Nefrología al día

Sociedad Española de Nefrología

CASOS CLÍNICOS ID CA-037

Miopia Magna y Enfermedad Renal Terminal Poliúrica

Ana Cristina Aguilar Rodríguez[1], **Yolanda Calzada Baños**[2], **Pedro Arango Sancho**[1]

[1] Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

[2] Servicio Nefrología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Actualizado el **5 de octubre de 2023**

Palabras clave: Nefronoptisis

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Ana Cristina Aguilar Rodríguez, Yolanda Calzada Baños, Pedro Arango Sancho. Miopia Magna y Enfermedad Renal Terminal Poliúrica. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). Nefrología al día [Internet]. ISSN: 2659-2606. 2023 Disponible en: https://nefrologiaaldia.org/articulo/miopia-magna-y-enfermedad-renal-terminal-poliurica/

CONTENIDO

Introducción 1
Caso clínico 1
Comentarios 4
Bibliografía 5

Introducción

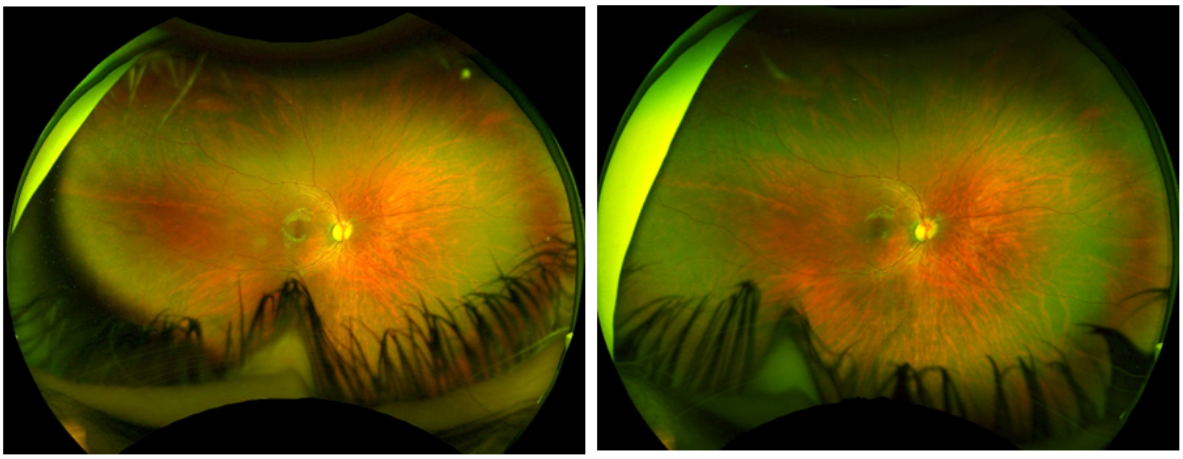
La nefronoptisis (NPHP) es una nefropatía tubulointersticial genéticamente variable con más de 20 genes identificados hasta la fecha, presentándose como una enfermedad renal aislada o como parte de trastornos multiorgánicos (15-20%) que pueden afectar ojos, hígado, hueso y sistema nervioso central, clasificados actualmente como ciliopatías relacionadas con NPHP (NPHP-RC) [1][2]. Esta heterogeneidad genética también incluye una enorme variabilidad fenotípica, lo que implica un desafío importante en el momento de realizar un diagnóstico preciso. Es por ello que se presenta a continuación el caso de una paciente con amplio diagnóstico diferencial que permitirá repasar la sintomatología y presentación clínica de algunos síndromes asociados al complejo nefronoptisis.

Caso clínico

Niña de 3 años derivada a centro de tercer nivel por el hallazgo incidental de elevación de creatinina detectada como parte de estudio realizado en el contexto de posible un déficit nutricional sin ninguna otra sintomatología asociada aparente. A su llegada a urgencias, la paciente presenta adecuado estado general salvo leve palidez cutánea. Dentro de la exploración física, se evidencian cifras de tensión arterial (TA) >p99 para talla, edad y sexo (151/91 mmHg) sin fo-

calidad neurológica, aunque con lenguaje no del todo articulado y de difícil comprensión. Los padres refieren que en los 2 años previos ya se habían detectado cifras de uremia elevadas (no aportan informes) sin seguimiento posterior, así como cuadros de poliuria y polidipsia (aproximadamente 2 litros/día) desde hace un año a la que no se había dado importancia en anteriores visitas de salud. Como antecedentes relevantes presentó hipoacusia transitoria secundaria a otitis medias a repetición y actualmente presenta retraso aislado en el área de lenguaje y seguimiento por oftalmología debido al diagnóstico de miopía magna (Figura 1), con uso de gafas desde el año de vida. Tiene un hermano menor de 3 meses con hipoacusia neurosensorial de reciente diagnóstico.

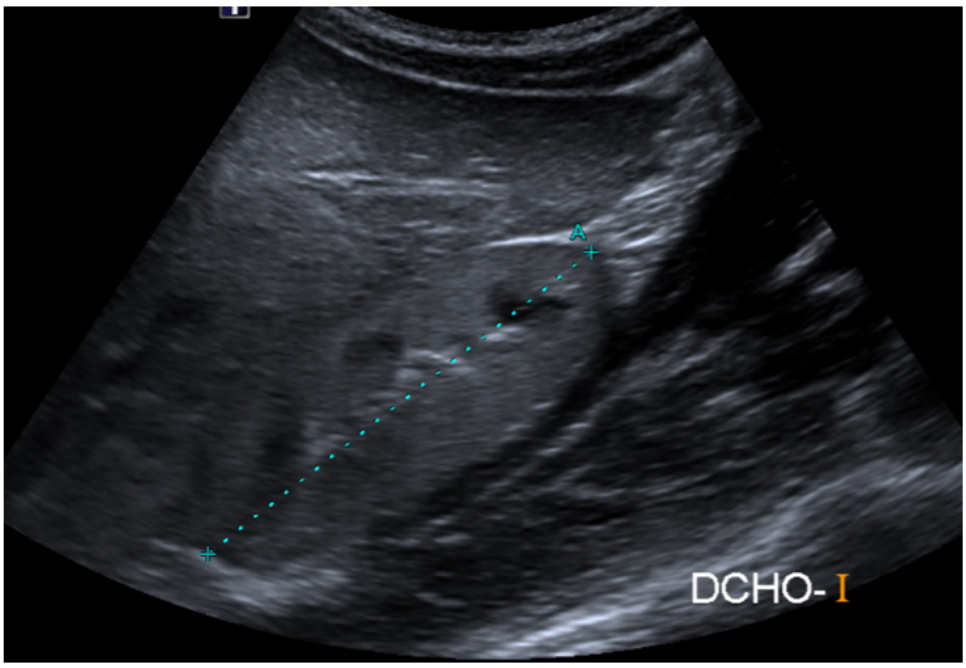
Figura 1. Retinografía de campo amplio de la paciente: degeneración retiniana y miopía magna con papila discretamente pálida, esclerosis vascular e hiperautofluorescencia central marcada



A nivel de los resultados analíticos destaca anemia normocítica-normocrómica (hemoglobina 9.9 g/L, VCM 79 fl, HCM 28.3 pg), acidosis metabólica (gasometría venosa: pH 7.26, HCO3- 13.6 mmol/L) y parámetros de contracción volumétrica con función renal claramente alterada (creatinina (Cr) 2.01 mg/dL -FG estimado por fórmula de Schwartz 2009 -K=0.413- IDMS 21 ml/min/1.73m2-, por cistatina C 26 ml/min/1.73m2, urea 148 mg/dL) e hiperparatiroidismo secundario (PTH 748 pg/mL), junto a orina hipostenúrica (osmolalidad 208 mOsm/Kg), destacando proteinuria en rango nefrótico (Proteína/Creatinina (Pr/Cr) 2.72 mg/mg) de componente mixto (Albúmina/Creatinina (Alb/Cr) 184 mg/mmol y β2-microglobulina 15.2 ug/ml) y estudio tubular con volumen% elevado (12.3%), así como excreciones fraccionales de sodio, potasio y cloro elevadas (3.8%, 40.9% y 4.2% respectivamente). El estudio adicional de complemento (C3 nefrítico y C4) y autoanticuerpos (ANA y ANCA) fue normal. Se decidió ingreso hospitala-

rio para hiperhidratación (150% de sus necesidades basales) consiguiendo inicialmente mejoría de la función renal y cifras de uremia, completando posteriormente el estudio etiológico de insuficiencia renal. Se realizó la ecografía doppler renal, detectándose aumento de la ecogenicidad del parénquima de ambos riñones y ligera dilatación pielocalicial izquierda con índice de resistencia de arterias intrarrenales en el límite alto (Figura 2).

Figura 2. Ecografía renal al ingreso: hiperecogenicidad del parenquima renal bilateral sin hallazgo imágenes quísticas



Durante los controles analíticos posteriores se evidenció un patrón fluctuante de alanino-aminotransferasa (ALT) de 894 UI/L, asociado a colestasis anictérica con gamma-glutamil transferasa (GGT) alta de 341 UI/L que llegan a normalizar en algunos controles analíticos. Sin embargo, los estudios de imagen (ecografía doppler abdominal y fibroscan hepático) no mostraron hepato-esplenomegalia ni anormalidades en las velocidades ni en el flujo hepático, ni presencia de fibrosis a nivel hepático.

Debido a los hallazgos clínicos y analíticos, se solicita estudio genético con la sospecha inicial de nefronoptisis con fenotipo ocular, neurológico leve y dudosa afectación hepática. Evolutivamente, la paciente mantuvo una hipertensión arterial (HTA) refractaria que precisó 5 fármacos para su control parcial, con amplias necesidades de aporte hídrico y un deterioro progresivo de la función renal con Cr de hasta 6.42 mg/dl (enfermedad renal crónica (ERC) estadio 5A3), llevándola en 3 meses a trasplante renal de donante cadavérico con pérdida del injerto renal en las primeras 48 horas del trasplante por trombosis venosa e hipersensibilización posterior con PRA del 95% requiriendo inmunomodulación y pauta de desensibilización posterior, lo-

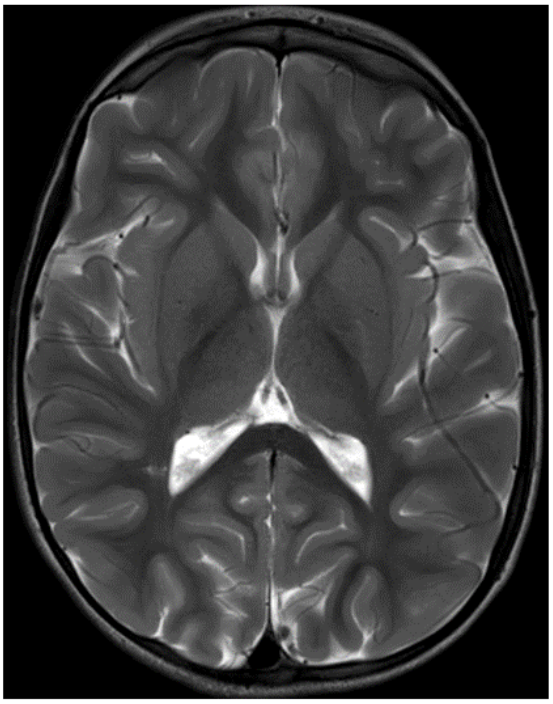
grando realizar un segundo trasplante de donante vivo (madre) a los 6 meses del inicio del cuadro manteniéndose sin complicaciones relevantes y con FGe estimado (Schwartz 2009 -K=0.413- IDMS) de 50 ml/min/1.73m2 tras 4 años.

Comentarios

Ante un fallo renal poliúrico, el diagnóstico diferencial en este caso pediátrico debe basarse principalmente en las nefropatías tubulointersticiales agudas/crónicas, tubulopatías pierde-sal/poliúricas y NPHP-RC. Debido al predominio de los signos óculo-renales en esta paciente, se orientó inicialmente a los síndromes de Cogan o Senior-Løken (NPHP-RC). Sin embargo, el resto de las manifestaciones extrarrenales (transaminitis y retraso en el lenguaje, aunque en ausencia de síntomas cerebelosos), no nos permitían descartar NPHP-RC con afectación central como el Síndrome de Joubert o de Mainzer-Saldino u otros síndromes que incluyesen afectación hepática como los síndromes de Jeune, Sensebrenner o RHYNS (Figura 5 del Capítulo Nefronoptisis. Nefrología al Día), realizándose el mismo modo despistaje de alteraciones óseas y cardiacas con la realización de radiografías de cuerpo completo y ecocardiografía.

Finalmente, se recibió estudio genético que confirmó la sospecha inicial de nefronoptisis (2 mutaciones en heterocigosis en el gen TTC21B -OMIM*612014- también llamado NPHP12, JBS11, SRTD4 o ATD4). Se han documentado variantes en este gen en pacientes con NPHP aislada, asociado a fibrosis hepática junto a anomalías óseas y en pacientes con distrofia torácica asfixiante (síndrome de Jeune) o como en este caso, en contexto de síndrome de Joubert [3]. Tras ello, se decide realización de resonancia magnética cerebral (Figura 3) sin objetivarse el típico “signo del diente molar” causado por la hipoplasia del vermis cerebeloso (Figura 7 del Capítulo Nefronoptisis. Nefrología al Día), hecho que podría ser congruente con la ausencia de la clínica atáxica típica en la paciente. Nuestra paciente presentaba por ello una variante clínica sin afectación del sistema nervioso central. Se realizó posteriormente la segregación familiar en donde ambos padres resultaron portadores en heterocigosis de cada uno de los cambios vistos en la paciente y sin detectarse alteraciones en su hermano.

Figura 3. Resonancia magnética cerebral de la paciente sin hipoplasia del vermis cerebeloso



El fenotipo extrarrenal de la enfermedad relacionada con TTC21B es amplio y más comúnmente incluye hipertensión y miopía. Sin embargo, también se ha informado retraso en el desarrollo, aneurisma cerebral, defecto del tubo neural, pérdida de audición, situs inversus, enfermedad pulmonar restrictiva e infecciosa recurrente, fibrosis hepática, transaminitis, distrofia torácica, braquidactilia y neutropenia. Por ello podemos concluir que, no solo el inicio insidioso de la enfermedad, sino la variabilidad genotipo-fenotipo en este complejo de enfermedades dificulta en muchos casos su diagnóstico de certeza inicial. De ahí la importancia capital de la genética en esta patología y los nuevos estudios realizados en modelos animales en donde es posible replicar las mutaciones de los diferentes genes, pudiendo obtener mayor información sobre la patogénesis y las correlaciones clínicas de las NPHP-RC [3].

Bibliografía

1. Wolf MT. Nephronophthisis and related syndromes. Curr Opin Pediatr. 2015 Apr;27(2):201-11. doi: 10.1097/MOP.0000000000000194. PMID: 25635582; PMCID: PMC4422489

2. König J, Kranz B, König S, Schlingmann KP, Titieni A, Tönshoff B, Habbig S, Pape L, Häffner K, Hansen M, Büscher A, Bald M, Billing H, Schild R, Walden U, Hampel T, Staude H, Riedl M, Gretz N, Lablans M, Bergmann C, Hildebrandt F, Omran H, Konrad M; Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN). Phenotypic Spectrum of Children with Nephronophthisis and Related Ciliopathies. Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Dec 7;12(12):1974-1983. doi: 10.2215/CJN.01280217. Epub 2017 Nov 16. PMID: 29146700; PMCID: PMC5718263

3. Strong A, Li D, Mentch F, Hakonarson H. A novel heterotaxy gene: Expansion of the phenotype of TTC21B-spectrum disease. Am J Med Genet A. 2021 Apr;185(4):1266-1269. doi: 10.1002/ajmg.a.62093. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33547761; PMCID: PMC9290470

Nefrología al día · Sociedad Española de Nefrología · ISSN 2659-2606
https://nefrologiaaldia.org/articulo/miopia-magna-y-enfermedad-renal-terminal-poliurica/