

LES MANIFESTATIONS OPHTALMOLOGIQUES DANS LES NEPHROPATHIES HEREDITAIRES

OPHTHALMOLOGIC MANIFESTATIONS IN HEREDITARY NEPHROPATHY

D. SELLAMI^{1,2}, S. BEN AMOR^{1,2}, J. FEKI^{1,2}

1- Service d'Ophthalmologie. Hôpital Habib Bourguiba. SFAX.

2- Faculté de médecine, Université de Sfax -Tunisie

Résumé

Les néphropathies héréditaires regroupent un grand nombre d'affections. Les manifestations ophtalmologiques au cours de ces affections sont variées et toutes les structures oculaires peuvent y être impliquées. L'examen ophtalmologique a un intérêt diagnostique, pronostique et dans le dépistage des femmes conductrices dans les maladies à hérédité liée à l'X.

Dans ce travail, nous avons abordé les particularités des manifestations ophtalmologiques au cours du syndrome d'Alport, la néphronophtise, le syndrome de Lowe, le syndrome de Bardet Biedl, la maladie de Fabry, le déficit en lécithine cholestérol aminotransférase, la cystinose, l'hyperoxalurie primitive type I et la néphrosialidose.

Mots clés : œil, néphropathies héréditaires, cornée, cristallin, rétine.

Abstract

Hereditary nephropathies include a large number of conditions. Ophthalmologic manifestations during these conditions are varied and all ocular structures may be involved. Ocular examination has an interest in diagnosis, prognosis and screening for female carriers in X-linked diseases.

In this work, we discussed the particularities of ophthalmologic manifestations in Alport syndrome, nephronophthisis, Lowe syndrome, Bardet Biedl syndrome, Fabry disease, lecithin cholesterol acyltransferase deficiency, nephropathic cystinosis, Primary Hyperoxaluria and nephrosialidosis.

Key words : eye, hereditary nephropathy, cornea, lens, retina.

ملخص

إن الإعتلالات الكلوية الوراثية تشمل عددا كبيرا من الأمراض. من بين مظاهرها التجلّيات العينية التي تعتبر متنوعة إذ أن جميع مكونات العين يمكن أن تمس. يعتبر فحص العيون ذو أهمية من حيث التشخيص و الإنذار والتقصي خاصة لدى الإناث الحاملات للمورثة المسؤولة عن الأمراض الوراثية المرتبطة بالصبغي "إكس".
في هذا العمل نتناول بالدرس خصوصيات التجلّيات العينية في متلازمة ألپورت، سل الكلوة، متلازمة لو، متلازمة باردت بيدل، مرض فابري

الكلمات المفاتيح : العين، الإعتلالات الكلوية الوراثية، القرنية، العدسة، الشبكية

INTRODUCTION

L'atteinte oculaire est très fréquente dans de nombreuses néphropathies héréditaires. Toutes les structures oculaires peuvent être impliquées. L'examen ophtalmologique au cours de ces affections présente un triple intérêt :

- Intérêt diagnostique prouvé dans les pathologies suivantes : Syndrome d'Alport, la maladie de Fabry, déficit en lécithine cholestérol aminotransférase (LCAT), la néphrosialidose.
- intérêt pour le : des femmes conductrices dans les maladies liées au chromosome X tels que le syndrome de Lowe et la maladie de Fabry.
- intérêt : la sévérité de l'atteinte oculaire participe au pronostic global de l'affection comme dans la cystinose, la néphronoptise et le syndrome de Lowe.

Nous allons étudier les particularités des manifestations ophtalmologiques dans les pathologies suivantes : Le syndrome d'Alport, la néphronoptise, le syndrome de Lowe, le syndrome de Bardet Biedl, la maladie de Fabry, le déficit en lécithine cholestérol aminotransférase (LCAT), la cystinose, l'hyperoxalurie primitive type I et la néphrosialidose.

LE SYNDROME D'ALPORT

C'est une néphropathie héréditaire, hématurique et non immunitaire dont l'origine est une anomalie du collagène de type IV, composant majeur et spécifique des membranes basales de l'ensemble de l'organisme [1]. Ce syndrome peut s'associer à des atteintes extra rénales dont les plus fréquentes sont les atteintes oculaires et auditives (surdité de perception dans 85% des cas). Ces atteintes seraient plus fréquentes et plus sévères chez les hommes que chez les femmes [2]. De point de vue physiopathologique, le syndrome d'Alport est caractérisé par une atteinte de la membrane basale glomérulaire, de la membrane de Descemet, de la cristalloïde antérieure et postérieure et de la stria vascularis de la cochlée. Toutes ces membranes présentent le même aspect : un épaississement irrégulier de la membrane avec lamination en plusieurs feuillets [1]. La transmission génétique est variable. Elle est liée au chromosome X dans 85% des cas, autosomique récessive dans 10 % des cas et autosomique dominante dans 5% des cas. Les atteintes ophtalmologiques sont retrouvées chez 11 à 43% des patients porteurs du syndrome d'Alport [3]. Elles ne sont observées que dans les formes juvéniles avec surdité (formes où

l'insuffisance rénale survient avant l'âge de 31 ans). Elles peuvent toucher la cornée, le cristallin ou la rétine.

Lésions au niveau de la cornée: Les atteintes cornéennes retrouvées dans cette maladie sont [1]:

L'érosion cornéenne récidivante :

Touche 15 à 21% des patients au stade d'insuffisance rénale. Elle se manifeste par des crises spontanées associant une douleur, une photophobie et un larmoiement. Elle est favorisée par les longues périodes de concentration oculaire, les activités extérieures dans les conditions venteuses et le port de lentilles de contact. En dehors des crises, on ne retrouve que quelques microkystes témoins d'antécédents d'érosion.

La dystrophie cornéenne postérieure polymorphe :

Due à des anomalies de la membrane de Descemet, avec métaplasie progressive des cellules endothéliales en cellules épithéliales. Elle présente un risque de décompensation endothéliale et d'hypertonie oculaire par adhérences iridocornéennes. Le diagnostic repose sur la microscopie spéculaire et la gonioscopie.

Autres : Arc cornéen juvénile, dispersion pigmentaire endothéliale, kératocône.

Lésions au niveau du cristallin:

Le lenticône antérieur [4] :

Présent dans 25% des cas et présente l'anomalie la plus évocatrice. C'est une déformation conique du

pôle antérieur du cristallin, à la hauteur de l'aire pupillaire (figure 1). Il est souvent bilatéral (85% des cas). Il entraîne une baisse importante de l'acuité visuelle et constitue ainsi le marqueur de gravité du syndrome d'Alport [5].

Son diagnostic est aisé : aspect de goutte d'huile en rétro illumination. Chez le jeune, la courbure peut paraître normale, la dilatation pupillaire permet de l'identifier. Des complications peuvent marquer son évolution comme l'opacification, le détachement du lenticône dans la chambre antérieure et l'effraction axiale de la capsule antérieure pouvant provoquer une cataracte totale. Le traitement repose sur la correction par des lunettes ou des lentilles de contact au début, puis l'extraction du cristallin dans les stades avancés.

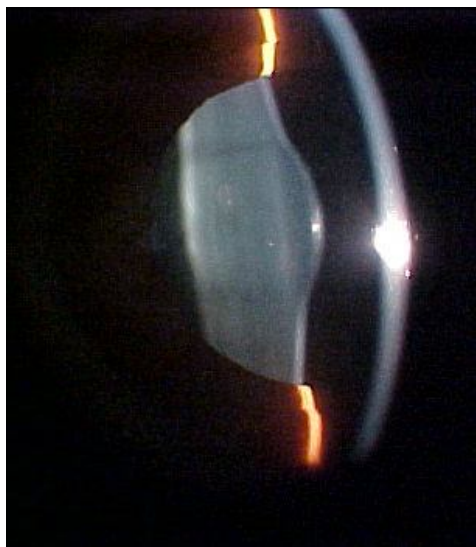


Figure 1 : lenticône antérieur

Autres atteintes [6]: Le lenticône postérieur, fragilité anormale de la capsule du cristallin, ruptures spontanées de capsule, cataracte, microsphérophakie.

Lésions au niveau de la rétine : C'est la plus fréquente des manifestations oculaires (jusqu'à 85%) [7]. Elle est bilatérale et symétrique.

La maculopathie d'Alport : atteinte présente comme des ponctuations blanc-jaunâtres à argentées, arrondies ou ovales dont le diamètre ne dépasse pas les 50 μm [8]. Leur localisation est maculaire sans jamais atteindre la région fovéolaire [6] (sans retentissement sur la vision). Ces lésions sont généralement disséminées, mais peuvent être confluentes. Elles sont superficielles au dépend de la couche des fibres nerveuses. Une telle maculopathie témoigne d'une évolution précoce de la maladie vers l'insuffisance rénale. L'angiographie, la campimétrie, l'EOG sont habituellement normaux. Mais l'ERG peut être atteint en cas d'insuffisance rénale (IR) (diminution onde b) [9]. Elle pose un diagnostic différentiel avec les autres rétinopathies mouchetées héréditaires.

Autres atteintes : Atrophie de l'épithélium pigmentaire (EP), absence de reflet maculaire, trou maculaire, hyperpigmentation de la macula, multiples lésions jaunâtres confluentes groupées situées profondément en moyenne périphérie, drusen de la papille, DSR au stade terminal d'insuffisance rénale.

La néphronophthise :

La néphronophthise familiale est la néphropathie héréditaire la plus fréquente [10] chez l'enfant et représente 10 à 15 % des cas de dialyse des patients de moins de 16 ans. La transmission est autosomique récessive. Cinq gènes ont été identifiés : NPHP de 1 à 5 [11]. Ils codent pour des protéines appelées néphrocystine et inversine qui sont retrouvées dans les cils connecteurs rétinien et les cils des cellules tubulaires rénales. Un certain nombre d'affections ont été décrites associées à la néphronophthise. La lésion la plus fréquemment associée étant la dégénérescence tapéto-rétinienne réalisant le syndrome de Senior-Loken [12]. Il s'agit de l'association d'une dystrophie rétinienne et d'une néphronophthise familiale juvénile.

Cette association varie selon les auteurs de 10 à 45%. Elle peut précéder l'atteinte rénale.

On en distingue deux types : une forme juvénile sévère sur les plans ophtalmologique et rénal ; et une forme adulte d'évolution plus lente (rétinopathie pigmentaire et rétinopathie ponctuée albescente).

Dans la forme infantile : avant l'âge de un an, il s'agit d'une amaurose congénitale de Leber. L'acuité visuelle est sévèrement perturbée (amblyopie profonde voire cécité dès la naissance) avec atteinte rétinienne au niveau du FO minime, se limitant à quelques remaniements pigmentaires. Plus tard, les altérations pigmentaires de la rétine augmentent allant de l'aspect « poivre et sel » aux accumulations pigmentées plus étendues, jusqu'à la constitution d'images en ostéoblastes. Un rétrécissement des vaisseaux rétinien et une pâleur papillaire complètent le tableau clinique. L'extinction de l'ERG est présente avant l'apparition des signes au FO.

Dans la forme de l'adulte : la rétinopathie pigmentaire (RP) débute dans la 2ème décennie. Une héméralopie habituelle est souvent inaugurale et longtemps isolée. Un scotome annulaire en moyenne périphérie peut être le seul symptôme pendant plusieurs années. Au fur et à mesure de la progression de la maladie, la vision devient tubulaire. La rétinopathie ponctuée albescente, de mêmes signes cliniques et ERG qu'une RP classique, se présente avec de nombreuses taches blanches au niveau de l'EP, parsemées dans tout le champ rétinien avec prédilection de l'équateur et épargne maculaire.

La néphronoptise peut s'associer à un Syndrome de Joubert [13] qui associe des anomalies cérébrales, des troubles respiratoires et une débilité mentale. Des mouvements oculaires anormaux à type d'apraxie oculomotrice sont également fréquents. Parfois, s'associent une dystrophie rétinienne et un colobome oculaire.

La néphronoptise peut s'associer également à l'apraxie oculomotrice congénitale de type Cogan caractérisée par un trouble des mouvements volontaires horizontaux du globe avec nystagmus optokinétique.

Syndrome oculo-cérébro-rénal de Lowe :

Il s'agit d'une affection rare héréditaire récessive liée au chromosome X. Chez les nourrissons de sexe masculin, elle se manifeste par une dysmorphie cranio-faciale coexistant avec une cataracte et ou un glaucome [14]. Plus tard, dans l'enfance elle se manifeste par un retard staturo-pondéral et psychomoteur, un rachitisme vitamino-résistant,

une néphropathie tubulaire avec hyperaminoacidurie, une protéinurie, un déséquilibre phosphocalcique et une IR.

Les manifestations oculaires sont constantes et représentées par :

La cataracte congénitale (90% des cas) :

En règle bilatérale et totale souvent dès la naissance ou reconnue très tôt par un comportement d'aveugle. Les formes partielles ainsi qu'un certain degré de microphakie sont possibles.

Le glaucome dysgénésique bilatéral (40-50%) :

Souvent en association avec la cataracte. Son type est fonction de sa précocité (soit congénital avec buphtalmie ou glaucome infantile au delà de l'âge de 3 ans).

Un myosis : résistant aux mydriatiques (hypoplasie du dilatateur).

Des chéloïdes cornéennes : sont la principale cause de baisse de la vision après l'âge de 6 à 7 ans.

Autres : nystagmus, dystrophie cornéenne, microphthalmie.

Le conseil génétique est possible grâce à l'examen ophtalmologique des femmes conductrices à la recherche d'un marqueur clinique génétique comme une opacité cristallinienne corticale post congénitale n'entraînant aucun trouble visuel.

Syndrome de Bardet-Biedl :

C'est une affection autosomale récessive [15], caractérisée par une rétinite pigmentaire (95%), une obésité (95%), un hypogonadisme (50%), une polydactylie (80%), un retard mental (70%) et un déficit de la fonction rénale (40-90%) représenté par la polyurie, la polydipsie et l'aminoacidurie.

La dégénérescence rétinienne est atypique, avec moins de pigmentation que la RP classique, mais plus sévère.

On peut trouver une atrophie optique et un rétrécissement des vaisseaux. L'ERG montre un très bas voltage et peut être même éteint. L'évolution est rapide vers la cécité.

Maladie de Fabry : [16, 17]

C'est une maladie lysosomiale liée au chromosome X due à un déficit enzymatique en alpha galactosidase (accumulation de céramides di et tri hexosides dans le rein, la peau, les vaisseaux et l'épithélium cornéen).

Divers structures oculaires peuvent être touchées :

La cornée : La cornée verticillée : elle est constante et très évocatrice. C'est une atteinte bilatérale, plus ou moins symétrique. Se présente comme une opacité tourbillonnante, de couleur variable du blanc au brun doré. Elle siège exclusivement dans l'épithélium cornéen sans altérer la vision. Elle peut être retrouvée dès l'âge de 6 mois et même chez les femmes conductrices.

La conjonctive : dilatations veineuses ampullaires et microanévrismes au niveau de la conjonctive bulbaire inférieure.

Le cristallin : rarement on peut rencontrer une cataracte granuleuse capsulaire et sous capsulaire.

La rétine : tortuosité exagérée des vaisseaux rétinien.

La myopie : présente dans 48% des cas environ.

Deux examens de laboratoire peuvent être utile dans cette maladie :

L'analyse enzymatique dans les larmes : montre une activité alpha galactosidasique réduite de 90%

chez l'hémizygotte malade et de 50% chez l'hétérozygote conductrice.

Biopsie conjonctivale : montre une accumulation de dépôts lipidiques au niveau de l'épithélium et les vaisseaux conjonctivaux.

Lécithinose familiale (déficit en lécithine cholestérol acyltransférase) : [2]

C'est une affection rare du métabolisme lipidique qui apparaît chez l'adulte jeune. La transmission est autosomale récessive. L'anomalie génétique a été localisée sur le chromosome 16. Ce syndrome associe une protéinurie, une hyperlipidémie, une anémie normocytaire et des opacités cornéennes.

L'atteinte cornéenne : constitue le premier signe de la maladie. Se manifeste par un gérontoxon ou des opacités stromales grisâtres. L'atteinte est bilatérale et n'entraîne pas de signes fonctionnels. La présence d'une simple cornée nuageuse doit alerter l'ophtalmologiste, faire envisager le diagnostic et demander un bilan général comprenant un dosage du cholestérol.

Autres : une coloration bleutée de la sclère, une mégalocornée, une aniridie.

La cystinose : [18]

C'est une affection métabolique héréditaire autosomique récessive (AR) en rapport avec un trouble du métabolisme de la cystine. Le gène responsable se trouve sur le chromosome 17. Il existe trois formes selon l'âge d'apparition dont la plus grave est la forme infantile.

L'atteinte oculaire au cours de la forme infantile apparaît dès la première année de vie et peut intéresser :

La cornée : Dépôts de cristaux en forme d'aiguilles brillantes très fines, de coloration jaunâtre ou polychromatique, disposées dans tous les sens. Ils sont pathognomoniques et présents dans 85% des cas. Ils apparaissent dans les premiers mois et évoluent vers la cécité vers 15 ans.

La rétine : alternance de zones de dépigmentation et d'hyperpigmentation. Intéressent surtout la périphérie temporale et parfois la macula. Elles sont bilatérales et symétriques, et sont constantes à l'âge de 5 ans.

Les autres structures oculaires peuvent être touchées par des dépôts de cystine sauf le cristallin et le vitré.

L'atteinte rétinienne est moins sévère dans la forme juvénile et absente dans la forme de l'adulte.

Hyperoxalurie primitive type I : [2]

Affection métabolique rare, héréditaire, transmise selon le mode AR. L'atteinte oculaire est présente dans 25% des cas :

- Dépôts de cristaux au niveau de la conjonctive, iris, angle iridocornéen et corps ciliaire (responsable d'un glaucome secondaire).

- Au niveau de la rétine: des taches cristallines blanc-jaunâtres « flecked retina » siégeant au pôle post préférentiellement le long des axes vasculaires. Ultérieurement, apparaissent des réactions de l'EP: plages noires plus ou moins larges qui vont s'étendre vers la périphérie et la macula.

- Autres : membrane épirétinienne fibreuse, occlusions vasculaires, néovaisseaux choroïdiens, atrophie optique.

Néphrosialidose: [19]

Maladie à transmission AR caractérisée par une surcharge mucopolysaccharidique et glycolipidique.

L'atteinte cornéenne se manifeste par une infiltration nuageuse finement granulaire intéressant l'épithélium et le stroma antérieur.

Au niveau de la rétine, on peut trouver un aspect brunâtre et épaissi de la macula avec des vaisseaux rétinien normaux.

Une atrophie optique bilatérale à bords nets peut être observée.

CONCLUSION

Les manifestations ophtalmologiques au cours des néphropathies héréditaires sont diverses, touchant essentiellement la cornée, le cristallin ou la rétine.

L'aspect caractéristique de certaines lésions oculaires confère à l'examen ophtalmologique une place importante dans l'établissement du diagnostic de la néphropathie.

REFERENCES :

1. Blaise P., Delanaye P., Martalo O., Pierard GE., Rorive G., Galand A. ; Anterior lenticonus: diagnostic aid in Alport syndrome; J. Fr. Ophtalmol. 2003 ; 26:1075-82.
2. Regenbogen L., Cocas G., Debbasch S.; Oeil et rein ; Encycl. Med. Chir. Ophtalmologie, 21-453-A-25, 1995, 9p.
3. Junk AK., Stefani FH., Ludwig K.; Bilateral anterior lenticonus: Scheimpflug imaging system documentation and ultrastructural confirmation of Alport syndrome in the lens capsule; Arch Ophthalmol. 2000 ; 118:895-7.

4. Colville DJ., Savige J.; Alport syndrome. A review of the ocular manifestations ; Review. *Ophth. Genet.* 1997 ;18:161-73.
5. Meyer L., Weber J C.; Rapport de la société Française d'ophtalmologie : œil et pathologie générale : Pathologie de l'appareil rénal et urogénital ; p 490-491.
6. McCarthy PA., Maino DM.; Alport syndrome: a review. *Clin. Eye Vis. Care.* 2000 ; 12:139-150.
7. Gubler MC., Antignac C., Knebelmann B.; Inherited glomerular disease; *Pediatric Nephrology* 3rd ed. 515-36.
8. Jacobs M., Jeffrey B., Kriss A., Taylor D., Sa G., Barratt TM.; Ophthalmologic assessment of young patients with Alport syndrome; *Ophthalmology.* 1992; 99:1039-44.
9. Jeffrey BG., Jacobs M., Sa G., Barratt TM., Taylor D., Kriss A.; An electrophysiological study on children and young adults with Alport's syndrome; *Br J Ophthalmol.* 1994 ; 78:44-8.
10. Marchal JL., Hehunstre JP., Deminiere C.; Nephronophtise: dégénérescence tapéto-rétinienne, encéphalopathie et agénésie vermiennne : une nouvelle association. *Ann Pediatr* 1989 ;32 :126-31.
11. Otto EA., Loeys B., Khanna H., Hellemans J., Sudbrak R., Fan S et al.; Nephrocystin-5, a ciliary IQ domain protein, is mutated in Senior-Loken syndrome and interacts with RPGR and calmodulin. *Nat Genet.* 2005 ;37:282-8.
12. Georges B., Cosyns JP., Dahan K., Snyers B., Carlier B., Loute G et al.; Late-onset renal failure in Senior-Loken syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2000 ; 36:1271-5.
13. Parisi MA., Bennett CL., Dobyns WB., Gleeson JC., Shaw DW., McDonald M.; The NPHP1 gene deletion associated with juvenile nephronophtisis is present in subset of individuals with Joubert syndrome; *Am. J. Hum. Genet.* 2004;75:82-91.
14. Stacey J., Edward W., Amy K.; Cataracts and glaucoma in patients with oculo-cerebro-renal Syndrome. *Arch Ophthalmol.* 2003; 121:1234-1237.
15. Dollfus H., Verloes A., Bonneau D., Cossée M., Perrin-Schmitt F., Brandt C.; Le point sur le syndrome de Bardet – Biedl. *J. Fr. Ophtalmol.* 2005 ; 28 :106 – 112.
16. Jourdel D et Coll.; Anomalies pigmentaires rétiniennees associées à une maladie de Fabry ; *J. Fr. Ophtalmol.*, 1998 ; 21 : 755-760.
17. Laurent M. et Coll.; Maladie de Fabry et hyperparathyroïdie. *Ann. Med. Interne.* 2002 ; 153 : 283-286.
18. Tsilou et al ; A multicentre randomised double masked clinical trial of a new formulation of topical cysteamine for the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis. *Br. J. Ophthalmol.* 2003; 87: 28-31.
19. Dufier J.L., Dhermy P., Limon S., Maroteaux P., Mande R., Polliot P.; Manifestations oculaires d'une forme particulière de mucopolysaccharidose : la néphrosialdose. *J. Fr. Ophtalmol.* 1980 ; 3 : 247-256.