



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN MÉXICO I.A.P.
HOSPITAL "DR. LUIS SÁNCHEZ BULNES"

LENTICONO Y MACULOPATIA EN SINDROME DE ALPORT AUTOSOMICO RECESIVO

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA (OFTALMOLOGÍA)

PRESENTA:
DRA. ROCÍO GONZÁLEZ FLORES

ASESOR:
DR. GABRIEL LAZCANO GÓMEZ
MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE GLAUCOMA

DR. DANIEL OCHOA CONTRERAS
JEFE DE ENSEÑANZA

MÉXICO, D.F. MARZO 2015



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.

LENTICONO Y MACULOPATIA EN SINDROME DE ALPORT AUTOSOMICO RECESIVO. REPORTE DE CASO

Dra. Rocío González Flores

Residente de tercer año de Oftalmología

Correo electrónico: rociogonzalezflores@hotmail.com

La paciente del caso que se presenta acude a la Asociación para Evitar la Ceguera en México, Hospital “Dr. Luis Sánchez Bulnes”, ubicado en la calle Vicente García Torres No.46, colonia Barrio de San Lucas Coyoacán, CP 04030, México D.F.; número telefónico 1084-1400.

Con toda mi gratitud a mis queridos
Padres, a cuyo esfuerzo desinteresado
y noble, debo mis estudios

ÍNDICE

Introducción.....	4
Presentación de Caso.....	10
Discusión	22
Conclusiones.....	22
Bibliografía.....	23

INTRODUCCIÓN

SINDROME DE ALPORT

Las enfermedades renales hereditarias son responsables de 50% de las fallas renales en niños, y 20% de los casos en adultos. El Síndrome de Alport (SA) afecta a uno en 5,000-10,000 individuos y es la causa más común de falla renal heredada después de la nefronoptosis y el reflujo uretral en niños, y de la enfermedad renal poliquística en adultos. El síndrome de Alport con frecuencia pasa desapercibido, lo que se traduce en pacientes sin tratamiento y sin consejo genético, y al igual sus familias no son valoradas para buscar la enfermedad¹. El SA clínicamente se caracteriza por falla renal, pérdida auditiva, lenticono (protrusión cónica de la cara anterior del cristalino) y retinopatía central periférica²⁻⁴. Alrededor del 85% de los individuos afectados tienen herencia ligada al X, con mutaciones en el gen COL4A5;⁶. La menor parte de los individuos con SA tienen herencia autosómica recesiva donde las mutaciones afectan a los genes COL4A3 y COL4A4.⁷ Cada una de estas mutaciones, resulta en defecto o ausencia en la red de colágeno tipo IV $\alpha3\alpha4\alpha5$ en la membrana basal del glomérulo, cóclea, capsula del cristalino y retina.⁸⁻¹¹ lo que explica las características clínicas del SA. Estas membranas se vuelven laminadas o adelgazadas¹²⁻¹⁴.

Los pacientes masculinos con la forma severa de herencia ligada a X desarrollan falla renal antes de los 30 años. Usualmente cursan con hematuria en la infancia, pérdida auditiva a los 6 años, retinopatía en la adolescencia, y lenticono en la etapa de falla renal terminal^{15,16}. La pérdida auditiva ocurre en casi todos los pacientes con enfermedad severa, el lenticono hasta en 50% de estos individuos, y retinopatía en 70%. Cerca de 30% de los pacientes femeninos con mutaciones que causan la forma severa ligada a X desarrollan insuficiencia renal cerca de los 60 años^{17,18}. Dentro de los pacientes femeninos con enfermedad severa ligada a X, la pérdida auditiva (cuando ocurre) se presenta comúnmente a la edad de 50 años, el lenticono es poco común, pero la retinopatía periférica o central se encuentra en alrededor de 30% de los pacientes a los 40 años de edad. En los pacientes masculinos en los que la falla renal ocurre después de los 30 años, o no

ocurre, la pérdida auditiva es común, pero las características oculares están ausentes^{15,16}. El fenotipo de las mujeres con un patrón de herencia ligada a X es también moderado. Las características clínicas en pacientes masculinos y femeninos con enfermedad autosómica recesiva recuerdan aquellos observados en pacientes masculinos con enfermedad severa con herencia ligada al X¹⁹.

Clínicamente, el diagnóstico de SA se sospecha en un individuo que presenta hematuria o falla renal además de una historia familiar de insuficiencia renal o SA. La historia familiar es difícil de identificar, especialmente en familias con pocos hombres, corta edad para identificar el daño renal, o características atípicas.

Las mutaciones de novo se presentan en 15% de las personas con herencia ligada al X y ausencia de historia familiar de SA. La pérdida auditiva en un paciente masculino que presenta hematuria o insuficiencia renal sugiere el diagnóstico de SA y se puede confirmar la pérdida auditiva neurosensorial, bilateral, de tono alto, mediante una audiometría; siendo típica de este síndrome.

La pérdida auditiva ocurre en distintas enfermedades hereditarias que causan insuficiencia renal, pero el SA es la más común de estas condiciones. En los niños, la pérdida auditiva comúnmente se atribuye a infecciones del oído medio, y en adultos, a exposición prolongada a ambientes ruidosos o al uso de algunos antibióticos. A diferencia de la pérdida auditiva, el lenticono y la retinopatía son signos patognomónicos del SA^{20,21}. El hallazgo de estas características es de gran utilidad en el diagnóstico,^{22,23} así como el reflejo retiniano tapetoide u opaco en la macula, o la retinopatía periférica, asociada con menos frecuencia al SA.²⁴⁻²⁶

Muchos individuos con sospecha de SA son sometidos a biopsia renal para la confirmación del diagnóstico. En los pacientes masculinos adultos con herencia ligada al X, la biopsia renal típicamente demuestra una membrana basal lamelada; en niños y mujeres, la membrana basal se encuentra adelgazada y lamelada en segmentos. El adelgazamiento de la membrana basal ocurre también en la

nefropatía de membrana basal delgada, una condición generalmente benigna, y la laminación no es evidente en individuos con SA con insuficiencia renal terminal.

La inmunohistoquímica del tejido renal es sumamente valiosa. En los pacientes con la enfermedad ligada al X, el heterotrímero $\alpha3\alpha4\alpha5$ (IV) del colágeno está ausente en la membrana basal glomerular o es defectuoso, y en los pacientes femeninos la tinción es anormal también. En la enfermedad autosómica recesiva, la membrana basal está laminada, y la tinción del heterotrímero $\alpha3\alpha4\alpha5$ (IV) del colágeno de nuevo es anormal. La ausencia de la cadena $\alpha5$ (IV) de la membrana basal de la epidermis en una biopsia de piel es característica del SA ligado al X y lo distingue de la enfermedad autosómica recesiva²⁷.

El abordaje inmunohistoquímico requiere tejido fresco, técnicamente es complicado, es de menor utilidad en pacientes femeninos que en masculinos con enfermedad ligada al X, y su sensibilidad es máximo del 80%. Los estudios genéticos representan el “estándar de oro” en las técnicas para el diagnóstico del SA y además confirman el modo de herencia. En la enfermedad ligada a X, la localización y la naturaleza de la mutación se correlaciona con la severidad de la enfermedad¹⁵⁻¹⁷. Las deleciones grandes, reacomodos y mutaciones sin sentido se asocian a falla renal en edades tempranas, pérdida auditiva y posiblemente con lenticono. Los estudios genéticos son costosos y solo se encuentran en centros especializados, y aun con una secuenciación directa de RNA de la raíz del pelo, estos arreglos tienen una sensibilidad de 80% como máximo.

Características Oculares

La demostración de las características oculares es particularmente útil en el SA. Estas anomalías incluyen el lenticono anterior, retinopatía perimacular en puntos y motas, retinopatía periférica confluyente y reflejo macular opaco o deslustrado, y se presentan en casi 70% de los pacientes con SA^{3,4,15-26}. El adelgazamiento macular probablemente es común en el SA, pero es poco frecuente que llegue a formar un agujero macular²⁹⁻³². La retinopatía afecta las capas superficiales de la retina y la

red defectuosa de colágeno $\alpha 3\alpha 4\alpha 5(IV)$ se presenta en la membrana de Bruch, aunque aún se desconoce la fisiopatología exacta de la retinopatía³³. Las erosiones corneales recurrentes y la distrofia polimorfa posterior también ocurren en el SA pero son poco comunes^{34,35}.

Clínicamente el SA debe diferenciarse de la nefropatía por adelgazamiento de la membrana basal, que se presenta de manera más frecuente, pero no tiene relación con los cambios oculares³⁶. El lenticono anterior ocurre cuando el cristalino protruye hacia adelante en la parte más delgada de la capsula del cristalino^{3,14-20}. En la enfermedad ligada a X, esta característica se presenta hasta en 50% de los pacientes masculinos, pero es poco común en los pacientes femeninos; en el tipo autosómico recesivo, la anomalía es poco común en ambos sexos. Cuando el lenticono ocurre, típicamente es evidente en el momento en que el individuo desarrolla insuficiencia renal terminal. Los pacientes mencionan deslumbramiento, y la afección en la visión no se corrige con la prescripción de lentes. Típicamente detectado en la biomicroscopia, se observa como un hoyuelo o gota de aceite en la retroiluminación, llamado así porque se mueve con los movimientos oculares como una gota de aceite en el agua. Esta característica ocasionalmente se confunde con catarata. El lenticono en ocasiones se acompaña por retinopatía central o periférica, y continúa su progresión hasta la edad adulta. Eventualmente requerirá reemplazo del cristalino por un lente intraocular, siendo más común en los pacientes en la cuarta o quinta década de la vida.

La retinopatía central ocurre en aproximadamente 70% de los pacientes masculinos adultos y en 15% de los pacientes femeninos adultos con enfermedad severa ligada al X^{2,4,16-23} pero es menos evidente en individuos con enfermedad de inicio tardío. Esta condición es menos común en pacientes masculinos y femeninos con herencia autosómica recesiva¹⁵. La retinopatía central abarca desde pocos puntos y un patrón moteado blanco amarillento, disperso, bilateral y simétrico en la macula temporal, hasta un anillo perimacular en puntos densos. La retinopatía es evidente en la oftalmoscopia y en las fotos de retina. Aun en

pacientes en los que la retinopatía no es evidente, los puntos aparecen en las fotos libres de rojo. La retinopatía central ha sido descrita en niños desde los 11 a los 21 años y es más común en individuos que también presentan daño renal, pérdida auditiva y lenticono ²⁰. La retinopatía central no ocurre en niñas con enfermedad ligada a X y una retinopatía muy evidente en una mujer joven sugiere herencia autosómica recesiva. La retinopatía central no se asocia a pérdida visual importante y no requiere tratamiento.

En algunos pacientes con SA, los puntos y el patrón moteado produce un brillo tapetoide en la fovea en la biomicroscopia y en las fotografías de retina. ^{24,25} La demarcación de la perifovea resulta en un brillo macular opaco o deslustrado que rodea y contrasta notablemente con la macula normal. El aspecto deslustrado se asocia con SA severo con enfermedad renal terminal, ²⁵ y debe distinguirse del brillo macular normal encontrado en pacientes jóvenes.

Los agujeros maculares relacionados con el SA son más grandes y responden menos al tratamiento quirúrgico que aquellos que ocurren en forma espontánea.^{21,22} La retinopatía periférica en el SA es evidente como áreas despigmentadas asimétricas, en parches confluentes, a más de dos diámetros de disco de la foveola en la oftalmoscopia y las fotografías de retina.

En la enfermedad ligada a X la retinopatía periférica se presenta en 70 % de los hombres y en 30% de las mujeres, y es aún más común en individuos con enfermedad autosómica recesiva ²⁶ La retinopatía periférica puede ser evidente en la oftalmoscopia cuidadosa pero las fotografías de retina son más sensibles. La retinopatía periférica en ocasiones es evidente en los acercamientos a la fovea o el nervio óptico, pero usualmente requiere una serie de fotografías de la periferia⁷⁻⁹.

De nuevo, la observación de las anomalías puede mejorarse con las fotos libres de rojo. La retinopatía periférica comúnmente ocurre junto con la retinopatía central pero es más común que la retinopatía central, probablemente porque el

área de superficie de la periferia es más grande que la retina central^{21,26}. La retinopatía central se observa primero en adolescentes masculinos con enfermedad ligada a X y es un signo particularmente útil en pacientes femeninos en quienes se sospecha enfermedad ligada a X pero que no presentan retinopatía central. Así como con los puntos y motas perimaculares, la visión permanece normal y no requiere tratamiento. Aunque la retinopatía periférica también es patognomónica del SA, diferenciarla de una retina normal es más difícil que de los cambios maculares en punto y mota por la fotos libres de rojo.

CASO CLINICO

Femenino de 36 años de edad, desempleada, originaria de Zumpango, Edo. de Mex. Ingresa al Hospital el 11 de Julio de 2013. Acude a consulta por disminución en agudeza visual ambos ojos progresiva de 7 años de evolución. Niega antecedentes heredofamiliares, personales patológicos solo menciona hipoacusia bilateral de 16 años de evolución, más severa en oído izquierdo probable secundario a otitis media en varias ocasiones. Dentro de sus antecedentes oftalmológicos uso de lentes desde hace tres años, sin mejoría en agudeza visual. A la exploración oftalmológica se encontró OD Rx -25.00 = -6.00 x 0°, AV 20/800 (.) 20/400 y OI Rx -25.00 = -6.00 x 0°, AV 20/400 (.) 20/200, queratometrías normales. Párpados normales, conjuntiva normal, cornea transparente, cámara anterior amplia y formada, cristalino con lenticono anterior y posterior en ambos ojos bajo dilatación farmacológica. Por retroiluminación se observa imagen en gota de aceite en cristalino, En el segmento posterior encontramos papila con excavación de 5/10, macula con cambios de pigmento perifoveal con patrón moteado fino en ambos ojos y reflejo foveal opaco, retina con cambios hipopigmentarios atróficos difusos en ecuador y periferia.

En la exploración sistémica es evidente la hipoacusia, porta un auxiliar auditivo en oído derecho. Por los hallazgos oftalmológicos se solicitan imágenes de autofluorescencia que hacen evidente la disminución en la autofluorescencia perifoveal correspondiente con los cambios de pigmento encontrados en la exploración.

Se realiza tomografía de coherencia óptica de dominio espectral que muestra atrofia foveal y perifoveal de las capas internas de la retina. Dentro del abordaje diagnóstico de lenticono anterior se solicitaron estudios de laboratorio. Los resultados revelan hematuria en el examen general de orina, proteinuria en orina de 24 horas y química sanguínea con elevación de la creatinina sérica. Al hacer un interrogatorio más detallado sobre los antecedentes heredofamiliares menciona tener un hermano con hipoacusia. La valoración oftalmológica del hermano con

hipoacusia, revela lenticono anterior y cambios pigmentarios en periferia, más discretos en comparación con los de la hermana. Examen general de orina con hemoglobinuria y hematuria. Ante estas características clínicas también cursa con SA. Por el patrón de herencia y los hallazgos oftalmológicos y sistémicos se determina un patrón de herencia autosómico recesivo. Ambos pacientes son enviados a nefrología en el Instituto Nacional de Ciencias y Nutrición Salvador Zubirán para iniciar tratamiento por insuficiencia renal.

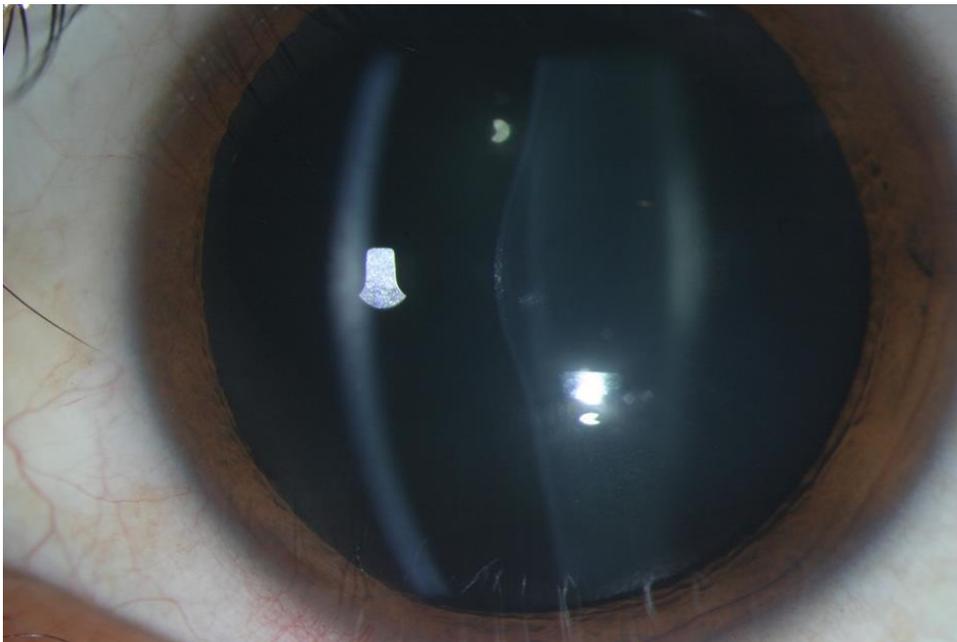


Figura 1: Lenticono anterior OD

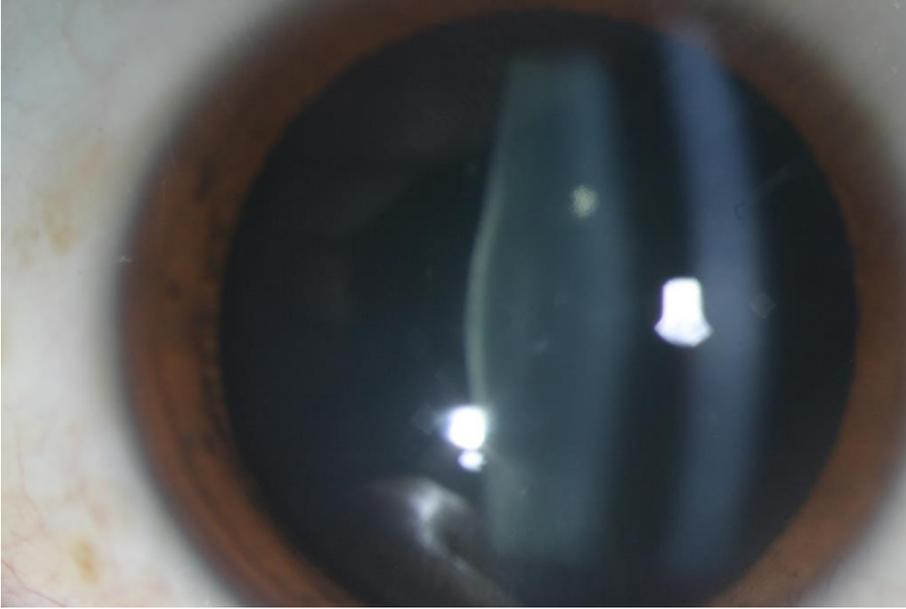


Figura 2: Lenticulo anterior OI

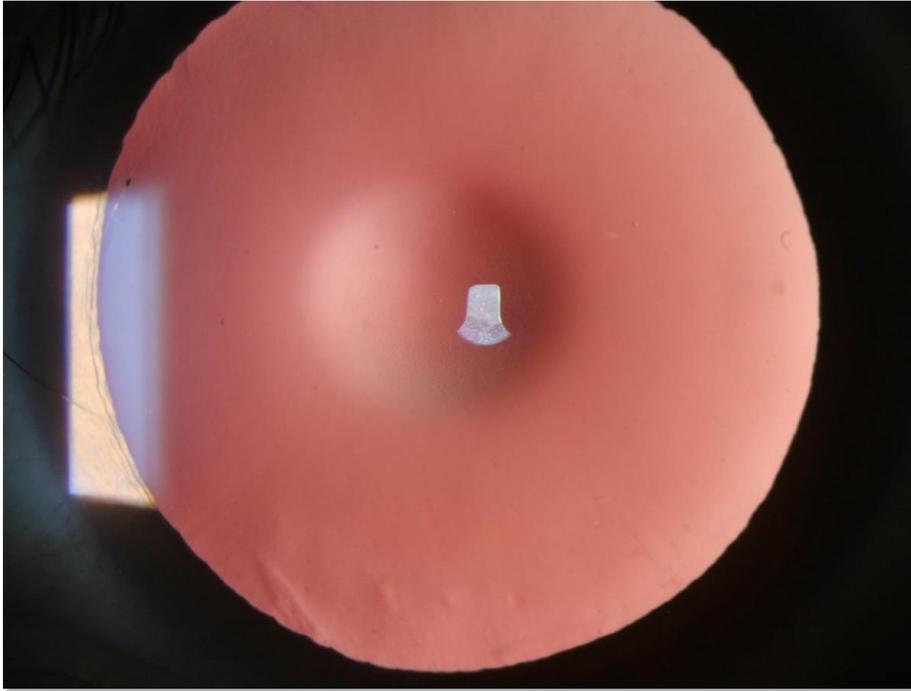


Figura 3: Imagen en gota de aceite por retroiluminación



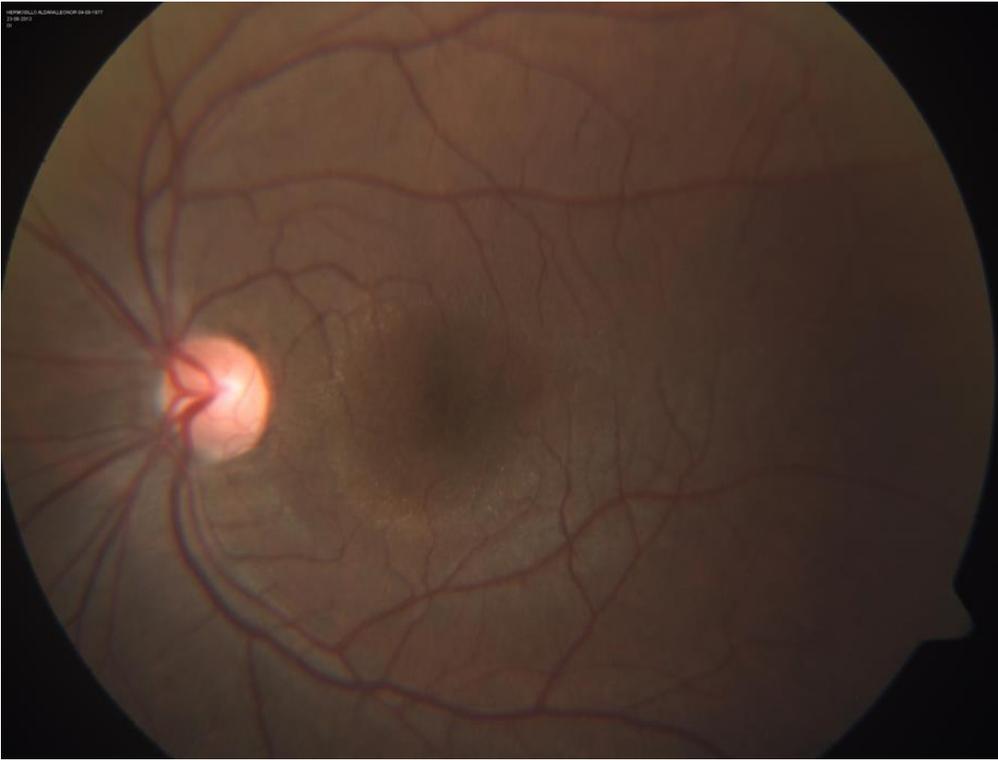
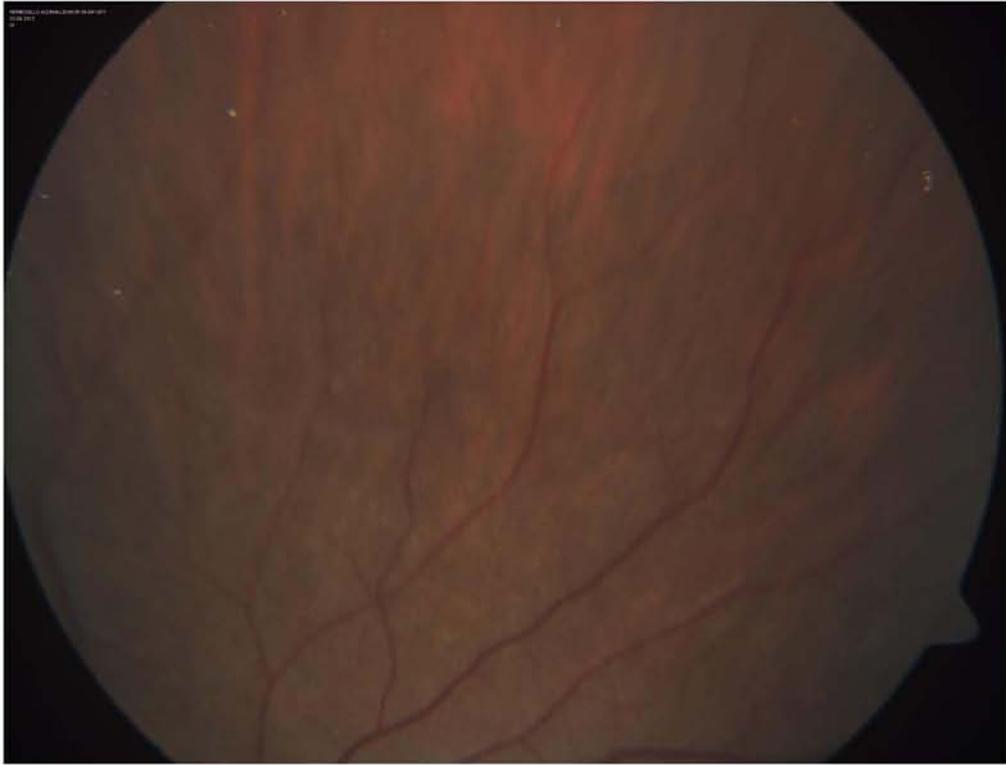


Figura 4 y 5: Brillo macular deslustrado



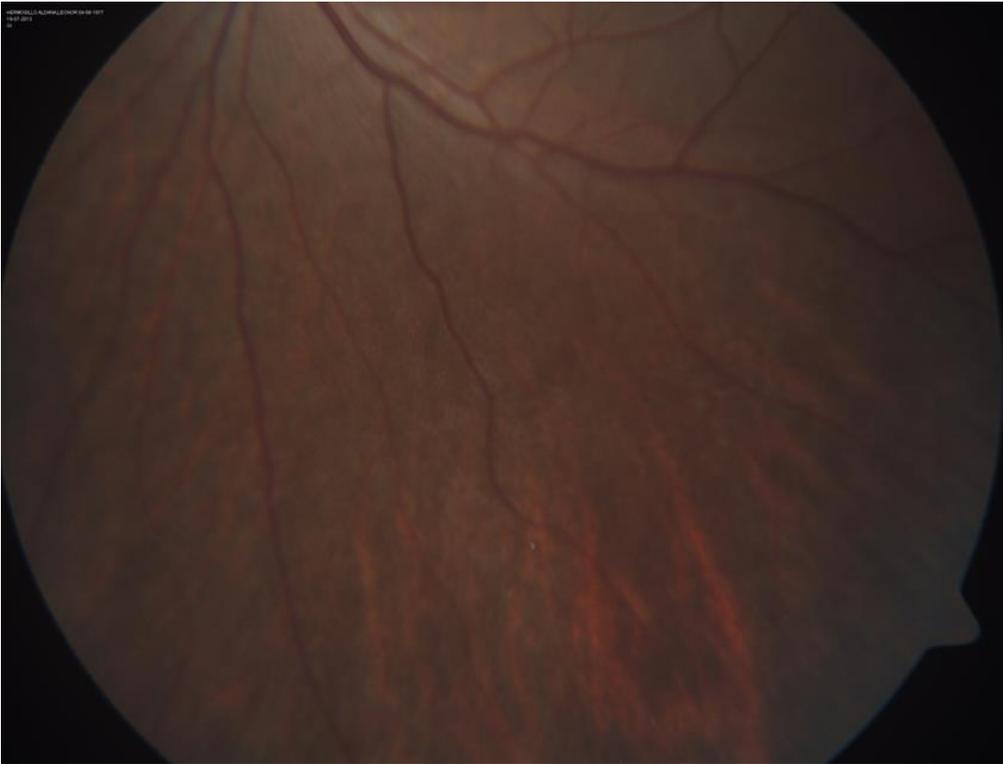


Figura 6 y 7: Cambios pigmentarios en retina periférica



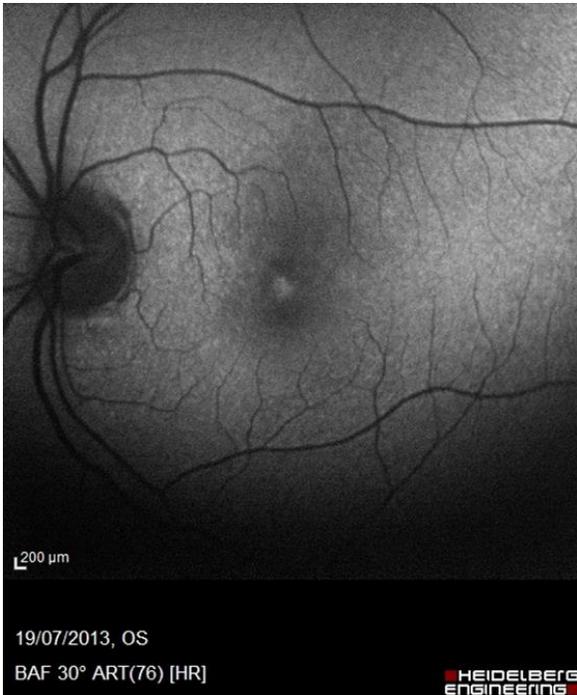


Figura 8: Hipoautofluorescencia perifoveal puntiforme



Figura 9: Tomografía de coherencia óptica muestra atrofia foveal y perifoveal de las capas internas de la retina.

DISCUSION

En el SA existen cambios en la membrana basal de los glomérulos, cóclea, capsula del cristalino y retina que dan como resultado daño renal con progresión hacia insuficiencia crónica terminal, sordera neurosensorial y cambios oftalmológicos (lenticono, retinopatía central y periférica). En la herencia ligada a X y autosómica dominante las manifestaciones renales y cambios oftalmológicos son más graves en los varones, presentándose por igual en hombres y mujeres en el tipo autosómico recesivo. Se sospecha en herencia autosómica recesiva cuando una mujer presenta hipoacusia, insuficiencia renal o proteinuria y retinopatía en la juventud. En nuestro caso los hallazgos oftalmológicos y sistémicos son compatibles con SA; la retinopatía en mujeres, la función renal afectada y la agregación familiar sugieren herencia autosómica recesiva. Los estudios como la angiografía con fluoresceína, autofluorescencia corioidea y tomografía de coherencia óptica son herramientas sumamente útiles en la confirmación de los cambios en retina en el SA.

CONCLUSIONES

Al ser el Síndrome de Alport una entidad asintomática, se manifiesta por lo regular en la etapa en que el paciente manifiesta cambios sistémicos secundarios a la insuficiencia renal terminal. La exploración oftalmológica completa en pacientes con diagnóstico de daño renal en cualquier etapa es de gran ayuda en la búsqueda de este síndrome. La importancia del diagnóstico temprano reside en el consejo genético familiar y el tratamiento para retrasar en lo posible la progresión del fallo renal. Además, como terapia visual se puede realizar una cirugía facorretractiva, para mejorar la capacidad visual del paciente y mantenerlo integrado al campo laboral, ya que los cambios oculares ocurren en la etapa económicamente activa de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grunfeld, J. p. congenital/inherited kidney diseases: how to identify them early and how to manage them. *Clin. Exp. Nephrol.* 9, 192–194 (2005).
2. Gubler, M. et al. Alport's syndrome: a report of 58 cases and a review of the literature. *Am. J. Med.* 70, 493–505 (1981).
3. Arnott, e. J., Crawford, M. D. A. & Toghiani, p. J. Anterior lenticonus and Alport's syndrome. *Br. J. Ophthalmol.* 50, 390–403 (1966).
4. Polak, B. c. p. & Hogewind, B. L. Macular lesions in Alport's disease. *Am. J. Ophthalmol.* 84, 532–535 (1977).
5. Feingold, J. et al. Genetic heterogeneity of Alport syndrome. *Kidney Int.* 27, 672–677 (1985).
6. Barker, D. F. et al. Identification of mutations in the COL4A5 collagen gene in Alport syndrome. *Science* 248, 1224–1227 (1990).
7. Mochizuki, t. et al. Identification of mutations in the $\alpha 3(\text{iv})$ and $\alpha 4(\text{iv})$ collagen gene in autosomal recessive Alport syndrome. *Nat. Genet.* 8, 77–81 (1994).
8. Yoshioka, K. et al. Type iv collagen $\alpha 5$ chain: normal distribution and abnormalities in X-linked Alport syndrome revealed by monoclonal antibody. *Am. J. Pathol.* 44, 986–996 (1994).
9. Zehnder, A. F. et al. Distribution of type iv collagen in the cochlea in Alport syndrome. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 131, 1007–1013 (2005).
10. Ohkubo, s. et al. Immunohistochemical and molecular genetic evidence for type iv collagen $\alpha 5$ chain abnormalities in the anterior lenticonus associated with Alport syndrome. *Arch. Ophthalmol.* 121, 846–850 (2003).
11. Chen, L., Miyamura, N., Ninomiya, Y. & Handa, J. t. Distribution of the collagen iv isoforms in human Bruch's membrane. *Br. J. Ophthalmol.* 87, 212–215 (2003).
12. Rumpelt, H. J., Langer, K. H., Scharer, K., Straub, e. & Thoenes, W. Split and extremely thin glomerular basement membranes in hereditary nephritis (Alport's syndrome). *Virchows Arch. A Path. Anat. Histol.* 364, 225–233 (1974).
13. Arnold, W. Überlegungen zur pathogenese des cochleo-renalen syndroms. *Acta Otolaryngol.* 89, 330–341 (1980).
14. Streeten, B. W., Robinson, M. r., Wallace, r. & Jones, B. D. Lens capsule abnormalities in Alport's syndrome. *Arch. Ophthalmol.* 105, 1693–1697 (1987).
15. Colville, D. et al. Ocular manifestations of autosomal recessive Alport syndrome. *Ophthalmic Genet.* 18, 119–128 (1997).
16. Jais, J. p. et al. X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype–phenotype correlations in males. *J. Am. Soc. Nephrol.* 11, 649–657 (2000).
17. Gross, O., Netzer, K.-O., Lambrecht, r., Seibold, s. & Weber, M. Meta-analysis of genotype–phenotype correlation in X-linked Alport syndrome: impact on clinical counselling. *Nephrol. Dial. Transplant.* 17, 1218–1227 (2002).
18. Jais, J. p. et al. X-linked Alport syndrome: natural history and genotype–phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a 'European Community Alport Syndrome Concerted Action' study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 14, 2603–2610 (2003).

19. Dagher, H. et al. A comparison of the clinical, histopathological and ultrastructural phenotypes in carriers of X-linked and autosomal recessive Alport's syndrome. *Am. J. Kidney Dis.* 38, 1217–1228 (2001).
20. Colville, D. & savige, J. A. Alport syndrome. A review of the ocular manifestations. *Ophthalmic Genet.* 18, 161–173 (1997).
21. Govan, J. A. Ocular manifestations of Alport's syndrome: a hereditary disorder of basement membranes? *Br. J. Ophthalmol.* 67, 493–503 (1983).
22. Colville, D., Dagher, H., Miach, p. & savige, J. Ocular clues to the nature of disease causing end-stage renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 15, 429–432 (2000).
23. Zhang, K. W. et al. the use of ocular abnormalities to diagnose X-linked Alport syndrome in children. *Pediatr. Nephrol.* 23, 1245–1250 (2008).
24. Cervantes-coste, G., Fuentes-paez, G., Yeshurun, i. & Jimenez-sierra, J. M. tapetal-like sheen associated with fleck retinopathy in Alport syndrome. *Retina* 23, 245–247 (2003).
25. Colville, D., Wang, Y. Y., tan, r. & savige, J. the retinal 'lozenge' or 'dull macular reflex' in Alport syndrome is associated with a severe retinopathy and early onset renal failure. *Br. J. Ophthalmol.* [doi:10.1136/bjo.2008.142869] (2008).