

M. Castro-Gago, P. Meseguer Yebra,  
M<sup>a</sup>J. Fernández-Seara, A. Alvarez Moreno,  
M. Gil Calvo, A. Rodríguez-Nuñez,  
P. Pavón Belinchón

*An Esp Pediatr* 1996;45:90-92.

### Introducción

En el año 1951 Fanconi y cols, describieron una enfermedad renal crónica hereditaria que se manifestaba por poliuria, polidipsia, disminución de la capacidad de concentración renal, aumento de la urea sérica, anemia y retraso de crecimiento, que debutaba generalmente antes de los cuatro años de edad, y que presentaba un curso progresivo hacia la insuficiencia renal terminal (IRT) antes de los 10 años de edad. En los estadios terminales los rasgos patológicos consistían en riñones pequeños y contraídos, con pérdida en la diferenciación del parénquima renal, degeneración hialina del glomérulo y de la membrana basal tubular y fibrosis intersticial. Consideraron que este proceso era primariamente degenerativo, y lo denominaron nefronoptosis juvenil familiar (NJF)<sup>(1-3)</sup>.

En ocasiones se pueden asociar manifestaciones extrarrenales, del tipo de degeneración tapetoretiniana, alteraciones esqueléticas, hepáticas y cerebelosas<sup>(2-14)</sup>. Algunas de estas asociaciones constituyen verdaderas entidades sindrómicas<sup>(2-4,8,10-14)</sup>.

Consideramos de interés comunicar la observación de un niño de 15 meses de edad con nefronoptosis asociada a degeneración tapetoretiniana, alteraciones esqueléticas y rasgos fenotípicos especiales.

### Caso clínico

Se trata de un varón de 15 meses de edad, segundo hijo de un matrimonio joven y no consanguíneo, que ingresa por presentar un estado de mal convulsivo. Cinco días antes había sido diagnosticado de otitis, motivo por el que recibía cefaclor por vía oral. Sus antecedentes familiares carecen de interés, y su único hermano de 4 años de edad está asintomático. En sus antecedentes personales, el único dato relevante es que a partir de los 6 meses de edad presentaba polidipsia y poliuria, asociado en los últimos meses a anorexia, pérdida de peso y palidez.

Al ingreso presentaba afectación del estado general, con somnolencia y dificultad respiratoria en forma de taquipnea y tiraje. Tanto el peso como la longitud se encontraban por debajo de

## Nefronoptosis juvenil con degeneración tapetoretiniana, alteraciones esqueléticas y rasgos fenotípicos especiales



**Figura 1.** Aspecto fenotípico craneofacial del paciente.

2 DS para su edad. La tensión arterial registrada fue de 136/61 mm Hg. Se detectó una hepatomegalia de 2,5 cm por debajo de la arcada costal. Destacaba a su vez una marcada palidez cutáneo-mucosa, así como una serie de rasgos dismórficos consistentes en epicanto, hipertelorismo, raíz nasal ancha, paladar ojival, pelo ralo, manos toscas con dedos cortos y anchos, muslos y brazos cortos (Fig. 1).

De las exploraciones complementarias realizadas, destacamos los resultados de las siguientes: En el equilibrio ácido-base se observó una acidosis metabólica importante (pH 6,9, CO<sub>2</sub>H-2,4 mmol/L, EB -27 mmol/L) con anión gap aumentado (27 mEq/L). Urea sérica de 261 mg/dl, creatinina sérica de 5,4 mg/dl, calcemia de 6,7 mg/dl y fosforemia de 8,6 mg/dl. El análisis de orina mostró un pH de 5, una densidad de 1.015 y una osmolaridad urinaria de mOsm/L. Se constató anemia normocítica y normocrómica, siendo la Hb de 8,1 g/dl y el Hto de 23,7%. El aclaramiento renal de creatinina fue de 13 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. En la ecografía renal se visualizaron unos riñones de tamaño y morfología normal con aumento de su ecogenicidad. La urografía intravenosa y la cistografía miccional fueron normales. En la urografía isotópica con DTPA-Tc-99m no se observaron áreas captantes intrarrenales, y el scan con DMSA-Tc-99m fue compatible con insuficiencia renal. La serie esquelética mostró huesos largos cortos y toscos, osteomalacia, displasia ósea y epífisis de las falanges de ambas manos en forma de cono (Fig. 2). La exploración oftalmológica puso de manifiesto la presencia de una intensa mio-

Departamento de Pediatría, Servicios de Lactantes, UCI Pediátrica y Radiología Pediátrica, Hospital General de Galicia, Clínico-Universitario, Sergas, Santiago de Compostela.

Correspondencia: Dr. M. Castro-Gago. Departamento de Pediatría. Hospital General de Galicia. Galeras s/nº. 15705-Santiago de Compostela.

Recibido: Febrero 1995

Aceptado: Julio 1995



**Figura 2.** Se observa la presencia de osteopenia y falanges de ambas manos en forma de cono.

pía asociada a astigmatismo, y en el electroretinograma (ERG) se observó abolición de la respuesta en ambos ojos. El cariotipo con estudio de bandas fue normal (46XY). Se realizó biopsia hepática que fue normal. En la biopsia renal se observaron imágenes sugestivas de nefritis intersticial crónica, consistentes en infiltrado inflamatorio intersticial, fibrosis, esclerosis focal de túbulos y glomérulos, y engrosamiento de la cápsula de Bowman, siendo negativa la inmunofluorescencia.

En cuanto a su tratamiento y evolución, en el momento de su ingreso precisó diálisis peritoneal. La hipertensión arterial sostenida con repercusión cardíaca, fue controlada con labetalol y furosemida. Las alteraciones metabólicas y del equilibrio ácido-base se trataron con bicarbonato por vía oral, carbonato cálcico, calcitriol y polivitamínico. La dieta suministrada fue normocalórica e hipoproteica. A su vez con el fin de conseguir corregir la anemia que presentaba se administró eritropoyetina. Actualmente el paciente se encuentra en una situación estable, manteniendo una función renal entre 10 y 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, no precisando diálisis, y está pendiente de un posible trasplante renal.

## Discusión

La NJF constituye una causa sobradamente conocida de IRT en niños y adolescentes<sup>(2-8)</sup>. Suele ser responsable del 10 al 20% de los fracasos renales crónicos durante la infancia. Su comienzo, como ocurrió en nuestra observación, es característicamente insidioso<sup>(2-5)</sup>. La manifestación inicial y típica consiste en un síndrome de poliuria-polidipsia, que es consecuencia de una alteración precoz en la capacidad de concentración renal, y que está presente antes de que pueda detectarse el descenso en la función renal<sup>(2,4,5,9,10)</sup>. Posteriormente se añaden de forma progresiva los síntomas propios de la insuficiencia renal, que, en general, están presentes cuando se establece el diagnóstico, aunque la hipertensión sistémica sólo es evidente en los estadios terminales<sup>(2,3,5,8,11)</sup>. En general, los estudios de laboratorio suelen reflejar la gravedad del fracaso renal crónico, siendo discretas

las manifestaciones a nivel urinario, con ausencia de hematuria y leucocituria, y tan sólo la proteinuria puede estar presente en algunos casos; mientras que la hipostenuria o isostenuria constituye un hallazgo constante<sup>(5,7,8)</sup>. Hallazgos, estos últimos, que suelen representar, en general, un retrato clínico uniforme, del que nuestro paciente es un buen exponente.

Las exploraciones radiológicas, aunque útiles para descartar otras causas de IRT, suelen aportar poca información debido a la grave alteración que presentan en la función renal cuando se establece el diagnóstico<sup>(6,15)</sup>. La ecografía es considerada por algunos autores como la técnica más útil, aunque en ocasiones no muestra signos evidentes de quistes medulares y tan sólo revela un aumento en la ecogenicidad renal<sup>(2,4,6)</sup>, como ocurrió en nuestro caso. Se acepta que la tomografía axial computerizada (TAC) es más sensible que la ecografía para el diagnóstico, y se considera la prueba de elección para el despistaje de los pacientes con historia familiar sugestiva y/o con características clínicas evidentes de NJF<sup>(6)</sup>.

Su diagnóstico morfológico se basa, generalmente, en la presencia de una nefropatía túbulo-intersticial esclerosante difusa con quistes medulares<sup>(3,5)</sup>. Está discutido si la presencia de quistes en la unión corticomédular constituye un criterio esencial para esta finalidad, ya que no siempre están presentes, y se cree que su presencia no es necesaria para el inicio del proceso o para su progresión hasta el fracaso renal<sup>(2,5)</sup>. Lo que actualmente se acepta como característica fundamental son los cambios a nivel de la membrana basal tubular, presentes incluso en los estadios precoces del proceso<sup>(5,7)</sup>.

En general, su diagnóstico suele ser tardío, debido a su curso insidioso. Se debe establecer el diagnóstico diferencial con otros procesos que condicionen insuficiencia renal crónica, como la pielonefritis crónica y la glomerulonefritis crónica<sup>(2,3)</sup>.

Aunque existen casos esporádicos, está bien establecida su base genética, de tal modo que en la mayoría de los casos estudiados existen datos que apoyan la herencia autosómica recesiva, especialmente cuando se asocian manifestaciones extrarrenales, a su vez la consanguinidad documentada en algunas familias apoyan esta hipótesis<sup>(2,5,11)</sup>. En nuestra observación al no existir antecedentes familiares ni consanguinidad, cabe la posibilidad de que se trate de un caso esporádico, aunque su asociación a alteraciones extrarrenales hace pensar en una posible herencia autosómica recesiva. Al margen de las consideraciones genéticas, su patogenia es oscura, aunque los hallazgos morfológicos inducen a pensar que el defecto renal primario se localiza a nivel de los túbulos<sup>(2,5)</sup>.

El curso clínico de este proceso se caracteriza por un deterioro lento y progresivo de la función renal, que suele conducir a un desenlace fatal antes de la edad adulta, salvo que se instaure precozmente un tratamiento adecuado, que no es específico, tan sólo constituye un tratamiento de apoyo. Se acepta que el trasplante renal soluciona el problema, ya que hasta la fecha no hay evidencia de recurrencia de la enfermedad en el riñón trasplantado<sup>(2-5,15)</sup>. Al margen de lo anterior, es fundamental dar el oportuno consejo genético a la familia, así como el control periódico

co de los hermanos del caso índice, valorando al menos una vez al año la capacidad máxima de concentración urinaria<sup>(15)</sup>.

Como se comentó previamente, la NJF puede asociarse a anomalías extrarrenales. La asociación mejor conocida es el síndrome de Senior-Loken "nefropatía y degeneración tapetoretiniana"<sup>(2-4,8,10,11)</sup>. El mecanismo de la asociación óculo-renal todavía no está aclarado<sup>(4,8)</sup>. Se ha admitido que hasta un tercio de los pacientes con nefropatía pueden presentar afectación retiniana<sup>(4)</sup>. El ERG es fundamental para diagnosticar esta alteración ocular, ya que suele estar alterado aunque el fondo de ojo sea normal o tan sólo muestre cambios mínimos, como ocurría en nuestra observación. Esta prueba puede constituir un arma diagnóstica fundamental para clarificar el diagnóstico de algunos casos con insuficiencia renal de etiología desconocida o incierta<sup>(4,5,10,11)</sup>. Otras manifestaciones extrarrenales asociadas a la NJF son la fibrosis hepática aislada, la fibrosis hepática y degeneración tapetoretiniana (síndrome de Senior-Boichis)<sup>(4,12)</sup>, y las alteraciones esqueléticas con o sin manifestaciones cerebelosas (síndrome de Saldino-Mainzer)<sup>(4,13,14)</sup>. Nuestra observación representa una forma de asociación mixta a la NJF, ya que cursa con degeneración tapetoretiniana, alteraciones esqueléticas y un fenotipo especial, constituyendo una especie de combinación del síndrome de Senior-Loken con el de Saldino-Mainzer, como ocurría en la observación descrita por Ellis y cols<sup>(16)</sup>. De todos modos, se cree que estas asociaciones constituyen distintas expresiones clínicas de la denominada displasia renal-retiniana, y probablemente los estudios de genética molecular clarificarán en un futuro próximo todos estos aspectos nosológicos<sup>(4)</sup>.

## Bibliografía

- 1 Fanconi G, Hannart E, Von Albertini A, Ühlinger E, Dolivo G, Prader A. Die familiäre juvenile nephronophthie. *Helv Paediatr Acta*, 1951;**6**:1-49.
- 2 Gardner KD Jr, Bernstein S. Familial juvenile nephronophthie. Medullary cystic disease complex. En: Edelman ChM Jr (ed). *Pediatrics kidney disease*, 2nd. ed. Boston: Little Brown and Company, 1992; págs. 1171-1177.
- 3 Loken AC, Hanssen O, Halvorsen S, Sjøhler NJ. Hereditary renal dysplasia and blindness. *Acta Paediatr*, 1961;**50**:177-184.
- 4 Warady BA, Cibis G, Alon U, Blowey D, Hallerstein S. El síndrome de Senior-Loken revisado. *Pediatrics* (ed. esp), 1994;**38**:43-44.
- 5 Waldherr R, Lennert T, Weber H-P, Födisch HS, Schärer K. The nephronophthie complex: a clinicopathologic study in children. *Virch Arch*, 1982;**394**:235-254.
- 6 Elzouki A, Mirza K. Clinical Kiz. *Pediatr Nephrol*, 1994;**8**:525-526.
- 7 Bodaghi E, Honarmand MT, Ammadi M. Infantile nephronophthie. *Int J Pediatr Nephrol*, 1987;**8**:207-210.
- 8 Senior B, Friedman AI, Brando SL. Juvenile familial nephropathy with tapeto-retinal degeneration. *Am J Ophthalmol*, 1961;**53**:625-633.
- 9 Gibson AAM, Arneil GC. Nephronophthie: report of 8 cases from Britain. *Arch Dis Child*, 1972;**47**:84-89.
- 10 Fillastre SP, Gunel S, Riberi P, Marx P, Withworth SA, Kunh JM. Senior-Loken syndrome (nephronophthie and tapeto-retinal degeneration). *Clin Nephrol*, 1976;**5**:14-19.
- 11 Senior B. Familial renal-retinal dystrophy. *Am J Dis Child*, 1973;**125**:442-447.
- 12 Boichis H, Passwell J, David R, Miller H. Congenital hepatic fibrosis and nephronophthie. *Q J Med*, 1973;**42**:165-221.
- 13 Sánchez Crespo M, Egido J, Alvarez V, Barat A, Hernando L. Epíffisis cónicas múltiples asociadas con nefropatía. *Nefrología*, 1981;**1**:67-69.
- 14 Vila A, Callís LM, Arenas J, Lara E. Nefropatía tubulointerstitial, disostosis periférica e hipertensión arterial severa. Estudio de dos casos. *Nefrología*, 1991;**11**:274-278.
- 15 Resnick S, Vernier RL. Renal cystic diseases and renal dysplasias. En: Holliday MA, Barrat TM, Vernier RL, (eds). *Pediatrics nephrology*, 2nd. ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1987; págs. 379-383.
- 16 Ellis DS, Heckenlively JR, Martin CL, Lachman RS, Sakati NA, Rimoin DL. Leber's congenital amaurosis associated with familial juvenile nephronophthie and cone-shaped epiphyses of the hands (the Saldino-Mainzer syndrome). *Am J Ophthalmol*, 1984;**97**:233-239.