

# Nefronoptosis: reporte de un caso pediátrico

## *Nephronophthisis: a pediatric case report*

Mayra Pitón<sup>a</sup>, Lucas Gregorini<sup>a</sup>, Carolina Bullor<sup>a</sup>, Alan Ejdin<sup>a</sup>, Daniela López Vieyto<sup>a</sup>, Daniela Lis<sup>b</sup>, Ernestina Sarmiento<sup>a</sup>, Juan J. Piantanida<sup>b</sup>

### RESUMEN

La nefronoptosis es una enfermedad renal quística, de herencia autosómica recesiva, causada por mutaciones en genes que codifican proteínas involucradas en la función de cilios primarios, lo que resulta en enfermedad renal y manifestaciones extrarrenales como degeneración retiniana y fibrosis hepática. Según la edad de desarrollo de enfermedad renal crónica terminal, se describen tres formas clínicas de presentación: infantil, juvenil y adolescente. El diagnóstico se realiza por una prueba genética positiva o una biopsia de riñón que demuestre cambios tubulointersticiales crónicos con un engrosamiento de las membranas basales tubulares. No existe hasta la actualidad una terapia curativa, por lo que el trasplante renal oportuno es determinante en cuanto al pronóstico.

Se presenta un paciente de 13 meses de edad con poliuria de 3 meses de evolución, insuficiencia renal, anemia y elevación de transaminasas. Con hallazgos histológicos compatibles en la biopsia renal, se arribó al diagnóstico de nefronoptosis infantil, con afectación hepática.

**Palabras clave:** enfermedades renales poliquísticas, enfermedad renal crónica, ciliopatías, enfermedades hereditarias.

### ABSTRACT

Nephronophthisis is an autosomal recessive cystic kidney disease caused by mutations in genes that encode proteins involved in the primary cilia function, resulting in kidney disease and extrarenal manifestations such as retinal degeneration and liver fibrosis.

According to the age of development of end-stage chronic kidney disease, three clinical forms of presentation are described: infantile, juvenile and adolescent. Diagnosis is made by a positive genetic test, or a kidney biopsy demonstrating chronic tubulointerstitial changes with thickening of the tubular basement membranes. At the moment there is no healing therapy, so early kidney transplant is a fundamental tool to improve prognosis.

We present a 13-month old male patient with polyuria, kidney failure, anemia and elevated aminotransferases over three months. With compatible histological kidney biopsy, the diagnosis of infantile nephronophthisis with liver involvement was reached.

**Key words:** polycystic kidney diseases, chronic kidney disease, ciliopathies, hereditary diseases.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e142>

**Cómo citar:** Pitón M, Gregorini L, Bullor C, Ejdin A, et al. Nefronoptosis: reporte de un caso pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(3):e142-e146.

### INTRODUCCIÓN

La nefronoptosis es una enfermedad renal quística, de herencia autosómica recesiva, que constituye la causa genética más frecuente de enfermedad renal terminal en niños y adultos jóvenes. La incidencia estimada varía de 1/50 000 nacidos vivos en Finlandia a 1/1 000 000 en los Estados Unidos.<sup>1</sup> No existe tratamiento específico, por lo que el abordaje se basa en el manejo de la insuficiencia renal crónica y el trasplante renal oportuno.<sup>2</sup>

Se describe el caso clínico de un niño con nefronoptosis de presentación infantil.

### CASO CLÍNICO

Niño de 13 meses de edad, con antecedente de regular progreso de peso y poliuria de 3 meses de evolución. Comenzó con vómitos alimentarios, por lo que consultó en un hospital cercano a su domicilio, donde se solicitó laboratorio y se constató orina completa patológica y laboratorio con función renal alterada. Con dichos hallazgos, se decidió la internación por sospecha de síndrome urémico hemolítico. Permaneció internado 10 días en dicho centro, donde se detectaron, además, laboratorio con anemia y proteinuria.

Luego de retirarse de la internación sin alta médica, la familia consultó en los consultorios externos del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, donde se constató que el niño se encontraba en buen estado general con desarrollo neuromadurativo acorde a su edad. Como datos

a. Clínica Pediátrica, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

b. Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

### Correspondencia:

Mayra Pitón: maypiton@gmail.com

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 9-5-2021

Aceptado: 22-9-2021

positivos del examen físico, presentaba palidez cutáneo-mucosa, prurito generalizado y valores de tensión arterial por encima del percentil 99 (106/57 mmHg).

Como antecedentes personales, había nacido por cesárea, de postérmino de 42 semanas con peso adecuado para la edad gestacional (3520 g), de un embarazo controlado. No presentaba otros antecedentes patológicos. No se referían antecedentes familiares de relevancia, era hijo único y de padres no consanguíneos.

Se solicitaron una serie de exámenes complementarios con los siguientes hallazgos: orina completa con proteínas +, abundantes leucocitos, 4-6 hematíes/campo, resto normal. Anemia normocítica y normocrómica (hemoglobina 9,8 g/dL; volumen corpuscular medio 83 fl; hemoglobina corpuscular media 29 pg, concentración de hemoglobina corpuscular media 35 g/dL). Insuficiencia renal (urea 170 mg/dL; creatinina 3,21 mg/dL; filtrado glomerular calculado de 9,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), con hiperuricemia, hiperfosfatemia e hipermagnesemia (ácido úrico 6,1 mg/dL; fósforo 6,9 mg/dL; magnesio 3 mg/dL). Fosfatasa alcalina aumentada (1933 U/L). Elevación de las transaminasas >5 veces (alanina-aminotransferasa 436 U/L, aspartato-aminotransferasa 301 U/L, gamma glutamiltransferasa 823 U/L). Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (colesterol total 271 mg/dL; triglicéridos 735 mg/dL). Aumento de amilasa (156 U/L) y lipasa (226 U/L). Acidosis metabólica con acidemia y

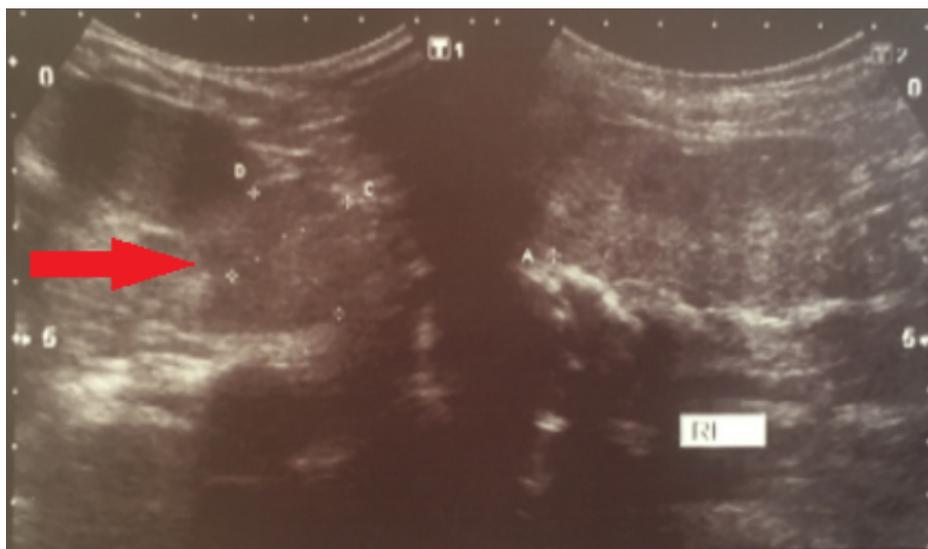
*anion gap* aumentado (pH 7,17; PCO<sub>2</sub> 24 mmHg; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 10 mmol/L; exceso de bases -16 mmol/L; sodio 136 mmol/L; potasio 6,2 mmol/L; cloro 111 mmol/L). Ecografía renovesical que evidenciaba “ambos riñones ligeramente aumentados de tamaño, con importante aumento de su ecogenicidad y ausencia de diferenciación corticomedular” (Figura 1). Muestra única de orina con proteinuria significativa (índice proteinuria/creatininuria de 1,28).

Por probable enfermedad renal crónica sin evidencia de uropatía y hepatitis colestásica en un menor de 2 años, se internó para completar estudios en Unidad de Nefrología Pediátrica con principal hipótesis diagnóstica de nefronoptosis.

Durante la internación para confirmar el diagnóstico presuntivo, se programó la realización de una punción biopsia renal. Como complicación posquirúrgica, se evidenció a través de control ecográfico pseudo aneurisma parcialmente trombosado (Figura 2). A las 48 horas presentó cuadro de descompensación hemodinámica, secundaria a *shock* hemorrágico. Se realizó laparotomía exploradora de urgencia, donde se constató hematoma retroperitoneal extenso, y se indicó nefrectomía izquierda.

Por último, en la anatomía patológica se observó parénquima renal cortical con cápsula con abundantes eritrocitos producto de hemorragia capsular y los glomérulos con esclerosis generalizada, acompañados de marcada atrofia tubular y denso infiltrado inflamatorio mononuclear que conforma acúmulos. A mayor

FIGURA 1. Ecografía renal: se observa aumento de la ecogenicidad renal y ausencia de diferenciación corticomedular



aumento, se observó esclerosis glomerular caracterizada por la pérdida de la celularidad mesangial y capilar con ausencia de luces vasculares a expensas de material eosinofílico amorfo (Figura 3).

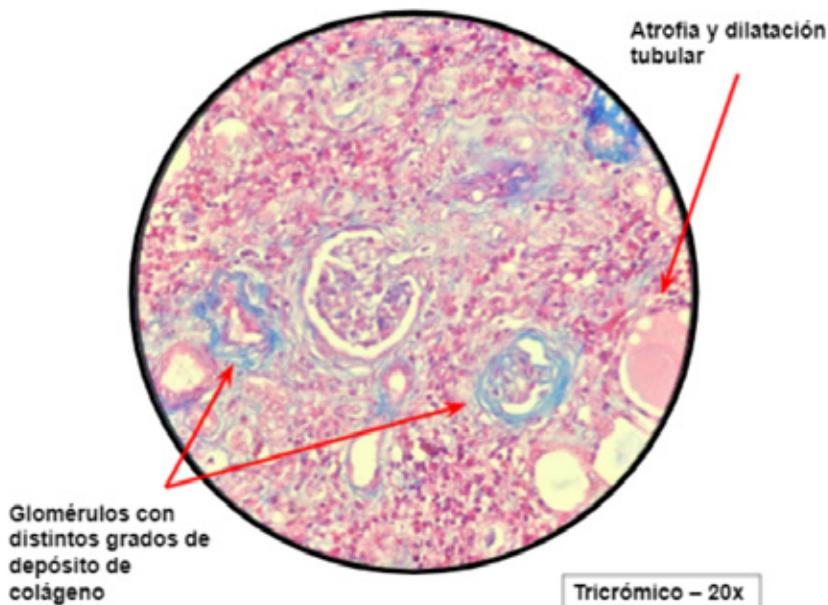
Con dichos hallazgos se confirmó

el diagnóstico presuntivo de nefronoptosis. Asimismo, el paciente fue presentado al Servicio de Genética, quienes solicitaron el panel genético y realizaron asesoramiento familiar. El paciente permaneció en la unidad de cuidados intensivos durante el posoperatorio

FIGURA 2. Ecografía Doppler: se observa un vaso aferente a una imagen sacular (flecha) que se extiende hasta la cercanía del hilio renal; presenta flujo bidireccional



FIGURA 3. Histología (técnica de tricrómico): se observa depósito de material colágeno (tinción azul) y atrofia y dilatación tubular, los glomérulos presentan distintos grados de depósito de colágeno (esclerosis)



de nefrectomía izquierda, con una evolución favorable. Actualmente, se encuentra realizando diálisis peritoneal en su domicilio, con controles regulares en el Servicio de Nefrología a la espera de trasplante renal y en seguimiento por Servicio de Genética.

## DISCUSIÓN

La nefronoptosis es una enfermedad renal quística, de herencia autosómica recesiva, causada por mutaciones en diversos genes que codifican la proteína nefrocistina.<sup>1</sup>

Si bien es una enfermedad poco común, su incidencia varía según las poblaciones estudiadas, siendo más frecuente en la raza blanca. Se estima que es de 1/50 000 nacidos vivos y representa un 5-10 % de los casos de enfermedad renal crónica en la edad pediátrica.<sup>2</sup>

Existen varios subtipos de nefronoptosis según el gen afectado. Hasta el momento se conocen más de 25 genes implicados; la mutación más frecuentemente observada es la del gen *NPHP1*, reportada en aproximadamente el 20 % de los casos.<sup>1</sup>

Las formas infantiles de esta enfermedad se asocian a la mutación *NPHP2*, presentando enfermedad renal crónica antes de los 2 años de vida.<sup>3</sup>

Constituye una ciliopatía renal en la cual las nefrocistinas, proteínas que se sitúan en los cilios primarios, centrosomas y retículo endoplásmico, cambian su localización dependiendo de la fase del ciclo celular en el que se encuentra la célula. Esto genera alteraciones en las vías de señalización intracelular que llevan a la disfunción ciliar, lo que provoca una disregulación del crecimiento tisular, y a la formación de los quistes renales.<sup>4</sup>

Se clasifica según la edad de presentación en tres formas clínicas: infantil juvenil y adolescente.

Los síntomas iniciales son leves e insidiosos, principalmente en adolescentes y adultos, consisten en isostenuria que se expresa con poliuria, polidipsia y nicturia, derivados de la afectación tubulointersticial. Posteriormente, los síntomas irán asociados a la uremia y a la progresión de la enfermedad renal crónica. En el caso clínico mencionado, se desarrolla la forma de presentación infantil, caracterizada por una falla renal grave durante el primer año de vida, con oliguria e hipertensión de difícil manejo (Tabla 1).<sup>1</sup>

Existen manifestaciones extrarrenales en donde los principales órganos afectados son hígado, ojo, cerebro, hueso y corazón, con la posible asociación de *situs inversus*. A nivel hepático, puede generar hepatoesplenomegalia y fibrosis portal con o sin proliferación de los

TABLA 1. Diferencias entre las principales formas de presentación: infantil, juvenil y adolescente

	<i>NPHP</i> infantil	<i>NPHP</i> juvenil	<i>NPHP</i> adolescente
<b>Gen principal</b>	<i>NPHP2</i>	<i>NPHP1</i>	<i>NPHP3</i>
<b>Edad de desarrollo de enfermedad renal crónica terminal</b>	1-3 años (media de 1 año)	13 años de media	4-37 años (media 19 años)
<b>Presentación</b>	Prenatal: oligoamnios	Poliuria, polidipsia y anemia	Poliuria y polidipsia
<b>Hipertensión</b>	Grave	No	No
<b>Manifestaciones extrarrenales</b>	80 % ( <i>Situs inversus</i> , retinitis pigmentaria, 50 % hepáticas, 20 % defectos cardíacos)	10-20 % (Hallazgos asociados a síndromes como Senior-Loken, Cogan, Mainzer-Saldino, o Joubert)	10-20 %
<b>Aspecto renal por ecografía</b>	Riñones de tamaño variable, con hiperecogenicidad cortical con o sin quistes.	Riñones de tamaño conservado o disminuido. Hiperecogenicidad cortical y pérdida de diferenciación corticomedular con o sin quistes.	Riñones de tamaño conservado o disminuido. Hiperecogenicidad cortical y pérdida de diferenciación corticomedular con o sin quistes.

*NPHP*: nefronoptosis.

Modificado de: Arango Sancho P, Madrid Aris A. Nefronoptosis. En: Lorenzo V, López Gómez JM (eds.). Nefrología al día. Nefronoptosis. [Acceso: 22 de septiembre de 2021]. Disponible en: <http://www.nefrologiaaldia.org/256>

ductos biliares.<sup>4</sup> Al momento del diagnóstico, nuestro paciente presentaba afectación hepática con patrón colestásico.

El diagnóstico de la nefronoptosis se basa en tres pilares: la clínica, la anatomía patológica renal y el análisis genético molecular. Este último proporciona el diagnóstico de certeza, por lo que la biopsia renal ha quedado limitada a los casos en los que no esté disponible el análisis genético o se obtenga un resultado negativo.<sup>5</sup>

Los hallazgos histológicos en las etapas tempranas se caracterizan por fibrosis intersticial con escasa inflamación, túbulos tortuosos y glomérulos normales con fibrosis periglomerular. En las etapas más avanzadas, los túbulos pueden mostrar anomalías de la membrana basal con atrofia y se pueden encontrar dilataciones quísticas de los túbulos distales. A diferencia de los otros fenotipos, la nefronoptosis infantil carece de los cambios de la membrana basal tubular.

La ecografía renal es otra herramienta útil para obtener información acerca del tamaño y volumen renal, aunque los hallazgos varían según la forma de presentación y la evolución de la enfermedad renal crónica.<sup>6</sup> En la nefronoptosis infantil, generalmente se observan riñones grandes con imágenes quísticas bilaterales; es importante el diagnóstico diferencial con la poliquistosis renal.<sup>7</sup>

Como complicación de la biopsia renal, en el caso clínico presentado se describe la presencia de un pseudo aneurisma parcialmente trombosado, siendo este una complicación rara pero grave que requiere de un alto índice de sospecha clínica para su correcto y oportuno diagnóstico. El tratamiento varía dependiendo del estado clínico del paciente: puede ser expectante, en una primera instancia, hasta la nefrectomía, como este caso.<sup>8</sup>

En cuanto al tratamiento, actualmente no existe terapia curativa. El abordaje se basa en el soporte de las complicaciones relacionadas a la enfermedad renal crónica o a las manifestaciones extrarrenales asociadas. En el estadio de enfermedad renal crónica terminal, la elección es el trasplante renal, ya que los resultados

documentados son excelentes en estos pacientes, sin haberse reportado casos de recurrencia de la enfermedad en el riñón.<sup>9</sup> En el caso de pacientes con afectación hepática, el tratamiento consiste en medidas de sostén, relacionadas a la fibrosis e hipertensión portal, y eventual trasplante hepático.

Es importante destacar que la sospecha clínica inicial, a través de un buen examen clínico y la evaluación de antecedentes personales y familiares por parte del pediatra de cabecera, constituye un pilar fundamental para el reconocimiento temprano de esta patología y su derivación oportuna al nefrólogo. Aunque hasta el momento no se ha descrito tratamiento etiológico, el diagnóstico temprano y el trasplante renal son claves para el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes. ■

## REFERENCIAS

1. Luo F, Tao YH. Nephronophthisis: A review of genotype-phenotype correlation. *Nephrology (Carlton)*. 2018; 23(10):904-11.
2. Salomon R, Gubler M, Antignac C. Nephronophthisis. In: Davison A, Cameron JS, Grünfeld JP, Ponticelli C, et al (eds). *Oxford textbook of clinical nephrology*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2005. Págs.2325-34.
3. Tory K, Rousset-Rouviere C, Gubler MC, Moriniere V, et al. Mutations of NPHP2 and NPHP3 in infantile nephronophthisis. *Kidney Int*. 2009; 75(8):839-47.
4. Arango Sancho P, Madrid Aris A. Nefronoptosis. En: Lorenzo V, López Gómez JM (eds). *Nefrología al día*. [Acceso: 23 de septiembre de 2021]. Disponible en: <http://www.nefrologiaaldia.org/256>
5. Niaudet P. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of nephronophthisis. *UpToDate*. 2011. [Acceso: 23 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://somepomed.org/articulos/contents/mobipreview.htm?38/54/39791>
6. Blowey DL, Querfeld U, Geary D, Warady BA, Alon U. Ultrasound findings in juvenile nephronophthisis. *Pediatr Nephrol*. 1996; 10(1):22-4.
7. Srivastava S, Sayer JA. Nephronophthisis. *J Pediatr Genet*. 2014; 3(2):103-14.
8. Franke M, Kramarczyk A, Taylan C, Maintz D, et al. Ultrasound Guided Percutaneous Renal Biopsy in 295 Children and Adolescents: Role of Ultrasound and Analysis of Complications. *PLoS One*. 2014; 9(12):e114737.
9. Stavrou C, Deltas CC, Christophides TC, Pierides A. Outcome of kidney transplantation in autosomal dominant medullary cystic kidney disease type 1. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18(10):2165-9.