pacientes mostraban aciduria orgánica y amoniogénesis renal disminuída. Posteriormente otros -- autores han ampliado la información respecto a la presentación clínica y etiopatogenia del padecimiento.

Desde el punto de vista del cuadro clínico, la apariencia de dichos pacientes es muy similar; la cabeza larga con prominencia del frontal, orejas grandes y piel pálida y delgada que permite observar la red venosa subcutánea.

El efecto sobre las condiciones generales de estos niños es grave, al nacimiento su peso es normal, sin embargo, presentan frecuentemente inestabilidad térmica, como cua --

dros febriles sin causa aparente. Asimismo, se observa retraso importante en el crecimiento con un peso desproporcionado a la talla. La osteoporosis se presenta comúnmente, y también con relativa frecuencia se observa raquitismo.

Los signos neurológicos, son quizá algunos de los más característicos del síndrome, el retardo mental es considerable y constante. Todos los casos reportados tienen retraso psicomotor y deficiencia mental con un Iq. entre 30 y 70. Otro dato es la presencia de crisis convulsivas (Dundas, 1964; Richards et al 1965 referidas en (2)). El examen neurológico revela dos características principales: la pérdida del tono muscular y de los reflejos tendinosos que se encuentran casi abolidos. Por otro lado, no hay evidencia clínica de parálisis o afectación piramidal o extrapiramidal o alteraciones en la sensibilidad. Algunos niños presentan excitabilidad importante y llanto agudo. El estudio electromiográfico y la biopsia muscular es normal. El electroencefalograma puede estar normal o revelar cambios difusos sin datos específicos. La neumoencefalografía revela dilatación moderada del sistema ventricular.

Los signos oculares son constantes. El más común es la presencia de cataratas, las cuales se han observado en casi todos los casos reportados. La descripción de las opacidades del cristalino no es siempre precisa, parece ser que el nú -

cleo embriológico es el más frecuentemente afectado, así como las opacidades polares posteriores. Al respecto Curtis<sup>(2)</sup> en 1982 publica un artículo donde concluye que la presencia de cataratas y proteinuria pueden ser los únicos datos iniciales en los pacientes con síndrome de Lowe. Se ha reportado una incidencia de presentación del 50% de glaucoma en este padecimiento, y la evidencia de nistagmus de seguimiento es un dato invariable. Tongue, en 1972, reportó un caso en el que el paciente presentaba microftalmos, y atrofia iridiana más midriasis.

Las alteraciones renales más importantes en el síndrome oculocerebrorenal están relacionadas a una disfunción tubular compleja. De esta manera los pacientes presentan proteinuria moderada, hipofosfatemia con niveles urinarios normales o elevados de fosfatos. El ph urinario a menudo se encuentra entre 6 y 7; el nivel de bicarbonato urinario está elevado a pesar de las bajas concentraciones de bicarbonato en plasma. La hipercloremia es común, y los niveles de amonio urinario se encuentran en rangos normales. La hiperaminoaciduria generalizada es constante pero puede desaparecer después de varios años, con niveles de aminoácidos en plasma normales. Asimismo se han observado niveles de calcio urinario normales o aumentados y valores de creatin fosfoquinasa aumentados en la mayoría de los casos.

Un dato clínico adicional en estos pacientes es la - -  
afectación de las articulaciones. Athreya y Schumacher<sup>(3)</sup> re -  
portaron tres casos con alteraciones articulares, dos de - -  
ellos con inflamación y contractura de pequeñas y grandes ar -  
ticulaciones y otro más con hipermovilidad de las mismas; --  
efectuándoseles biopsia, no se encontró ningún dato histopa -  
tológico de infiltración celular inflamatoria, ni presencia  
de anticuerpos antinucleares; por otro lado el factor reuma -  
toide fue negativo en sangre. El estudio de microscopía elec -  
trónica demostró únicamente colágena de características nor -  
males pero en cantidades aumentadas, dato similar a lo encon -  
trado en otros estudios realizados en otros órganos de estos  
pacientes.

La historia natural de la enfermedad puede dividirse - -  
en tres periodos, uno inicial o latente que se presenta - -  
aproximadamente dentro de los primeros seis y doce meses de  
vida con únicas manifestaciones la proteinuria y las catara -  
tas congénitas; durante el segundo año de vida sobreviene la  
segunda fase en la que se hacen evidentes las alteraciones -  
neurológicas y renales ya descritas, esta etapa puede durar  
cinco o seis años, siendo alta la mortalidad secundaria a fa -  
lla o infección renal. Si el paciente sobrevive llega a una  
tercera etapa de estabilización de su cuadro, desapareciendo  
las manifestaciones metabólicas y mejorando considerablemen -  
te su expectativa de vida; algunos pacientes han llegado a la

vida adulta, con secuelas importantes como retraso mental y físico severo y con limitación visual importante.

Mientras que los hechos clínicos del síndrome de Lowe han sido esclarecidos y documentados, el defecto básico aún no es entendido, en caso de que un defecto único pudiera explicar las variadas manifestaciones de esta condición.

El exámen patológico de los riñones ha revelado marcado incremento en el grosor de las membranas basales glomerulares y tubulares, llevando a la suposición de que el aumento de la membrana basal es una manifestación primaria de una alteración metabólica subyacente.

States y Palmieri<sup>(4)</sup> efectuaron un estudio para tratar de clarificar la causa inicial de las alteraciones en esta patología, basándose en las observaciones previas de las membranas basales así como de reportes que demuestran alteraciones del desarrollo del cristalino durante la gestación. De esta investigación concluyeron que ambas anormalidades podrían ser secundarias a un defecto en la génesis de la colágena a través de su precursor, la prolina. De esta manera encontraron que los fibroblastos estudiados de pacientes con síndrome de Lowe, presentaban una cantidad comparativamente mayor de prolina respecto a los individuos normales cuando estas células eran incubadas bajo ciertas condiciones y pe -



riodos de tiempo, y que el incremento de la prolina intracelular podría ser secundario a un defecto en la asimilación de la misma más que de la excreción.

Por otro lado también se han efectuado multitud de estudios para dilucidar la relación entre las anomalías metabólicas y estructurales de las mitocondrias renales. Entre otros, Gobernado y colaboradores efectuaron estudios bioquímicos en mitocondrias aisladas de músculos de un paciente -- con síndrome de Lowe encontrando alteraciones en la vía respiratoria oxidativa y proponen que dichas manifestaciones -- pueden ser un factor etiopatogénico importante que esté puntualizando un defecto subcelular como causa de esta alteración congénita del metabolismo. De esta investigación se concluye que el síndrome oculocerebrorenal podría considerarse como una alteración mitocondrial que afecta a varios sistemas del organismo. (5)

Desde otro punto de vista, se ha considerado que las alteraciones ultraestructurales de los especímenes de biopsias de piel que consisten en vacuolas citoplasmáticas unidas a membrana y degeneración axonal más cambios vasculares, así como la excreción anormalmente alta de glicosaminoglicanos sugieren que el defecto inicial de este síndrome puede estar relacionado a una alteración en el metabolismo de los glicosaminoglicanos. (6)

En apoyo a esta última teoría, se ha relacionado a las mucopolisacaridosis con el síndrome de Lowe por presentar algunas similitudes en cuanto a datos neurorradiológicos, ultraestructurales a nivel celular y de laboratorio respecto a la excreción urinaria de los glicosaminglicanos. Habiendo sido establecido anteriormente que las mucopolisacaridosis son causadas por una deficiencia en la actividad de las hidrolasas lisosomales requeridas para el catabolismo de los glicosaminglicanos, se ha inferido la posibilidad de que la alteración inicial del síndrome oculocerebrorenal sea similar a la de las mucopolisacaridosis.

Wisniewsky y colaboradores mencionan una teoría para explicar la patogénesis de las alteraciones oculares. Basándose en estudios previos donde se demuestra que los proteoglicanos corneales tienen un papel importante en el mantenimiento de la geometría de las fibras colágenas asociado importantemente a la transparencia corneal, y que la malla trabecular está constituida por glicosaminglicanos con características citoquímicas específicas, así como en la demostración de las anomalías metabólicas en los glicosaminglicanos sulfatados en las enfermedades hereditarias de la córnea como el queratocoma y la distrofia macular corneal, proponen que tanto el glaucoma y las opacidades corneales pueden explicarse también por las alteraciones de los glicosaminglicanos.

En el mismo orden de ideas, se habla de que el condroitín 4 sulfato subsulfatado reduce marcadamente el crecimiento de las crestas neurales<sup>(7)</sup>, de aquí se podría especular - que tanto las alteraciones neurológicas como la atrofia cerebral asociado al síndrome de Lowe, resultaran de la anomalía en el metabolismo de los glicosaminglicanos.

La causa específica bioquímica de la alteración en el metabolismo de los glicosaminglicanos no ha sido demostrado. Fukui y colegas<sup>(8)</sup> han encontrado una síntesis excesiva de - condroitín 4 sulfato subsulfatado en fibroblastos cultivados en pacientes con síndrome oculocerebrorenal, y sugieren que la causa de este hecho es consecuencia de una elevada actividad en la pirofosfatasa nucleotida.

Yokoy y Taniguchi<sup>(9)</sup> no pudieron confirmar un defecto en el condroitín 4 sulfato en sus estudios, sin embargo encontraron un defecto en la síntesis de heparán sulfato y sugieren que puede ser secundario a una formación deficiente - de oligosacáridos.

Cohen y Surma, citados por Yokoi, especulan sobre la - relación entre los pacientes con diabetes mellitus de largo tiempo de evolución y los pacientes con síndrome de Lowe en cuanto a que ambos comparten hechos clínicos similares como son alteraciones en la función renal, cataratas, glaucoma e

hiporreflexia. Estos autores reportaron que en ratas experimentalmente diabéticas, la incorporación de sulfato a los glicosamínglicos (en su mayoría compuestos de heparán sulfato) de la membrana basal glomerular está reducida y que esta disminución en la producción de heparán sulfato o sulfación del mismo podría contribuir a la afectación en la filtración glomerular en los diabéticos. De la misma manera demostraron que el heparán sulfato es el tipo de glicosamínglico más importante en la membrana basal de la microvasculización retiniana, y proponen que la alteración de tal macromolécula en la membrana basal de los capilares puede tener un papel importante en la patogénesis de la enfermedad microvascular asociada a la retinopatía diabética.

Por otro lado, Kanwar y colaboradores<sup>(10)</sup> referido en (9) demostraron que el remover el heparán sulfato in situ por digestión enzimática, lleva a un incremento dramático en la permeabilidad de la membrana basal glomerular. De esto se concluye que la deficiencia en la síntesis más que la alteración en la sulfación del heparán sulfato intracelular puede ser la causa de las aberraciones metabólicas en el síndrome de Lowe.

Desde el punto de vista de la anatomía patológica, se sabe que dependiendo del estado de la enfermedad, se presentarán diferentes cambios estructurales en las biopsias - - -

renales. Inicialmente el parénquima renal es normal, subsecuentemente se encuentran discretas lesiones en los glomérulos, y más tarde existe marcada atrofia y dilatación de los túbulos renales, afectando ambas asas de Henle y los túbulos colectores. El hecho más importante en la mayoría de los casos es el grado y la naturaleza difusa de dilatación tubular acompañada por una reacción intersticial fibrocelular.

En el sistema nervioso central puede haber cambios difusos con desmielinización y aparición de grasa de los espacios perivasculares.

En cuanto a patrón de herencia se postula que se transmite en forma ligada al sexo, basándose en la evidencia de la marcada predominancia de presentación en los individuos masculinos. Los estudios genealógicos revelan la transmisión por las mujeres quienes son los portadores. El único punto de debate a este respecto es si los portadores son normales y presentan alteraciones como aminoaciduria y cataratas, ya que en algunos casos se han encontrado estos datos clínicos. Pallsgaard y Goldschmidt en 1971 describen un caso familiar de cuatro generaciones en las que todos los hombres padecían síndrome de Lowe, y las mujeres portadores presentaban opacidades cristalíneas.

Sin embargo, el hecho de que existan pacientes del sexo

femenino con síndrome de Lowe, impide establecer un modo de herencia definitivo.

La ingestión de ornitina es una prueba útil para el estudio de los portadores. Al respecto Schwartz en 1960 encontró que la ingestión de L-ornitina por las madres de sus pacientes tenía como efecto el desarrollo de aminoaciduria en ellas en forma similar a la que presentaban los pacientes -- mientras que administrando la ornitina al padre y a la hermana no se producía ningún efecto. De manera análoga, pero tratándose de un paciente femenino afectado por síndrome oculocerebrorenal estudiado por Matsuda el padre presentaba un patrón anormal de aminoácidos excretados por orina, mientras que la madre y la hermana, no mostraban ninguna alteración en cuanto a su función renal aún después de la administración de ornitina. Por lo tanto se piensa que es probable que el síndrome de Lowe consista en varias entidades relacionadas en forma estrecha pero con patrones de herencia diferentes.

Furuse et al<sup>(11)</sup> presenta un caso clínico de un paciente con cuadro clínico característico de síndrome de Lowe, pero con acidosis metabólica leve y transitoria, sugiriendo -- que la paciente presentaba una forma especial de este síndrome. El hecho de que ambos padres presentaban opacidades corneales indica que éstos eran heterocigotos y que la forma de transmisión del síndrome en este caso particular fue autosó-

mico recesivo. Alternativamente si la ocurrencia de las opacidades corneales del padre fueran fortuitas, la transmisión de la enfermedad sería recesiva ligada al cromosoma X.

Hittner<sup>(12)</sup> encuentra que los portadores de los casos estudiados por él, las opacidades del cristalino son característicamente puntiformes y significativamente diferentes a las encontradas en otro tipo de población.

En cuanto al tratamiento sistémico, básicamente es médico tratando de corregir las alteraciones metabólicas que se presenten con bicarbonato de sodio, y administración simultánea de vitamina D en caso de existir raquitismo. Los cuidados generales con una higiene estricta son indispensables para evitar infecciones, ya que estos pacientes son especialmente susceptibles a ellas. La terapia física y la educación especial son indispensables para que el paciente pueda tener una mejor adaptación a su medio familiar.

Por último, el tratamiento de los pacientes oftalmológicos es muy importante. Abarcando tres aspectos principales. El quirúrgico, con la extracción de las cataratas y la goniotomía o trabeculectomía para el manejo del glaucoma: el médico, utilizando colirios mióticos o betabloqueadores como coadyuvantes en el control de la presión intraocular: y el óptico como método de rehabilitación visual.

## OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es la presentación de un caso clínico del Síndrome de Lowe para dar a conocer una entidad poco frecuente en nuestro medio y en la literatura mundial.

Debido a que las manifestaciones oculares son de presentación temprana y muy frecuentes en este padecimiento, -- los oftalmólogos estamos obligados a considerarlo en las posibilidades de diagnóstico cuando nos es referido un paciente pediátrico con cataratas o glaucoma.

De esta manera, podremos efectuar un diagnóstico temprano que redundará en beneficio de estos pacientes y de su núcleo familiar desde dos aspectos importantes.

En primer lugar, el tratamiento oportuno tanto de sus manifestaciones nefrológicas y neurológicas, así como de las tocantes al área oftalmológica, permitiendo una mejor rehabilitación y por ende mejores condiciones de vida.

Por otro lado, la posibilidad de efectuar estudio de



pedigree y detección de portadores para ofrecer consejo genético a los familiares, y así lograr disminuir la incidencia de presentación de esta patología.

## PRESENTACION DEL CASO

Se presenta un caso de síndrome de Lowe diagnosticado en el Hospital General Centro Médico La Raza.

Sus datos clínicos al nacimiento así como la evolución del padecimiento se describe a continuación:

### CASO CLINICO

Paciente masculino nacido el 7 de noviembre de 1981. Atendido por primera vez en el Hospital de Oftalmología del CMN el 3 de diciembre de 1981 a los 27 días de nacido.

Tiene como antecedentes heredofamiliares positivos - diabetes mellitus en la abuela materna y un tío fallecido a los 11 años con retraso mental, glaucoma y cataratas congénitas. Padre y madre sanos sin datos de consanguinidad.

El paciente fue producto de segundo embarazo, durante el cual la madre cursó con micosis tratada con penicilina a causa de lo cual presentó choque anafiláctico tratado con alfa-aminopiridina en el quinto mes.

Fue obtenido por cesárea, por distocia de partes blandas, hernia umbilical, cistocele y cesárea previa, a las 38 semanas de gestación.

Su peso al nacimiento fue de 2400 gramos y con un Apgar de 8/9, permaneciendo en incubadora durante 24 hrs.

Alimentado al seno materno alternándolo con leche maternizada con dilución de 1:1 cada 3 horas. Ablactado a los 2 meses con jugo de naranja, plátano y manzana inicialmente, incorporando a la dieta familiar desde los dos años.

A los cinco días de nacido la madre nota que el paciente presentaba leucocoria bilateral por lo que acude a su médico familiar quien lo deriva al servicio de oftamología.

A los 3 meses de edad su peso era de 4450 grs. y su talla de 61 cm. El perímetro cefálico de 40 cm., el torácico de 30 cms y el abdominal de 38 cms. La medida del pie fue de 10 cms.

A la exploración física general presentaba palidez de tegumentos, con irritabilidad importante y llanto de tono muy agudo. De igual manera se detectó hernia umbilical y criptorquidea bilateral e hipotonía generalizada.

Su exploración oftalmológica reveló a.v. de percepción de luz en ambos ojos, y efectuándose procedimiento anestésico se observaron opacidades corneales periféricas superficiales con diámetros corneales verticales de 13 y 12.5 y horizontales de 13 y 12.5 mm respectivamente en el ojo derecho y en el ojo izquierdo; iris plano con neovascularización ciliar al borde e inserción plana: así como catarata total en ambos ojos. Las presiones oculares tomadas con tonómetro de Schiotz fueron de 30.4 mm de hg en el ojo derecho y 24.7 mm de hg en el ojo izquierdo. Gonioscópicamente se observó la inserción plana del iris sin receso angular y con procesos iridianos largos que se insertaban por delante de la línea blanca de schwalbe.

Sus exámenes de laboratorio sólo mostraron anemia con hb de 8.8 y hto de 28.8 que fue tratada con sulfato ferroso.

El 8 de marzo de 1982, cuando el paciente tenía 5 meses de edad fue tratado quirúrgicamente, efectuándole goniotomía del ojo derecho del meridiano de la I al de las V, cursando sin complicaciones operatorias y con mal control postoperatorio de la presión intraocular por lo que el 11 de mayo de 1982 se le sometió a trabeculectomía del ojo derecho sin complicaciones y con buen control postoperatorio de la presión intraocular con tratamiento médico a base de pilocarpina 2% 1 gota cada 8 horas.

El 7 de julio de 1982, se le efectuó nuevo procedimiento quirúrgico consistente en exploración más goniotomía del ojo izquierdo, la cual fue del meridiano de las X al de las VII, encontrándose en esa ocasión diámetros corneales de la misma medida que la exploración anterior, y con presiones intraoculares de 28 mm hg en el ojo derecho y 30 mm hg en el ojo izquierdo como promedio con tonómetro de schiotz.

Como datos positivos de laboratorio presenta un Examen General de Orina con proteínas de 1.00, sin glucosuria u - - otra alteración.

El 6 de septiembre de 1982 se le efectuó otra exploración bajo anestesia para tonometría encontrándose un control satisfactorio de la presión intraocular con cifras de 7.7 y 8.5 mm hg en el ojo derecho e izquierdo respectivamente por lo que se decidió continuar con manejo médico a base de pilocarpina 2% tres gotas diariamente en ambos ojos.

El 10 de enero, a los 14 meses de edad del paciente, se detectó retraso en el desarrollo psicomotor, con imposibilidad de hablar, sentarse, o caminar. La edad mental que se determinó fue de 6 meses. Asimismo se corroboró la disminución del tono muscular y se encontraron reflejos tendinosos discretamente disminuidos.

El 1° de julio de 1983 se tienen datos de estudios de gabinete tanto radiológicos como electroencefalograma, reportando datos normales en la rx de cráneo, y actividad anormal cortical y subcortical sin predominio de alguna zona en el EEG.

A la exploración física su peso fue de 7400 gr. con -- persistencia de la criptorquidea derecha. Con datos de desarrollo psicomotriz positivos, ya se sienta y sostiene la cabeza.

El 4 de julio de 1983 se le efectuó extracción extra capsular de catarata en el ojo derecho cursando transoperatoriamente con pérdida de vítreo, ruptura de cápsula posterior y sangrado de cámara anterior como complicaciones, evolucionando postoperatoriamente con córnea transparente, mínimos -- fenómenos inflamatorios y reabsorción del hipema.

En octubre 31 de 1983 se le efectuó lensectomía con -- ocutomo del ojo izquierdo sin complicaciones transoperatorias y con buena evolución en el postoperatorio inmediato.

En una exploración oftalmológica realizada el 25 de -- junio de 1984 bajo anestesia general, se encontraron los siguientes datos oftalmológicos: diámetros corneales ojo derecho 13 y 13 y en el ojo izquierdo 13 y 12.5 en el horizontal

y vertical respectivamente; tensión intraocular de 24.4 mm - hg en el ojo derecho y 9.2 mm hg en el ojo izquierdo.

La exploración de fondo del ojo en el derecho reveló - una papila con excavación de 0.9, con descubrimiento de la - lámina cribosa y con desplazamiento de los vasos hacia el -- sector nasal. El ojo izquierdo no pudo ser valorado debido a la presencia de medios opacos por impregnación hemática de - la córnea y seclusión pupilar. En esta fecha, la agudeza vi- sual era en el ojo derecho de seguimiento adecuado de obje - tos y de estímulos luminosos, y la del ojo izquierdo de no - percepción de luz.

En agosto de 1984 se reporta aminoaciduria generalizada con proteinuria estableciéndose por el servicio de genética la necesidad de efectuar tamiz metabólico en familiares feme - ninos para ofrecer asesoramiento genético y detectar mujeres heterocigóticas.

En mayo de 1985, por continuar con cifras tensionales oculares altas en el ojo derecho, se decidió efectuar una -- segunda trabeculectomía cursando transoperatoriamente y post operatoriamente en forma satisfactoria con buen control de - la presión intraocular y con aparente conservación de la fun - ción visual. Asimismo se reportaron resultados de radiogra - fía de huesos largos mostrando importante desmineralización

de la matriz ósea de predominio metafisiario con deformi -  
dad y engrosamiento de los discos de crecimiento y fémur ten -  
diente a sable con edad ósea radiológica entre 24 y 36 meses  
de edad. Los exámenes de laboratorio reportados se encontra -  
ban en valores normales en cuanto a albúmina sérica, calcio,  
fósforo, urea y creatinina. Con datos de acidosis metabólica  
con un ph de 7.3, pco2 24, po2 66. EB -11.8, HCO3 12.2, CO2  
total 12.9 y H2co3 0.5.

El 18 de julio de 1985 se le efectuó una urología ex -  
cretora que mostró datos de discreta ectasia de pelvicilla -  
derecha, con estudio ultrasonográfico renal normal.

El 21 de noviembre de 1985 presentó datos francos de -  
raquitismo como surco de Harrison, desviación en varo de fém -  
mures y tibias ya curvadas, iniciándose por el servicio de -  
Pedriatría tratamiento a base de fosfatos en solución.

Respecto al estudio genético, se efectuó exploración -  
oftalmológica en las mujeres de la familia, detectándose opa -  
cidades furfuráceas en la madre, en la abuela y dos tías ma -  
ternas. De esta manera se consideró portadores a las parien -  
tes del paciente con alteraciones oculares, efectuándoseles  
tamiz metabólico en busca de aminoaciduria generalizada, - -  
siendo negativos los resultados.



RESULTADOS DE EXAMENES DE LABORATORIO

13 Julio de 1982

EGO ph 6.0, prot 1.0, leucoc 1-2, hb 10.7, hto 37, plaquetas 348000.

Junio 1984

Fosfatasa alcalina 470.

Octubre 1984

ca serico 10.8 mg %

fósforo 5.7 mg %

depuración de creatinina (s) 0.37 mg %.

creatinina (o) 22.2 mg %

CO2 sérico 9.0 meq/l.

Cl sérico 104 meq/l.

K sérico 4.1 meq/l.

Na sérico 144 meq/l.

Febrero 1985

Ca de orina de 24 hrs 8.2 mg %  
 Fósforo 59 mg %  
 Volumen de orina 24 hrs 460 ml.  
 Proteínas totales en 24 hrs 0.33 g/24hrs  
 0.72 g/lt.

## Electrolitos en orina

Na 37 meq/lt.  
 K 63.8 meq/lt.  
 Cl 39 meq/lt.  
 Co2 0.6 meq/lt.  
 Ca 9.9 meq/lt.

## Gasometría

ph	7.25	hco3	13.8
pco2	30.7	co2 total	14.8
po2	31.7	h2co3	1.0
Eb	-11.2		

Mayo 1985

## Aminoácidos con proteínas totales.

proteínas totales 7.3 gr %  
 albúmina 4.6 gr %  
 globulina 2.7 gr %  
 relación a/g 1.7

## Química sanguínea

glucosa 73 mg %

urea 47 mg %

creatinina 0.9 mg %

## Determinación de calcio y fósforo en sangre.

Ca 10.9 mg %

P 3.8 mg %

## Determinación de albúmina en orina 12 hrs.

2.5 g/l.

0.032 g/12 hrs.

## Electrolitos séricos.

Cl 110 meq/l.

K 3.5 meq/l.

Na 136 meq/l.

## Gasometría

Ph 7.31

hco3 12.2

pCo2 24.0

co2 total 12.9

Po 2 66.8

h2co3 0.7

EB -11.8

Junio 1985

EGO ph 7.0, dens 1.023, prot 2.06, y fostato amorfo +++

Julio 1985

EGO ph 6.0, densidad 1.024, prot. 3.96, hb huellas.

## Electrolitos séricos.

Na	136 meq/l.	CO2	17
Cl	106 meq/l.	Mg	2.3 mg %
K	3.4 meq/l.		

Diciembre 1985

## Electrolitos séricos.

Na	138 meq/l.
Cl	115 meq/l.
K	4.6 meq/l.
Ca	10.5 mg %
mg	2.8 mg %
Fósforo	2.3 mg %

Febrero 1986

## Electrolitos séricos

cl

Na	130 meq/l.
K	4 meq/l.
Ca	0.4 mg %
Fósforo	3.5 mg %

Mg 2.5 mg †

EGO dens 1.020, ph 6.5, eritr 2-3, alb 2.05 gr/l, hb huellas.

Agosto 1986

Electroforesis de proteínas.

Proteínas totales 7.7 g †

Albúmina 3.98, globulina 3.72

Alfa1 0.22

Alfa2 1.16

Beta 1.43

Gama 0.90 gr †

Octubre 1986

EGO ph 7, dens 1.020, alb 1.92 g/l.

Química sanguínea.

Creatinina 0.3, colesterol 208 mg †

Electrolitos séricos.

co 2 total 11,

Cl 122 meq/l.

K 5.1 meq/l.

Na 142 meq/l.

## DISCUSION

Se expone el caso clínico de un paciente con caracte - rísticas clínicas de catarata congénita bilateral, glaucoma, opacidades corneas, retraso mental, hipotonía generalizada, reflejos tendinosos disminuidos, excitabilidad, llanto agudo, y otras alteraciones congénitas como hernia umbilical y - - criptorquídea.

Estos datos clínicos corresponden de manera idéntica a los de los pacientes descritos por Lowe en el año de 1952.

Desde el punto de vista de evolución del padecimiento, se han descrito tres etapas características en la historia - natural de esta enfermedad, la primera corresponde al primer año de vida cuando las únicas manifestaciones pueden ser las alteraciones oftalmológicas, cataratas y glaucoma, más pro - teinuria. El segundo estadio aparece aproximadamente después de los doce meses cuando el paciente presenta aminoaciduria orgánica, acidosis metabólica y frecuentemente raquitismo -- concomitante. En el caso clínico que nos ocupa, se presenta característicamente esta evolución. Como podemos observar en la descripción inicial del caso, al inicio de su exploración

oftalmológica y pediátrica, el paciente ya se manifestaba -- clínicamente con cataratas, glaucoma y proteinuria así como con palidez de tegumentos y llanto agudo. A los catorce me - ses de edad, ya era evidente el retraso en el desarrollo - - psicomotriz y la disminución de los reflejos tendinosos pro - fundos, con datos electroencefalográficos positivos mostran - do actividad anormal cortical y subcortical sin predominio - de alguna zona; y es hasta los 3 años seis meses cuando fue internado por presentar descompensación con acidosis metabó - lica, detectándose aminoaciduria generalizada y proteinuria, además de alteraciones óseas compatibles con raquitismo.

A este respecto, se ha descrito en la literatura, que la aminoaciduria generalizada se presenta en los casos ya - establecidos, y que su ausencia en los primeros meses de vi - da no es motivo para excluir el diagnóstico, ya que de he - cho en algunos casos puede presentarse muy tardíamente, co - mo en nuestro paciente. (Dundas, 1964, Abbassi 1968).<sup>(13)</sup> La incidencia de presentación del glaucoma como dato clínico - de esta patología se ha reportado por varios autores entre un 30 y un 50%; en nuestro paciente el diagnóstico de glau - coma se estableció desde su primer estudio oftalmológico, - con cifras tensionales intraoculares elevadas y aspecto go - nioscópico correspondiente a glaucoma congénito.

Al respecto de otras alteraciones oculares. Tongue en

ESTA TESIS <sup>29</sup> NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

1962, ya citado anteriormente, describió la presentación de microftalmos, midriasis y atrofia iridiana, ninguna de las - cuales se encontraron en el caso que referimos.

Por otro lado, se han descrito alteraciones corneales que consisten en leucomas, y keloides.<sup>(14)</sup> En el caso clínico del paciente en estudio, sólo se evidenciaron opacidades es-tromales periféricas superficiales, y estrías de Haab, sin - embargo, es necesario aclarar que estas últimas se presentan acompañando a todos los glaucomas congénitos y no pueden ser atribuidas a la misma etiopatogenia en caso de ser una la -- que provocara todas las alteraciones en el síndrome de Lowe.

En la literatura mundial, se han reportado casos de re-traso mental donde el I.Q. se encuentra entre 30 y 70. En es-te caso, no se tiene una cuantificación para medir el coefi-ciente intelectual, sin embargo se hace manifiesto un impor-tante retraso psicomotriz expresado en términos de edad men-tal, la cual correspondería a seis meses, cuando la edad cro-nológica era de 18.

En nuestro paciente, como en la mayoría de los casos - referidos en la literatura, los reflejos tendinosos se encon-traban disminuidos. De acuerdo a otros reportes, estos refle-jos tienden a desaparecer aproximadamente al final de la pri-mera etapa, sin embargo en el caso del paciente que presenta



mos, los reflejos tendinosos se encuentran aún presentes. De acuerdo a Abbassi, dicha alteración en los reflejos tendinosos profundos tendrían relación causal a un factor tóxico -- presente en estos pacientes que resultaría en un daño neurológico constante y progresivo.

Respecto a las alteraciones bioquímicas en sangre y en orina que se han referido por ciertos autores como datos de gabinete característicos, se han corroborado en nuestro paciente pues presentó aminoaciduria generalizada, proteinuria, acidosis metabólica, y aumento de la CPK, e hipofosfatemia. Sin embargo, en este caso, el calcio urinario no se encontró en cifras normales o aumentadas, como cabría esperarse, sino que por el contrario se encontró en cifras bajas.

Paallisgaard en 1979 describió una familia con cuatro generaciones de pacientes que sufrían síndrome de Lowe, en la que los portadores femeninos presentaban opacidades del cristalino. Desde este punto de vista, en el caso que es motivo de presentación, se efectuó estudio oftalmológico de los integrantes del sexo femenino de la familia, encontrándose se en cuatro de ellas, la madre, la abuela materna, y dos tías maternas, opacidades cristalíneas furfuráceas.

Una vez ya establecidas como portadores desde un punto de vista clínico a cuatro de las mujeres de la familia de --

nuestro paciente, se les efectuó tamizaje metabólico en busca de aminoaciduria, siendo éste negativo en todos los casos. Al respecto, Schwartz refiere la prueba de la ornitina que efectuó en los portadores sospechosos en los casos expuestos en su artículo, encontrando que después de la administración de ornitina, éstos presentaban un patrón anormal de aminoácidos en orina. En nuestros casos portadores, esta prueba no se efectuó.

Desde el punto de vista del tratamiento oftalmológico, es necesario considerar dos aspectos. Mencionaremos en primer lugar, que la única posibilidad de tratamiento de la catarata congénita bilateral que se presenta en estos pacientes, con características de ser total en la mayoría de los casos, es la extracción de la misma con cualquiera de las técnicas actualmente utilizadas, esto conlleva a la necesidad de una rehabilitación funcional postoperatoria con lentes de contacto, lo que representa un problema muy importante, ya que la adaptación, de por sí difícil en pacientes pediátricos, se complica aún más por los patrones anormales de conducta de estos niños. En segundo lugar, el control del glaucoma requiere no sólo de un tratamiento quirúrgico único, sino de un estricto seguimiento de los parámetros como la medición de la presión intraocular, los diámetros corneales y la exploración oftalmoscópica de la papila, mismo que requiere efectuarse con cierta frecuencia y bajo procedimientos --

anestésicos habituales, aún bajo circunstancias metabólicas y de desarrollo deficientes en estos pacientes. Por ende, -- las dificultades para el control de los padecimientos oculares que se presentan en este síndrome, así como para la co-rrelación óptica en el postoperatorio, limitan a estos niños la posibilidad de rehabilitación en su adaptación al medio.

## CONCLUSIONES

PRIMERA. El síndrome oculocerebrorenal de Lowe es un padecimiento poco frecuente que presenta manifestaciones oculares, renales y neurológicas.

SEGUNDA. Existen múltiples teorías para explicar la etiopatogenia de esta entidad, sin embargo, hasta el momento, la alteración básica es desconocida.

TERCERA. La historia natural de la enfermedad abarca tres periodos; los dos primeros, floridos en cuanto a sus manifestaciones clínicas, el tercero caracterizado por una tendencia a la estabilización metabólica con mayores expectativas de vida para el paciente.

CUARTA. La importancia del diagnóstico temprano en cuanto al tratamiento se fundamenta en la necesidad de ofrecerlo en forma oportuna, que junto con una rehabilitación adecuada, permite a los pacientes disfrutar mejores condiciones de vida.

QUINTA. Los pacientes con síndrome de Lowe requieren - manejo multidisciplinario, con intervención del pediatra, -- del nefrólogo, el neurólogo, el genetista, el oftalmólogo y el especialista en rehabilitación física.

SEXTA. Debido a que esta entidad patológica presenta - un patrón de herencia relativamente constante ligada al cro- mosoma X, se requiere efectuar estudios orientados a detec- ción de portadores para poder ofrecer consejo genético a la familia.

SEPTIMA. El tratamiento oftalmológico temprano y la -- rehabilitación óptica adecuada revisten gran importancia si tomamos en cuenta que en el hombre la vida de relación depen- de en gran parte de la función visual.

OCTAVA. Las limitaciones físicas y mentales, secuelas no controlables de esta enfermedad, aún con el manejo médico y quirúrgico óptimo, nos hace concluir que la PREVENCIÓN DE NUEVOS CASOS es nuestra responsabilidad final y más importan- te como promotores de la salud.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Lowe C.U., Terrey M., Mac Lachlan C.A., ORGANIC ACIDURIA, DECREASED RENAL AMMONIA PRODUCTION, HIDROPHTHALMOS AND MENTAL RETARDATION. A clinical entity. Am. J. Dis Child 83: 164-164, 1952.
- 2) Curtis, J.A., Goel, K.M., OCULOCEREBRORENAL SYNDROME -- (LOWE'S SYNDROME) A REPORT OF THREE CASES, Practice of - Medicine, Vol. 226: 1159-1164. June 1982.
- 3) Balu H Athreya, Schumacher R., Getz, H.D., ARTHROPATHY - OF LOWE'S (OCULOCEREBRORENAL) SYNDROME. Arthritis and -- Rheumatism, Vol. 26, No. 6, (June 1983), 728-735.
- 4) States B, Palmieri, M.J., Segal, S., UPTAKE OF PROLINE - IN CULTURED CELLS FROM PATIENTS WITH LOWE'S SYNDROME. -- Biochemical and Biophysical Research Communications, Vol. 109 No. 2, November 30, 1982, 428-435.
- 5) Gobernado, J.M.: Loussa, M.: MITOCHONDRIAL DEFECTS IN -- LOWE'S OCULOCEREBRORENAL SYNDROME. Arch Neurol, Vol. 41, Feb 1984, 208-209.
- 6) Wisniewsky, K.; Kieras, F.J.; French, J.H.: ULTRASTRUCTURAL, NEUROLOGICAL, AND GLYCOSAMINOGLICAN ABNORMALITIES - IN LOWE'S SYNDROME. Annals of Neurology, Vol. 16, No. 1, July 1984, 40-49.

- 7) Newgreen D. Gibbins; ULTRASTRUCTURAL AND TISSUE-CULTURED STUDIES ON THE ROLE OF FIBRONECTIN, COLLAGEN AND GLYCOSAMINOGLYCANS IN THE MIGRATION OF NEURAL CREST CELLS IN -- THE FOWL EMBRYO. Cell Tissue Res 221; 521-549, 1982.
- 8) Fukui, S; Yoshida, H.; Tanaka, T.: GLYCOSAMINOGLYCAN SYNTHESIS BY CULTURED SKIN FIBROBLASTS FROM A PATIENT WITH LOWE'S SYNDROME. The Journal of Biological Chemistry, -- Vol. 256, No. 20, pp. 10313-10318, 1981.
- 9) Yokoy, T.; Taniguchi, N.: IMPAIRED SYNTHESIS OF INTRACELLULAR HEPARAN SULFATE IN SKIN FIBROBLASTS OF LOWE'S SYNDROME. J. Lab Clin Med. 100; 461-468, 1982.
- 10) Kanwar, Y.S.; Linker, A.: INCREASED PERMEABILITY OF THE GLOMERULAR BASEMENT MEMBRANE TO FERRITIN AFTER REMOVAL OF GLYCOSAMINOGLYCANS (HEPARAN SULFATE) BY ENZYME DIGESTION. J. Cell Biol 86: 688, 1980.
- 11) Furuse, A; Matsuda, I.; A NEW VARIANT OF LOWE OCULOCEREBRORENAL SYNDROME. Tohoku J. Exp. Med. 132: 385-388, 1980.
- 12) Hittner, H.: LINKAGE STUDIES IN CARRIERS OF LOWE OCULOCEREBRORENAL SYNDROME, Am J Hum Genet 34: 966-971, 1982.
- 13) Abbassi, V.; LOWE C.V. AND CLACAGNO, P. L., Am J. Dis -- Child, 115: 145, 1968.
- 14) Cibis, G. W.; Tripathi, R.: CORNEAL KELOID IN LOWE'S SYNDROME. Arch Ophthalmol, Vol. 1000, 1795-1799, Nov. 1982.
- 15) Bétend, B; Scherrer, M.: SYNDROME OCULOCEREBRORENAL DE LOWE CHEZ UNE FILLE. Arch, Franc Péd., 35: 269-679, 1978.

- 16) Akasaky, Fukui S.; Sakano, T.: URINARIA ESCRETION OF A LARGE AMOUNT OF BOUND SIALIC ACID AND OF UNDERSULFATED CHONDROITIN SULFATE A BY PATIENTS WITH THE LOWE SYNDROME, Clinica Chimica Acta, 89: 119-125, 1978.
- 17) Hayashi, S; Nagata, T.: URINARY ESCRETION OF ACID GLYCO SAMINOGLYCANS AND HIDROXYPROLINE IN A PATIENT WITH OCULO CEREbroRENAL SYNDROME. Tohoku J. Exp Med 126: 215-223, - 1978.
- 18) Ginsberg, J.; Bove, K.: PATHOLOGICAL FEATURES OF THE EYE IN THE OCULOCEREbroRENAL (LOWE) SYNDROME. J. Pediatric - Ophthalmol Strabismus, 18: 16-24, 1981.
- 19) Tripathi, R.; Cibis, G.: SYMPOSIUM ON OCULAR PATHOLOGY: LOWE'S SYNDROME. Trans Ophthalmol Soc U.K. 100: 132-139, 1980.
- 20) Yokoy, T.; Uozak, T.: LOW URINARY EXCRETION OF HEPARAN - SULFATE IN THREE PATIENTS WHIT LOWE'S SYNDROME. Clinica Chimica Acta, 116: 153-160, 1981.
- 21) Jezegabel, Duprey: LE SYNDROME DE LOWE, Arch. Opht (Paris) Vol. 37, No. 2: 101-112, 1977.
- 22) Manz, F.; Bremer, J.: RENAL TRANSPORT OF AMINOACIDS IN CHILDREN WITH OCULOCEREbroRENAL SYNDROME. Helv Paediat. Acta 33, 37-44, 1978.