

Mutación infrecuente en el síndrome renal-coloboma: a propósito de un caso y revisión

Infrequent mutation in renal-coloboma syndrome: case report and review

Dr. Ignacio Ruiz del Olmo Izuzquiza^a, Dra. Yolanda Romero Salas^b, Dra. Ana Rodríguez Valle^c,
Dra. Inmaculada González Viejo^d y Dra. María L. Justa Roldán^b

RESUMEN

El síndrome renal-coloboma es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por hipodisplasia renal y coloboma. Se presenta el caso de una niña de 12 años afecta de enfermedad renal crónica, colobomas papilares bilaterales y mutación excepcional del gen *PAX-2*. Con diagnóstico prenatal de hipoplasia renal bilateral, a los 5 días de vida, presentó clínica y datos analíticos compatibles con enfermedad renal crónica. En los controles posteriores, se apreció reflujo vesicoureteral grado II bilateral, que se resolvió espontáneamente, proteinuria mantenida en rango no nefrótico controlada con enalapril y colobomas bilaterales con atrofia macular izquierda. La función renal se mantuvo estable. El estudio genético demostró mutación p.R104X *de novo* sin sentido en heterocigosis. Globalmente, existen documentados 80 casos de síndrome renal-coloboma asociado a mutaciones de este gen. Las evaluaciones oftalmológicas y genéticas son fundamentales en los casos de hipodisplasia renal. La función renal determinará el pronóstico. Se realizó una revisión bibliográfica de la etiopatogenia de la enfermedad.

Palabras clave: coloboma de nervio óptico, síndrome papilorrrenal, *PAX2*.

ABSTRACT

Renal-coloboma syndrome is an autosomal dominant disease characterized by renal hypodysplasia and coloboma. A case of a 12-year-old girl with chronic kidney disease, bilateral optic nerve colobomas and an exceptional *PAX-2* gene mutation is presented. Diagnosed in prenatal scans with bilateral renal hypoplasia, she presented clinical and laboratory findings of chronic kidney disease at 5 days of life. Following tests

showed grade II bilateral vesicoureteral reflux spontaneously solved, maintained non nephrotic proteinuria controlled with enalapril and bilateral colobomas with left macular atrophy. Renal function remained stable. Genetic study showed *de novo* and non sense mutation p.R104X in heterocigosis. Currently there are 80 published cases of renal-coloboma syndrome associated with this gene mutations. Ophthalmologic and genetic evaluations are crucial in cases affected by renal hypodysplasia. Renal function will establish prognosis. We review the etiopathogenesis of this disease.

Key words: optic nerve coloboma, papillorenal syndrome, *PAX2*.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e106>

Cómo citar: Ruiz del Olmo Izuzquiza I, Romero Salas Y, Rodríguez Valle A, et al. Mutación infrecuente en el síndrome renal-coloboma: a propósito de un caso y revisión. *Arch Argent Pediatr* 2018; 116(1):e106-e109.

INTRODUCCIÓN

El síndrome renal-coloboma (SRC) o síndrome papilorrrenal (OMIM: 120330) es una enfermedad de herencia autosómica dominante caracterizada por displasia de nervio óptico y malformaciones renales. Fue descrita por primera vez en los años ochenta por Weaver et al.,¹ en dos hermanos afectados de enfermedad renal terminal y colobomas. Unos años más tarde, se identificó el tipo de herencia y la alteración genética causante.^{2,3} El gen *PAX2* (*mendelian inheritance in man* –MIM–: 167409) es el responsable del desarrollo embrionario del ojo, oído interno, mesencéfalo y rombencéfalo, médula espinal y sistema urogenital; por lo tanto, una mutación a este nivel producirá alteraciones morfológicas y funcionales en dichos órganos.^{4,5} El fenotipo renal más frecuente es la hipodisplasia, mientras que la manifestación ocular más habitual es el coloboma, seguido de displasia del disco óptico.⁴

Se realizó una revisión de los hallazgos etiopatogénicos más recientes de esta enfermedad.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una niña de 12 años controlada por enfermedad renal crónica (ERC) y colobomas papilares bilaterales. Producto de un

- Servicio de Pediatría, Hospital de Barbastro, Barbastro, Huesca, España.
- Unidad de Nefrología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.
- Servicio de Genética, Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.
- Servicio de Oftalmología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Correspondencia:

Dr. Ignacio Ruiz del Olmo Izuzquiza:
jiruizdelolmo@salud.aragon.es

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 31-3-2017

Aceptado: 4-8-2017

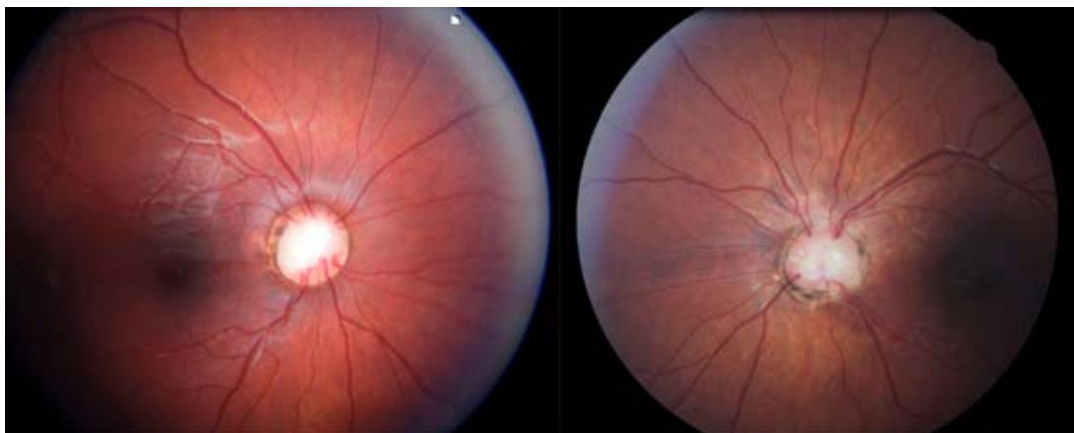
embarazo controlado en alto riesgo por hipoplasia renal bilateral desde la semana 12 y líquido amniótico normal, nació tras cesárea electiva por presentación podálica a las 39 + 2 semanas de edad gestacional con Apgar 8/10, peso de 2900 g (p 23), longitud de 48 cm (p 15), perímetro cefálico de 34,5 cm (p 55).⁶ Ingresó para observación en Neonatología por aspecto distrófico y soplo mesosistólico piante II/VI en el mesocardio. A los 5 días de vida (ddv), presentó coloración pajiza y poliuria franca. Los análisis clínicos mostraron creatinina plasmática de 2,0 mg/dl, acidosis metabólica y sodio plasmático de 131 mEq/L. La ecografía renovesical detectó una disminución bilateral del tamaño renal, discreto aumento de ecogenicidad parenquimatosa, con buena diferenciación corticomedular, uréteres y vejiga sin alteraciones. La ecocardiografía reveló una comunicación interventricular (CIV) muscular apical sin repercusión hemodinámica. Al momento del ingreso, se medicó con nifedipino oral por elevación de la presión arterial (PA). Al 17º día, recibió el alta con el diagnóstico de ERC por hipoplasia renal bilateral y precisó cloruro sódico enteral para mantener los niveles de sodio en el rango de normalidad y suplemento nutricional hipercalórico.

A los 35 ddv, la cistourografía miccional seriada mostró un reflujo vesicoureteral (RVU) grado ii bilateral, por lo que se inició profilaxis antibiótica oral. La gammagrafía renal presentó captación homogénea bilateral con función diferencial simétrica de 50%.

Se realizó un seguimiento periódico en consultas externas. La CIV se cerró espontáneamente a los 18 meses. Desde los 24 meses, se controló en Oftalmología por estrabismo divergente y ambliopía profunda en el ojo izquierdo. En el fondo de ojo, presentó colobomas papilares bilaterales, con mayor afectación en el ojo izquierdo (*Figura 1*). A pesar del tratamiento, no se consiguió una mejoría significativa de la ambliopía izquierda, y se confirmó una atrofia parcial macular diagnosticada por tomografía de coherencia óptica. Las audiometrías fueron normales. La *Tabla 1* muestra la evolución antropométrica y de la función renal (FR).^{7,8} El filtrado glomerular se mantuvo estable; actualmente, en estadio G3a (KDIGO 2012).⁹ La paciente presentó proteinuria permanente en rango no nefrótico desde los 36 meses, que se controló luego de recibir enalapril oral a los 5 años. A los 12 años, inició, además, vitamina D3 y bicarbonato enterales. No presentó ningún episodio de infección del tracto urinario y la cistografía isotópica indirecta mostró resolución del RVU a los 8 años. Ecográficamente, ambos riñones crecieron en torno al percentil 3, con aumento progresivo de la ecogenicidad parenquimatosa. La paciente fue seguida, con el diagnóstico de obesidad –índice de masa corporal (IMC) de 25,33 kg/m², p > 99⁷– en la consulta de Endocrinología Infantil desde los 10 años.

El estudio genético se realizó a los 9 años por amplificación de ácido desoxirribonucleico

FIGURA 1. Fondo de ojo del síndrome renal-coloboma



Ojo derecho

Ojo izquierdo

Se aprecia papila colobomatosa bilateral con mayor afectación en el ojo, con aumento de excavación y salida periférica de los vasos.

(ADN) de sangre periférica mediante reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*; PCR, por sus siglas en inglés) del gen *PAX-2* (kit Maxwell® 16 LEV Blood DNA; Promega, Madison, Wisconsin, EE. UU.) y comparación de secuencias obtenidas con las de consenso para dicho gen (*Gen Bank Accession Number*: NM:_003987.3). Se demostró la presencia en heterocigosis del cambio nucleótido c.310C>T, que produjo mutación *nonsense* p.R104X: cambio del codón 104 (que codificaba para arginina) por codón de terminación, lo que dio lugar a una proteína truncada. Además, presentó la variante N21+10G>C en dicho gen, descrita como polimorfismo (SNP ID: rs4472867). El estudio en ambos padres no mostró dicha mutación, por lo que se pudo tratar como mutación *de novo*, sin poder descartar mosaicismo germinal en los progenitores.

DISCUSIÓN

El SRC es una enfermedad descrita recientemente, en la que están implicadas mutaciones del gen *PAX2*. En la actualidad, no existen criterios diagnósticos universales.

El fenotipo ocular incluye displasia, dilatación quística, coloboma de nervio óptico y/o retina, hipoplasia de nervio óptico y microftalmía. El hallazgo característico consiste en papila colobomatosa por falla congénita en el cierre posterior de la hendidura embrionaria del nervio óptico. La papila aparece aumentada de tamaño, excavada y con vasos tortuosos que emergen desde la periferia y puede afectar a la mitad inferior de la retina y al haz papilomacular.¹⁰ La agudeza visual varía desde la normalidad hasta una deficiencia grave según el grado de

afectación de las fibras de las células ganglionares. Estos pacientes pueden presentar también nistagmo, estrabismo, miopía y desprendimiento de retina.^{3,10} Se cree que no existe correlación fenotipo-genotipo a nivel ocular.¹¹

El fenotipo renal más frecuente es la hipodisplasia, aunque se han descrito casos con hipoplasia, displasia multiquística, oligomeganefronía y riñón en herradura. El deterioro de la FR es progresivo. Estas y otras alteraciones, como la proteinuria y el RVU, se diagnostican en la mayoría de los casos previamente a la afectación ocular,¹² como ocurrió en nuestra paciente. Además, puede existir hipertensión arterial. La evolución del reflujo es igual a la de la población general.¹³

Otras manifestaciones son la pérdida de audición para sonidos de alta frecuencia (muy poco frecuente en edad pediátrica), laxitud ligamentosa o malformación de Chiari tipo 1;¹³ ninguna de ellas presente en nuestro caso.

El diagnóstico diferencial en todo paciente que presenta displasia renal y afectación ocular deberá incluir, además del SRC,¹³ síndrome de Joubert, síndrome CHARGE, delección 4p, síndrome branquiotorrenal y mutaciones del gen *HNF1β*, síndrome del ojo de gato o tetraploidía 22q.

El gen *PAX2*, localizado en la región cromosómica 10q24.31, es el único conocido hasta la fecha asociado a SRC. Está formado por 12 exones (NM_003990.3) que codifican para un factor de transcripción con un dominio *paired-box* de unión al ADN filogenéticamente muy conservado. Dicho gen se considera una de las dianas de la regulación transcripcional del gen supresor de tumores *WT1*.¹¹ La mayoría de las mutaciones patogénicas están localizadas en los

TABLA 1. Datos antropométricos y analíticos de la evolución del síndrome renal-coloboma en la paciente

| Edad (años) | 0,5 | 3 | 5 | 9 | 12 |
|---|--------------|--------------|-------------|----------------|--------------|
| Peso (kg) (p) ⁷ | 6,65 (< p 1) | 14,5 (p 59) | 23 (p 88) | 50 (> p 99) | 66 (> p 99) |
| Talla (cm) (p) ⁷ | 65 (< p 1) | 94,5 (p 39) | 114 (p 88) | 140,5 (p 92) | 155 (p 72) |
| IMC (kg/m ²) (p) ⁷ | 15,74 (p 4) | 16,24 (p 63) | 17,7 (p 92) | 25,33 (> p 99) | 27,47 (p 98) |
| TAS/TAD (mmHg) | 97/53 | 112/62 | 90/60 | 106/62 | 110/71 |
| Crp (mg/dl) | 0,6 | 0,7 | 0,74 | 0,91 | 1,2 |
| CistC (mg/L) | | 1,25 | 1,28 | 1,5 | 1,9 |
| Protu/Cru | 0 | 0,58 | 0,93 | 0 | 0 |
| μAlbu/Cru | 0,18 | | 142 | 72,48 | 37,1 |
| FGE ⁸ (ml/min/1,73m ²) | 44,74 | 55,76 | 63,62 | 63,76 | 53,34 |

μAlbu: microalbuminuria; CistC: cistatina C; Crp: creatinina plasmática; Cru: creatinina urinaria;

FGE: filtrado glomerular estimado, según ecuación Schwartz modificada 2009; p: percentiles; Protu: proteinuria;

TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica.

exones del 2 al 4. La prevalencia de mutaciones en niños afectados de hipodisplasia renal se sitúa en el 6%.¹⁴ La mutación del *PAX2* más frecuente es la c.77dupG, descrita en más de 20 pacientes.⁴

La paciente presentó una mutación, la p.Arg104X, que solo ha sido descrita por Cheong et al.,¹¹ en una ocasión. En ese caso, se trataba de un varón de 1 año con ERC, hipodisplasia de ambos riñones ecográficamente, sin lesiones focales en la gammagrafía renal ni existencia de RVU. Asimismo, se apreciaron colobomas y nistagmo bilaterales, miopía y disminución de la agudeza visual unilateral. A los 10 años de edad, fue trasplantado, con evolución satisfactoria. El estudio familiar no mostró mutaciones en ningún miembro, por lo que los autores concluyeron que se trataba de una mutación *de novo* de las células germinales. En nuestro caso, existió RVU bilateral, no descrito en este paciente, pero sí de forma global hasta en el 25% de las mutaciones del *PAX2* registradas.^{11,15}

Actualmente, existen más de 80 casos registrados de SRC con mutaciones *PAX2*, lo que supone, aproximadamente, la mitad de los casos publicados, por lo que se piensa que deben existir otros mecanismos genéticos implicados.⁴

Los individuos con diagnóstico de SRC deben recibir un seguimiento estrecho por parte de todas las especialidades implicadas, así como un correcto asesoramiento genético familiar. La FR es la que determina en mayor grado el pronóstico, por su deterioro progresivo e irreversible. Se deben detectar las complicaciones oftalmológicas y la pérdida de audición mediante revisiones periódicas por los especialistas responsables. El hallazgo oftalmológico de alteraciones papilares, como hipoplasias o colobomas, obliga a un estudio renal completo. ■

REFERENCIAS

- Weaver R, Cashwell L, Lorentz W, et al. Optic nerve coloboma associated with renal disease. *Am J Med Genet* 1988;29(3):597-605.
- Sanyanusin P, Schimmenti L, McNoe L, et al. Mutation of the *PAX2* gene in a family with optic nerve colobomas, renal anomalies and vesicoureteral reflux. *Nat Genet* 1995;9(4):358-64.
- Schimmenti L, Pierpont M, Carpenter B, et al. Autosomal dominant optic nerve colobomas, vesicoureteral reflux, and renal anomalies. *Am J Med Genet* 1995;59(2):204-8.
- Schimmenti L. Genetic and developmental basis of renal coloboma (papilorenal) syndrome. *Expert Rev Ophthalmol* 2009;4(2):135-44.
- Tellier A, Amiel J, Delezoide A, et al. Expression of the *PAX2* gene in human embryos and exclusion in the CHARGE syndrome. *Am J Med Genet* 2000;93(2):85-8.
- Carrascosa Lezcano A, Ferrández Longás A, Yeste Fernández D, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte I: valores de peso y longitud en recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. *An Pediatr* 2008;68(6):544-51.
- Ferrández Longás A, Mayayo E, Labarta JJ, et al. Estudio longitudinal de crecimiento y desarrollo. Centro Andrea Prader. Zaragoza 1980-2002. In: Patrones de crecimiento y desarrollo en España Atlas de gráficas y tablas. Madrid: Ergon; 2004:61-115.
- Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(3):629-37.
- KDIGO 2012. Clinical practice guideline for the evaluation and management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3(1):19-62.
- Schimmenti LA, Manligas GS, Sieving PA. Optic nerve dysplasia and renal insufficiency in a family with a novel *PAX2* mutation, Arg115X: further ophthalmologic delineation of the renal-coloboma syndrome. *Ophthalmic Genet* 2003;24(4):191-202.
- Cheong H, Cho H, Kim J, et al. A clinico-genetic study of renal coloboma syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22(9):1283-9.
- Chung G, Edwards A, Schimmenti L, et al. Renal-Coloboma Syndrome: report of a novel *PAX2* gene mutation. *Am J Ophthalmol* 2001;132(6):910-4.
- Schimmenti L. Renal Coloboma syndrome. *Eur J Hum Gen* 2011;19(12):1207-12.
- Weber S, Moriniere V, Knüppel T, et al. Prevalence of mutations in renal developmental genes in children with renal hypodysplasia: results of the ESCAPE study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(10):2864-70.
- Eccles M, Schimmenti L. Renal coloboma syndrome: a multi-systemic developmental disorder caused by *PAX2* mutations. *Clin Genet* 1999;56(1):1-9.