

Heterogeneidad clínico-genética de la luxación del cristalino. Presentación de tres casos.

Clinical-genetic heterogeneity of crystalline lens luxation: Presentation of three cases.

Damarys García Gómez,^I Lucy Pons Castro,^{II} Seydel Legra Nápoles,^{III} Raciél Utra Pino.^{IV}

Resumen

La ectopia lentis se define como el desplazamiento o malposición del cristalino por incompetencia del tejido de sostén del lente. El primer caso fue reportado por Berryat en 1749, aunque fue Stellwag, quien utiliza el término de ectopia lentis por primera vez en 1856, al describir un paciente con ectopia congénita del cristalino. En el presente trabajo exponemos la etiología y características de diferentes enfermedades sistémicas que pueden cursar con dislocación del cristalino. Se presentan tres casos con ectopia lentis de origen genético. Utilizamos el método clínico, a través del examen físico general, dismorfológico, oftalmológico, interrogatorio y análisis de la genealogía para realizar el diagnóstico definitivo. Presentamos tres pacientes en edad pediátrica afectados por entidades diferentes que acuden a consulta de oftalmología por baja visión y se constata luxación del cristalino. Se diagnosticó síndrome Weill Marchesani en el paciente 1. Los casos 2 y 3 presentaron síndrome Marfán y ectopia lentis aislada familiar, respectivamente. Se realizó un exhaustivo diagnóstico diferencial. Se descartaron otras causas de alteraciones oculares y esqueléticas como homocistinuria, síndrome Ehlers-Danlos, hiperlisinemia familiar, síndrome marfanoid, etc. Los resultados de múltiples investigaciones que incluyen centenares de casos muestran heterogeneidad clínico-genética de la ectopia lentis. En la atención médica a pacientes con manifestaciones clínicas oculares y/o esqueléticas es importante tener en cuenta estos síndromes para establecer el diagnóstico y seguimiento adecuados unido al asesoramiento genético dirigido al individuo y la familia.

Palabras clave: Ectopia lentis, luxación del cristalino, Weill Marchesani, Marfán, fibrilina 1, FBN1.

Abstract

Lens ectopy (ectopia lentis) is defined as the displacement or malposition of the crystalline lens caused by the incompetence of the lens supporting tissue. The first case was reported by Berryat in 1749, although Stellwag was the first one to use the term ectopia lentis in 1856, when describing a patient with congenital crystalline lens ectopy. In this paper the etiology and characteristics of different systemic diseases that can occur with dislocation of the crystalline. In this article, three genetic-origin ectopia lentis cases are presented. The three pediatric age patients were affected by different entities and came along to the ophthalmology consultation due to low vision, confirming crystalline luxation. The clinical method, through a general dysmorphic, ophthalmological, physical examination, patient interrogatory and genealogy analysis were applied to reach the final diagnosis. An exhaustive differential diagnosis was carried out and patient no. 1 was diagnosed a Weill Marchesani syndrome, while cases no. 2 and 3 presented Marfan's syndrome and isolated familial ectopia lentis respectively. Other causes of ocular and skeletal alterations as homocystinuria, Ehlers-Danlos syndrome, familial hyperlysine-mia, marfanoid syndrome, etc. were also considered and analyzed. Results of multiple investigations that include hundreds of cases show clinical-genetic heterogeneity of ectopia lentis. When medically treating patients with ocular and/or skeletal manifestations it is important to take into account these syndromes in order to establish the adequate diagnosis and follow-up procedure joined to genetic counseling directed to the individual and the family.

Keywords: Ectopia lentis, crystalline lens luxation, Weill Marchesani, Marfan, fibrillin-1, FBN1.

^I Doctora en Medicina. Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Profesor Instructor. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba. E-mail: damarysgarcia@cngen.sld.cu.

^{II} Doctora en Medicina. Especialista de Segundo Grado en Oftalmología. Profesor Asistente. Hospital "Ramón Pando Ferrer". La Habana. Cuba.

^{III} Doctora en Medicina. Especialista de Segundo Grado en Oftalmología. Profesor Asistente. Hospital "Ramón Pando Ferrer". La Habana. Cuba.

^{IV} Doctora en Medicina. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Profesor Instructor. La Habana. Cuba.

Introducción

La ectopia o luxación del cristalino se produce por disrupción o disfunción de las fibras zonulares del lente causado por un traumatismo del ojo o una afección hereditaria. Las afecciones hereditarias frecuentemente asociadas con ectopia del cristalino se agrupan para su estudio en:

- Desórdenes relacionados con mutaciones del gen de la fibrilina 1 (FBN1).
- Desórdenes causados por defectos del metabolismo.
- Otras enfermedades sistémicas de origen genético menos frecuentemente asociadas con ectopia del cristalino.¹

Desórdenes relacionados con mutaciones del gen de la fibrilina 1 (FBN1)

El gen FBN1 se extiende a lo largo de más de 230 kb en la región cromosómica 15q21.1. Se compone de 65 exones y codifica para la síntesis de la fibrilina. Esta glicoproteína de gran tamaño (350 kD y 2871 aminoácidos), rica en cisteína, forma parte de las microfibrillas de la matriz extracelular en el tejido conectivo donde se encuentra aislada o formando agregados o asociada a las fibras de elastina.^{2,3} Posee una estructura en dominios repetidos constituida por 47 dominios con homología al factor de crecimiento epidérmico (EGF), de ellos 43 con dominios de unión al calcio, siete dominios con homología a la proteína de unión al factor de transformación B1 (TGF-B1-BP) con siete residuos de cisteína en su composición cada uno, y dos copias formadas por combinaciones de ambas secuencias (similares a EGF y TGF-B1-BP) y ocho residuos de cisteína cada una. Los residuos de cisteína participan en la formación de puentes disulfuro intramoleculares que unidos a regiones de unión al calcio contribuyen a mantener la estructura secundaria de la molécula.

Las mutaciones del gen FBN1 son responsables de un amplio espectro de afecciones del tejido conectivo de gran variación en cuanto a edad de comienzo, tejidos afectados y severidad, conocidas como fibrilopatías 1,^{3,4} entre las que se incluyen:⁵

- Síndrome Marfán.
- Síndrome MASS (prolapso de la válvula mitral, dilatación aórtica y manifestaciones esqueléticas y de la piel).
- Síndrome MVP (prolapso de la válvula mitral).
- Síndrome FAD (dilatación aórtica familiar).
- Ectopia lentis aislada.
- Síndrome Goldberg Shprintzen.
- Síndrome Weill Marchesani.

Más de 500 mutaciones del gen FBN1 han sido identificadas en individuos con fibrilopatías diferentes al síndrome Marfán clásico, incluyendo pacientes con aneurisma de la aorta ascendente y anomalías esqueléticas leves, y muchos individuos con manifestaciones oculares y esqueléticas solamente, a lo que se ha denominado síndrome Marfán atípico, sin manifestaciones cardiovasculares.⁶

Afecciones hereditarias frecuentemente asociadas con ectopia del cristalino causados por defectos del metabolismo

- La homocistinuria es la causa hereditaria más frecuente de ectopia lentis después del síndrome Marfán. Es un error congénito del metabolismo causado por deficiencia de la cistationina b-sintetasa (la enzima que convierte la homocisteína en cistationina). Los pacientes usualmente presentan piel clara, cabello áspero, osteoporosis, retraso mental (50%), trastornos convulsivos, hábito marfanoide, y déficit circulatorio. Los eventos tromboembólicos constituyen el mayor riesgo para la vida, especialmente durante la anestesia general. La luxación del cristalino usualmente es bilateral, simétrica, inferonasal, y se presenta en aproximadamente el 90% de los pacientes. La pérdida de la integridad zonular secundaria al defecto enzimático es considerada la causa primaria de la ectopia lentis.

- La hiperlisinemia familiar, el déficit del cofactor molibdeno y la deficiencia aislada de sulfito oxidasa constituyen otras afecciones del metabolismo donde se describe la presencia de ectopia lentis en el paciente afectado.⁷ En la hiperlisinemia familiar la actividad de las enzimas lisina ketoglutarato reductasa y sacaropina deshidrogenasa se encuentra muy disminuida. Los niveles de lisina en sangre exceden los 680 mM y se detecta lisinuria. Los familiares asintomáticos pueden presentar el mismo cuadro bioquímico y el paciente afectado presenta síntomas neurológicos y retraso mental.⁸ La deficiencia del cofactor molibdeno y la deficiencia aislada de sulfito oxidasa se caracterizan principalmente por signos neurológicos, retraso del desarrollo psicomotor y ectopia lentis. El cofactor molibdeno es esencial para la función de las enzimas sulfito oxidasa, xantina deshidrogenasa y aldehído oxidasa. El gen del cofactor se localiza en el cromosoma 5 y consta de 7 exones.⁹

Enfermedades sistémicas de origen genético menos frecuentemente asociadas con ectopia del cristalino

- Síndrome Ehlers-Danlos.

- Síndrome Crouzon.
- Síndrome Kniest.
- Síndrome Sturge-Weber.
- Síndrome Pierre Robin.
- Síndrome Wildervanck.
- Deformidad de Sprenger.⁷

Presentación de los casos

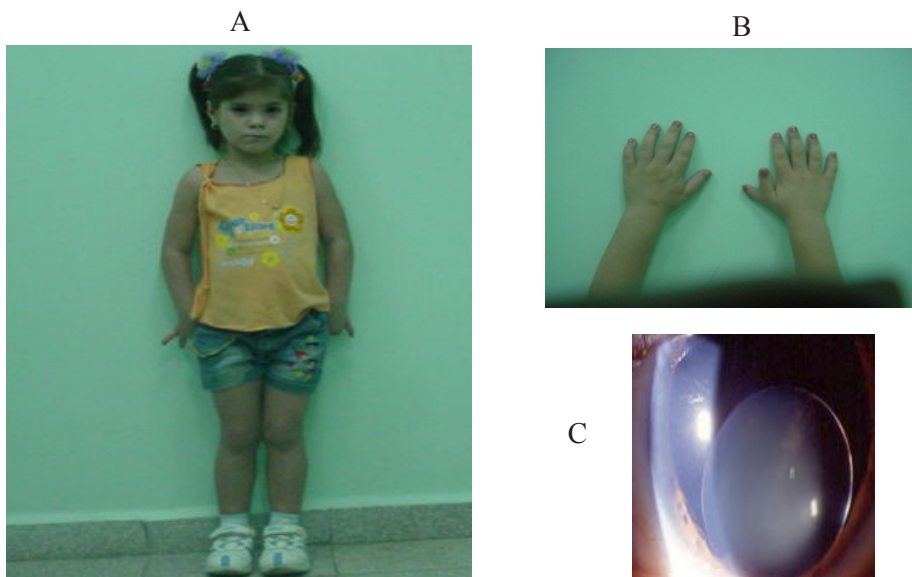
Para la publicación de las fotos y los datos de los casos se realizó un proceso de consentimiento informado a las respectivas familias, siguiendo las normas éticas

Figura 1. Datos clínicos del paciente 1.

A: Paciente femenina de 5 años con síndrome Weil Marchesani. Se observa baja talla para la edad y limitación en la extensión de la articulación del codo.

B: Obsérvese acortamiento de las falanges distales y braquidactilia en ambas manos. Pulgar derecho bífido.

C: Luxación inferonasal del cristalino.



Presenta dismorfismo facial (sinofridia, telecanto, microftalmía, filtrum largo), disminución del tejido celular subcutáneo e impresiona ligero aumento del tono muscular, adicionalmente se observa conducta hiperactiva. Ambos padres resultaron sanos al examen general y oftalmológico.

Se diagnosticó el síndrome Weill-Marchesani. Esta es una condición genética y hereditaria descrita por Marchesani en 1939.¹⁰ Se reportan familias donde se manifiestan los modos de herencia autosómico recesiva y autosómico dominante del síndrome.¹¹ El locus para la forma recesiva de la enfermedad se ubica en la región cromosómica 19p13.3-p13.2 y se describen manifestaciones en portadores heterocigóticos con 91,7 % de penetrancia para la baja estatura, 71,4 % para la braquidactilia y 40 %

establecidas.

Caso 1

Se remite a la consulta de genética clínica paciente femenina de 5 años que presenta baja visión, luxación inferonasal de ambos cristalinios, microesferofaquia y miopía. Al examen físico se detecta baja talla para la edad, limitación en la extensión del codo, acortamiento de las falanges distales de ambas manos, braquidactilia y pulgar bífido en la mano derecha, Figura 1.

para hallazgos gonioscópicos positivos.

En la forma dominante se reporta ligamiento en 15q21, y en una familia se han detectado mutaciones en el gen de la fibrilina-1 situado en esta región. Para ambas formas, dominante y recesiva, se describe homogeneidad en las manifestaciones clínicas.¹²

La paciente en cuestión fue el primer caso en la familia y la única descendiente de la pareja. Presenta pulgar bífido unilateral, un signo no descrito anteriormente en otros reportes. No se puede precisar, en ausencia de estudios moleculares de ADN, si se trata de una nueva mutación dominante o de una mutación de expresión recesiva, en cuyo caso, ambos padres serían portadores del gen mutado. Weil Marchesani. Se observa baja talla para la edad y limitación en la extensión de la articulación del codo.

Caso 2

Se remite a la consulta de genética clínica preescolar masculino de 5 años que presenta miopía y luxación supratemporal de ambos cristalinios. Al examen físico se detecta alta talla para la edad, aracnodactilia e hiperlaxitud articular. El ecocardiograma muestra

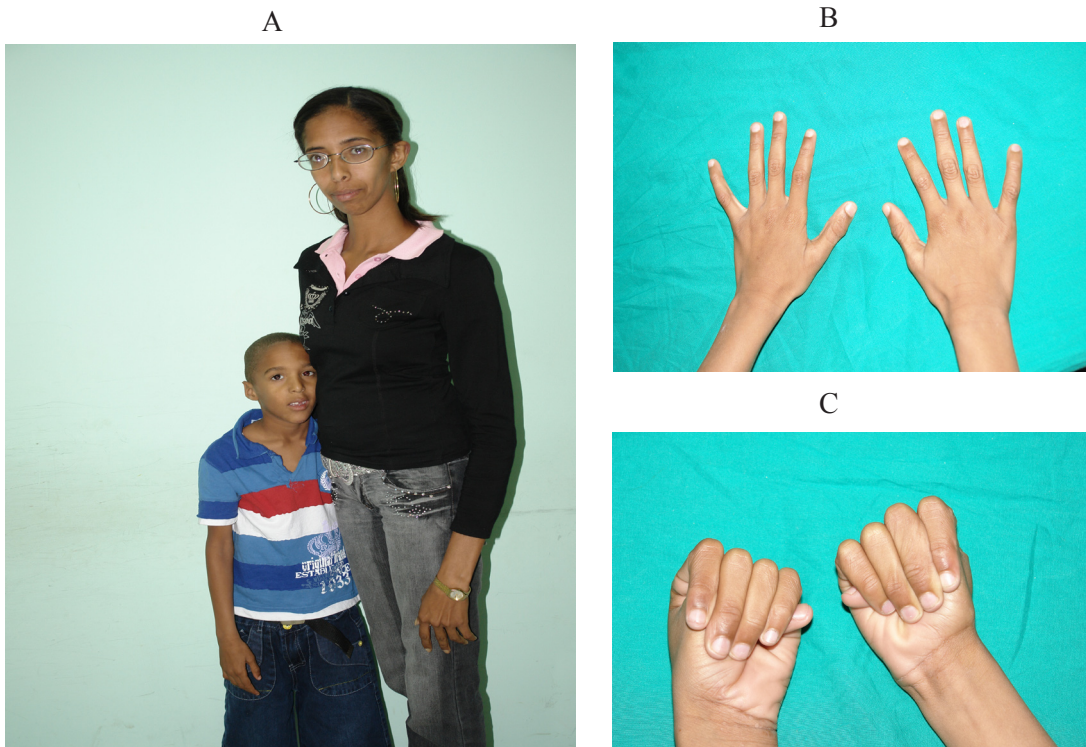
dilatación de la raíz aórtica. El desarrollo psicomotor y del lenguaje fueron normales. Se diagnosticó el síndrome Marfán en el niño. La mamá del paciente también presenta las características esqueléticas y oftalmológicas de la entidad, Figura 2.

Figura 2. Datos clínicos del paciente 2.

A: Paciente masculino de 5 años con síndrome Marfán junto a su mamá también afectada. Se observa alta talla para la edad, dolicoastenomelia.

B: Obsérvese presencia de aracnodactilia.

C: Obsérvese la hiperlaxitud de los tejidos en las manos.



El síndrome Marfán es la causa hereditaria más frecuente de ectopia lentis. Se transmite de forma autosómica dominante con expresividad variable y su prevalencia aproximada es de 5 en 100 000.

Se considera una entidad muy variable con manifestaciones pleiotrópicas en el ojo (miopía y ectopia lentis), esqueleto (alta talla por sobrecrecimiento óseo e hiperlaxitud articular), sistema cardiovascular (prolapso de la válvula mitral, dilatación/ disección aórtica), sistema respiratorio (cambios bulosos y neumotórax espontáneo), la piel (estriaciones) y los tegumentos (hernia y ectasia dural).³

La ectopia lentis ocurre en el 75 % de los pacientes con síndrome Marfán y usualmente es bilateral, simétrica, y supratemporal.

Cerca de 600 mutaciones se han descrito en el gen

de la fibrilina y la mayoría trae como consecuencia la expresión clínica del síndrome Marfán clásico. Las mutaciones que causan este síndrome se distribuyen en todo el gen FBN1, del exón 2 al 65. Las mutaciones responsables de las formas más graves de la enfermedad, conocida como síndrome Marfán neonatal severo, caracterizada por fallo cardíaco congestivo temprano, se distribuyen entre los exones 23 al 32. Esto sugiere un rol importante de los aminoácidos codificados por estos codones en la función de la proteína.^{2,12} La variabilidad clínica descrita en este síndrome se explica por la influencia de factores genéticos y epigenéticos.^{14,15}

Caso 3

Se remite a la consulta de genética clínica preescolar masculino de 4 años, que presenta baja visión,

luxación supratemporal congénita de ambos cristalinos. Al examen físico se detecta talla normal para la edad, no presenta aracnodactilia e hiperlaxitud articular, anomalías cardiovasculares ni otros signos extraoculares. El desarrollo psicomotor y del lenguaje fueron normales. La madre presenta luxación supratemporal de ambos cristalinos. Se diagnosticó ectopia lentis aislada familiar autosómica dominante, un desorden relacionado con mutaciones del gen de la fibrilina 1 (FBN1) que no se acompaña de otras manifestaciones. Se considera una entidad rara, se presenta en menos del 1 % de los pacientes evaluados en oftalmología. Se puede manifestar en dos formas, de comienzo desde el nacimiento o entre los 20 y

70 años de edad. Estos pacientes tienen riesgo de presentar desprendimiento de retina y glaucoma, por lo que se debe realizar exámenes oftalmológicos periódicos.¹⁶

Los pacientes que presentan ectopia lentis de causa genética pueden manifestar alteraciones en distintos órganos y sistemas. El examen clínico del paciente unido a la historia familiar permite realizar un correcto diagnóstico diferencial y definitivo.

La atención multidisciplinaria de los casos para descartar afecciones sistémicas es imprescindible en el tratamiento y mejora de la calidad de vida de las familias.

Referencias bibliográficas

1. Fuchs J. Marfan syndrome and other systemic disorders with congenital ectopia lentis. *Acta Paediatr.* 1997;86:947-52.
2. Putnam EA, Cho M, Zinn AB, Towbin JA, Byers PH. Delineation of the Marfan phenotype associated with mutations in exons 23-32 of the FBN1 gene. *American Journal of Medical Genetics.* 1996;62:233-242.
3. Collod-Béroud G, Bourdelles SL, Ades L, Ala-Kokko L, Booms P, Boxer M et al. Update of the UMD-FBN1 mutation database and creation of an FBN1 polymorphism database. *Br J Ophthalmol.* 2003 July;87(7):846.
4. Katzke S, Booms P, Tiecke F, Palz M, Pletschacher A, Tu'rkmen S, et al. TGGE Screening of the entire FBN1 coding sequence in 126 individuals with Marfan syndrome and related fibrillinopathies. *Human Mutation.* 2002;20:197-208.
5. Hayward C, Porteous ME, and Brock DJH. Mutation screening of all 65 exons of the fibrillin-1 gene in 60 patients with Marfan syndrome: Report of 12 novel mutations. *Human Mutation.* 1997;10:280-289.
6. Katzke Stefanie, Booms P, Tiecke F, Palz M, Pletschacher A, Tu'rkmen S et al. TGGE Screening of the entire FBN1 coding sequence in 126 individuals with Marfan syndrome and related fibrillinopathies. *Human mutation.* 2002;20:197-208.
7. Rabinowits YS, Cotlier E, Bergwerk KL. Anomalies of the lens. David L Rimón. *Principles and practice of medical genetics.* Fourth Edition. New York: Curchill Livingstone; 2002; p.3529-3549.
8. Cox RP. Errors of Lysine metabolism. En: Charles R Scriver. *The metabolic molecular bases of inherited disease.* 8th ed. New York: Mc Graw Hill Companies. 2001; p.1965-1969.
9. Jhonson JL, Duran M. **Molybdenum cofactor deficiency and isolated sulfiteoxidase deficiency.** Charles R Scriver. *The metabolic molecular bases of inherited disease.* 8th ed. New York:Mc Graw Hill Companies. 2001; p: 3163-3174.
10. Weill G. Ectopie des cristallins et malformations générales. *Ann Oculist.* 1932;169: 21-44.
11. Me'garbane A, Mustapha M, Bleik J, Waked N, Delague V, Loiselet J. Exclusion of chromosome 15q21.1 in autosomal-recessive Weill-Marchesani syndrome in an inbred Lebanese family. *Clin Genet.* 2000;58:473-478.
12. Faivre L, Dollfus H, Lyonnet S, Alembik Y, Megarbane A, Samples J et al. Clinical homogeneity and genetic heterogeneity in Weill-Marchesani syndrome. *American Journal of Medical Genetics.* 2003;123A:204-207.
13. Lopes KRM, Delezoide AL, Baumann C, Vuillard E, Luton D and Chitrit Y. Prenatal Marfan syndrome: report of one case and review of the literature. *Prenat Diagn.* 2006;26:696-699.
14. Wang M, Wang JY, Cisler J, Imaizumi K, Burton BK, Three MC. Novel fibrillin mutations in exons 25 and 27: classic versus neonatal Marfan syndrome. *Human Mutation.* 1997;9:359-362.
15. Rommel K, Karck M, Haverich A, von Kodolitsch Y, Rybczynsk M et al. Identification of 29 novel and nine recurrent fibrillin-1 (FBN1) mutations and genotype-phenotype correlations in 76 patients with Marfan syndrome. *Human Mutation.* 2005;26(6):529-539.
16. Beth M, Guy J, Hall G. Isolated congenital ectopia lentis with autosomal dominant inheritance. *Clinical Genetics.* 1979;15:97-109.