

# Crisis de hipertensión ocular en el Síndrome de Rieger: a propósito de un caso

## *Ocular Hypertension episode in Rieger's Syndrom: case report*

PEÑATE SANTANA H<sup>1</sup>, GARCÍA GONZÁLEZ M<sup>2</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** El Síndrome de Rieger es una enfermedad autosómica dominante con un fenotipo heterogéneo caracterizado por disgenesia del segmento anterior, defectos óseos faciales y piel periumbilical redundante. Presentamos el caso de un paciente de 13 años diagnosticado de Síndrome de Rieger normotenso con alteraciones oculares propias de su síndrome acompañadas de un episodio de hipertensión ocular en su ojo izquierdo (OI). Realizamos una revisión bibliográfica haciendo especial hincapié en los mecanismos fisiopatológicos responsables del aumento de PIO en estos pacientes.

**Métodos/Resultados:** La exploración oftalmoscópica reveló embriotoxon y procesos iridotrabeculares en ambos ojos acompañados de un aspecto rojizo del trabéculum en el OI.

**Conclusión:** La etiopatogenia de la hipertensión ocular en el Síndrome de Rieger presenta diversas teorías para su explicación. La observación de un ángulo rojizo en la gonioscopia coincidiendo con un episodio de hipertensión ocular en el Síndrome de Rieger nos podría estar hablando de la posible patogenia vascular de la misma.

**Palabras clave:** Rieger, síndrome, glaucoma, etiopatogenia.

### ABSTRACT

**Objectives:** Rieger's Syndrom is an autosomal dominant disorder with phenotypic heterogeneity characterized by anterior segment dysgenesis, facial bone defects, and redundant periumbilical skin. We examined a 13-year-old patient with Rieger's Syndrome and with ocular abnormalities after his first acute hypertension episode in his left eye. We made a literature review enhancing the physiopathologic mechanisms which make PIO's increase in these patients.

<sup>1</sup> Adjunta del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

<sup>2</sup> Adjunto del Servicio de oftalmología del Hospital Universitario Materno-Infantil en la unidad de oftalmología pediátrica. Las Palmas de Gran Canaria.

**Methods/Results:** Ophthalmoscopic examination revealed an embriotoxon and iridotrabecular proceses in both eyes. A red trabeculum was found in the left eye's gonioscopy.

**Conclusion:** There are many theories which describe the ethiopathogeny of the ocular hypertension in the Rieger's Syndrome. When gonioscopy discovers a red iridochorneal angle within an acute hypertension episode in Rieger's Syndrome patients, it shows the possible vascular origin of this disease.

**Key words:** Rieger, syndrome, glaucoma, ethiopathogeny.

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Rieger es un síndrome neurocutáneo caracterizado por hipocrecimiento adenohipofisario y displasia ectodérmica (anomalías renales, digestivas y umbilicales) (1,2) y dentaria. Estos pacientes presentan alteraciones oculares importantes derivadas de la disgenesia mesodérmica del segmento anterior (1) por una maduración incompleta del trabeculum y canal de Schlem (3) caracterizada por un iris hipoplásico con tejido mesodérmico indiferenciado unido al ángulo de la cámara anterior que forma sinequias, irregularidad del iris, y produce un aumento del riesgo de glaucoma (2).

## CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un niño de 13 años remitido a nuestro centro de urgencia por sospecha de crisis hipertensiva en OI. El paciente presenta como antecedentes patológicos Síndrome de Rieger con afectación ósea y dentaria, hipertelorismo, dedos en palillo de tambor, criptorquídea, dilatación ventricular cerebral y soplo cardíaco. En sus gafas presenta la siguiente corrección: ojo derecho (OD): +2,50, -2,00 a 10°; ojo izquierdo (OI): +3,00, -2,50 a 180°. Aporta un campo visual dónde se observan depresiones localizadas a nivel de cuadrantes superiores en ambos ojos teniendo una sensibilidad media (MS) de 28 dB, un defecto medio (MD) de 1,5 dB y una varianza de pérdida (LV) de 13dB<sup>2</sup> en OD, y una MS de 24,7dB, un MD de 4,9dB y una LV de 10,6dB<sup>2</sup> en OI. Su cariotipo es 46, XY; 14 ps- (variante polimórfica) siendo el de su

padre igual, sin presentar este último anomalías propias del Síndrome de Rieger. No tiene antecedentes familiares. Refiere dolor a la convergencia en OI.

En el examen ocular se observa una AVCSC de 0,6 en ambos ojos. La presión intraocular (PIO) fue de 12 mmHg en OD y 40 en OI. En la exploración externa facial se observa hipertelorismo, la biomicroscopía de segmento anterior mostró hipofagma nasal y temporal inferior de OI acompañado de embriotoxon posterior y ectropion uveal en ambos ojos. La gonioscopia bajo lámpara de hendidura demostró en OD un ángulo grado IV con algún proceso iridotrabecular superior, y en OI un ángulo grado IV con procesos iridotrabeculares en la mitad superior y un aspecto rojizo del trabéculum. La gonioscopia en decúbito supino bajo microscopio en quirófano sin anestesia, reveló un ángulo rojizo con dilataciones vasculares en los 360° de ambos ojos que eran más nítidos en ojo derecho. La exploración fundoscópica fue normal sin objetivarse excavación en la papila (figs. 1 y 2).

Se aplicó tratamiento inmediato mediante manitol 150cc al 20% iv y maleato de timolol 0,5% en gotas en OI con lo que la PIO bajó a 23 mmHg. Se le administró tratamiento a base de acetazolamida vía oral, y maleato de timolol 0,5%, beta bloqueante y prostaglandinas en colirio en pauta descendente hasta terminar por retirar todo el tratamiento en quince días. La PIO se mantuvo en 10 mmHg en ambos ojos (AO) en las sucesivas visitas tras la retirada de los hipotensores oculares. La gonioscopia en ese momento fue idéntica a la descrita en el momento del diagnóstico con la diferencia de que el trabéculum presentaba un aspecto rojizo atenuado en OI.

## DISCUSIÓN

Los pacientes con Síndrome de Rieger presentan alteraciones en la biomicroscopía de segmento anterior que pueden ser corneales como megalocórnea, microcórnea o córneas de forma atípica y el embriotoxon o línea de Schwalbe prominente desplazada hacia delante aislada o asociada a glaucoma congénito primario (síndrome iridocórneo endotelial), alteraciones que no son exclusivas de dicho síndrome. En otros casos la línea de Schwalbe es normal (3,13,19); además en el 15% de los ojos de la población general sin Rieger y sin glaucoma podemos encontrar embriotoxon (13). También pueden observarse restos mesodérmicos en el ángulo iridocorneal en forma de bandas que forman un puente sobre el ángulo de cámara anterior desde el iris a la línea de Schwalbe. Éstos son del mismo color del iris en número de 1 ó 2 hasta varios por cuadrante. El espolón escleral se encuentra tapado por el iris periférico que se inserta en la porción posterior del trabéculum dejando el ángulo abierto. El iris varía desde normal hasta adelgazado en su estroma formando atrofias con orificios iridianos, puede hallarse corectopia o ectropión uveal que a veces son progresivos (4,3,13). Nuestro paciente presenta embriotoxon posterior, ectropión uveal y procesos iridocorneales en la zona superior de ambos ojos y en mayor número en OI.

El glaucoma que aparece en más del 50% de los pacientes (4), está producido por filtración defectuosa del ángulo (3) según algunos autores y no se relaciona con la presencia o severidad de los defectos del iris ni de las bandas iridocorneales. Lo que sí se ha descubierto es que la inserción alta del iris periférico en el trabéculum es más pronunciada en los casos con glaucoma (2). La edad de aparición suele ser la 2.<sup>a</sup> infancia o la etapa adulta del paciente (4). Los pacientes suelen ser asintomáticos y la sospecha parte de una exploración fundoscópica que demuestre papilas excavadas o de AV por debajo de lo normal (19). En síndromes asociados a braquidactilia (dentro de los que se encuentra el Rieger), se han encontrado casos glaucomatosos en pacientes jóvenes cuyo mecanismo

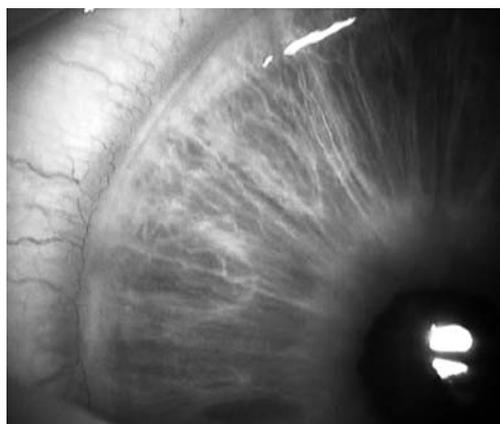


Fig. 1:  
Embriotoxon  
posterior.

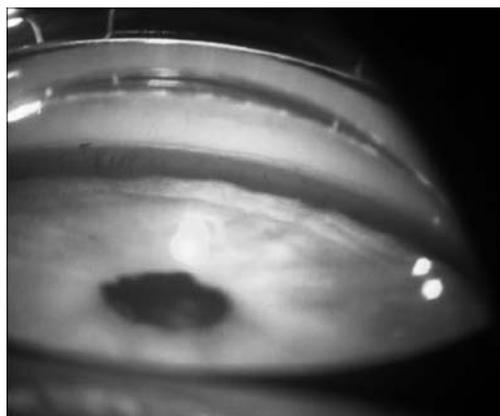


Fig. 2: Dilatación  
vascular en  
gonioscopia,  
procesos  
iridotrabeculares  
y ectropión uveal.

fue el bloqueo pupilar (17). Hayashi y colaboradores estudiaron 4 pacientes de la misma familia adultos con Síndrome de Rieger que padecían además glaucoma en varios estadios haciendo hincapié en las vías de drenaje del humor acuoso. Parece que la vía uveoescleral está incrementada (drenando el 61% del humor acuoso) para compensar la insuficiencia de la vía trabecular (18). Nuestro paciente fue diagnosticado de hipertensión ocular aguda en OI sin bloqueo pupilar.

Se ha publicado bastante acerca de las anomalías genéticas del síndrome de Rieger. Está producido por una mutación genética en el gen PROP1, por deleciones en el cromosoma 4q25 y por mutaciones inactivadoras de PTX2 o RIEG1 que se heredan de forma autosómica dominante (4) de manera clásica. Referentes a la aparición de glaucoma en estos pacientes, estudios más recientes apun-

tan a mutaciones en el factor de transcripción genético humano FOXC1 que dan lugar a malformaciones en el segmento anterior. Este factor se expresa considerablemente en el mesénquima periocular y se encarga del mantenimiento de la homeostasis celular. La inhibición o sobreexpresión del mismo aumentaría la muerte celular en respuesta al estrés oxidativo (6). Dos nuevas alteraciones en el FOXC1 y polimorfismos en el GJA1 han sido descritas en pacientes brasileños con Síndrome de Rieger y glaucoma (7). Existe una unión funcional física entre FOXC1 Y PITX2 (funciona como inhibidor del primero) con lo que mutaciones que incrementen FOXC1 o deleciones de PITX2A darían lugar a un fenotipo de cámara anterior igual al Rieger (8,10). Estas mutaciones aparecen en el 50% de los pacientes con Síndrome de Rieger (20). Según Deng y colaboradores, el locus 4q25 estaría detrás de la hipoplasia de córnea, iris y cámara anterior con la disgenesia del cuerpo ciliar. Esta sería probablemente una de las razones del glaucoma secundario (9). La mutación PITX2/Pitx2 resulta en córneas finas (484 micras) y supone el primer ejemplo de un reducido grosor central corneal en el glaucoma tipo genético (20). Por último, podría haber una conexión entre el gen responsable de la persistencia de vitreo hiperplásico primario y el Síndrome de Rieger aunque sólo se han descrito dos casos de esta coexistencia (11). En el caso de nuestro paciente se realizaron estudios genéticos que mostraron una variante polimórfica (14ps-) en su cariotipo que también presentaba su progenitor sano, pero no tenemos hasta el momento estudios específicos de los genes descritos.

Con respecto a la exploración, el descubrimiento de anillos de Schwalbe prominentes suspendidos en la cámara anterior de pacientes con Síndrome de Rieger es una presentación inusual de los mismos que pueden variar desde normales a marcadamente alterados según algunos autores (12). En un trabajo de Ozeki y colaboradores sobre una muestra de pacientes con Síndrome de Rieger, el embriotoxon acompañado de procesos iridianos fue bilateral en 81% de los casos y unilateral en 19%, la hipoplasia de iris se encontró en el

28,6% de los casos y el 50% de las mismas presentaron glaucoma. El glaucoma apareció en un 14,3% de los casos. Recomienda pues buscar glaucoma en estos pacientes con hipoplasia iridiana (14). Podríamos decir que las anomalías en el desarrollo del estroma iridiano y la trama trabecular comúnmente derivan en glaucoma (15) esta idea se contrapondría a lo que de manera clásica se expone en los libros de pediatría. En el trabajo de Walter y colaboradores sobre iridogoniodisgenesis se describe la exploración de pacientes con o sin Rieger un exceso de tejido en el ángulo y vasculatura anómala angular. Éstas parecen relacionarse con la ya citada región 4q25 mutante (16). Nuestro paciente presenta ectropión uveal y en la gonioscopia un ángulo grado IV en ambos ojos y un trabéculum rojizo parecido al de los glaucomas neovasculares que nos puede hacer pensar en el origen vascular de este episodio. Además también presentó hipofagma en la zona temporal conjuntival del OI. Tiene además procesos iridotrabeculares bilaterales.

Otros trabajos relacionan el Síndrome de Rieger con la aparición de coloboma de iris, policoria y ectopía lentis. No es el caso de nuestro paciente.

Con respecto al pronóstico, los pacientes con hipoplasia de iris y los pacientes con Síndrome de Rieger y glaucoma en la historia familiar no parecen tener peor pronóstico que los pacientes sin hipoplasia o sin historia familiar de glaucoma o Síndrome de Rieger. En cualquier caso, los niños de padres con dicho síndrome deben ser evaluados precozmente para detectar Rieger y glaucoma (21).

## CONCLUSIÓN

La aparición de glaucoma en el Síndrome de Rieger suele ser crónico aunque se han descrito casos de episodios agudos relacionados con bloqueo pupilar. La aparición de un ángulo rojizo en la gonioscopia acompañando a un episodio de hipertensión ocular aguda en pacientes con Síndrome de Rieger y ángulo abierto nos podría estar hablando del efecto del componente vascular en la patogenia del mismo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tratado de pediatría. M. Cruz. 7.º Edición. Volumen II. Ed. ESPAXS. España. Barcelona 1993. Pág. 341, 1053, 1933.
2. Tratado de pediatría. Nelson. 17.ª Edición. Saunders. Elsevier. España. Madrid 2004. Parte XXV. Cap. 550. Pág 1849.
3. Glaucoma. Shields. 2.ª Edición. Ed. Panamericana. 1987. Cap 11 y 12. Pág. 207-213, 233.
4. Pediatric ophthalmology. Harley. Ed. Saunders. 2.ª Edición. 1983. Pág. 592.
5. The eye in infancy. Sherwing. Isenberg. Year book Medical Publishess. USA 1989. Pág. 305.
6. FOXC1 is required for cell viability and resistance to oxidative stress in the eye through the transcriptional regulation of FOXO1A. Berry FB, Skarie JM, Mirzayans F, Fortin Y, Hudson TJ, Raymond V, Link BA, Walter MA. Hum Mol Genet. 2007 Nov 9.
7. Structural assessment of PITX2, FOXC1, CYP1B1, and GJA1 genes in patients with Axenfeld-Rieger syndrome with developmental glaucoma. Cella W, de Vasconcellos JP, de Melo MB, Kneipp B, Costa FF, Longui CA, Costa VP. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006 May; 47(5): 1803-9.
8. Functional interactions between FOXC1 and PITX2 underlie the sensitivity to FOXC1 gene dose in Axenfeld-Rieger syndrome and anterior segment dysgenesis. Berry FB, Lines MA, Oas JM, Footz T, Underhill DA, Gage PJ, Walter MA. Hum Mol Genet. 2006 Mar 15; 15(6): 905-19.
9. Rieger's syndrome. Deng J, Wang N. Yan Ke Xue Bao. 1998 Mar; 14(1): 52-6.
10. Threading analysis of the Pitx2 homeodomain: predicted structural effects of mutations causing Rieger syndrome and iridogoniodysgenesis. Banerjee-Basu S, Baxevanis AD. Hum Mutat. 1999; 14(4): 312-9.
11. Rieger's eye anomaly and persistent hyperplastic primary vitreous. Storimans CW, Van Schooneveld MJ. Ophthalmic Paediatr Genet. 1989 Dec; 10(4): 257-62.
12. Bilateral prominent schwalbe ring in the anterior chamber in a patient with axenfeld-rieger syndrome and megalocornea. Espana EM, Mora R, Liebmann J, Ritch R. Cornea. 2007 Apr; 26(3): 379-81.
13. Posterior embryotoxon may not be a forme fruste of Axenfeld-Rieger's Syndrome. Sim KT, Karri B, Kaye SB. J AAPOS. 2004 Oct; 8(5): 504-6.
14. Anomalies associated with Axenfeld-Rieger syndrome. Ozeki H, Shirai S, Ikeda K, Ogura Y. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1999 Sep; 237(9): 730-4.
15. Histopathology and molecular basis of iridogoniodysgenesis syndrome. Pearce WG, Mielke BC, Kulak SC, Walter MA. Ophthalmic Genet. 1999 Jun; 20(2): 83-8.
16. Autosomal-dominant iridogoniodysgenesis and Axenfeld-Rieger syndrome are genetically distinct. Walter MA, Mirzayans F, Mears AJ, Hickey K, Pearce WG. Ophthalmology. 1996 Nov; 103(11): 1907-15.
17. Spherophakia, nanophthalmia, hypoplastic ciliary body and glaucoma in brachydactyly-associated syndromes. Dietlein TS, Mietz H, Jacobi PC, Krieglstein GK. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1996 Aug; 234 Suppl 1: S187-92.
18. Glaucoma with Axenfeld-Rieger syndrome in three generations. [Aqueous humor dynamics] Hayashi M, Inoda S. Nippon Ganka Gakkai Zasshi. 1994 Jun; 98(6): 584-9.
19. Reduced human and murine corneal thickness in an Axenfeld-Rieger syndrome subtype. Asai-Coakwell M, Backhouse C, Casey RJ, Gage PJ, Lehmann OJ. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006 Nov; 47(11): 4905-9.
20. Long-term results of surgery in childhood glaucoma. Alsheikheh A, Klink J, Klink T, Steffen H, Grehn F. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2007 Feb; 245(2): 195-203.
21. [Morphology, family history, and age at diagnosis of 26 patients with Axenfeld-Rieger syndrome and glaucoma or ocular hypertension] Dressler P, Gramer E. Ophthalmologie. 2006 May; 103(5): 393-400.