

Epíffisis cónicas múltiples asociadas con nefronoptosis

M. SANCHEZ CRESPO *, J. EGIDO *, V. ALVAREZ *, A. BARAT ** y L. HERNANDO *

Servicios de Nefrología * y Anatomía Patológica **. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid-3. Spain.

RESUMEN

Se describe el caso clínico de un niño de 9 años, hijo de padres consanguíneos. Los síntomas clínicos que presentaba eran poliuria y polidipsia desde el nacimiento, e hipertensión arterial unos meses antes de la consulta. Presentaba insuficiencia renal y el estudio ultraestructural del riñón mostraba aspecto laminar de la membrana basal tubular, lesión considerada específica de la nefronoptosis. El estudio radiológico óseo evidenció la presencia de epíffisis cónicas múltiples en manos y pies, así como ensanchamiento del cuello de ambos fémures.

Un hermano, que no fue estudiado, había muerto de insuficiencia renal y presentaba deformidades en las manos, sugestivas de epíffisis cónicas. Esta observación parece confirmar la existencia de un síndrome que comprende la nefronoptosis y las epíffisis cónicas múltiples.

SUMMARY

The case of a 9-year-old boy, son of consanguineous parents, is presented. The chief complaint was polyuria and polydipsia since birth and arterial hypertension from a few months prior to consultation. He was found to have renal insufficiency and the ultrastructural study of the kidney biopsy showed a laminated appearance of the tubular basement membrane considered as a marker of nephronoptosis. Bone roentgenograms showed multiple cone epiphyses in hands and feet, as well as cervical widening in both phemoral bones. A brother, who could not be studied, died of renal insufficiency and showed hand deformities, suggestive of cone epiphyses. This observation seems to confirm the existence of a syndrome associating nephronoptosis and multiple cone epiphyses.

INTRODUCCION

La nefronoptosis es una entidad bien definida indistinguible de la enfermedad quística medular y asociada frecuentemente con manifestaciones extrarrenales, siendo las más frecuentes la degeneración tapeto-retinal^{1,2}, el retraso mental^{3,4} la degeneración cerebral^{3,4,5} y la fibrosis hepática^{5,6}.

Las alteraciones óseas raramente se han asociado con la nefronoptosis y las lesiones encontradas no son coincidentes.

Esta presentación discute un niño de 9 años, nacido de padres consanguíneos, que tenía una enfermedad quística medular y epíffisis cónicas múltiples en las falanges de las manos y los pies. Un hermano que no pudo ser estudiado había muerto a la edad de 9 años de insuficiencia renal y presentaba deformidades en los dedos sugestivos de epíffisis cónicas múltiples.

PRESENTACION DEL CASO

A. C. F., niño de 9 años, hijo de un matrimonio que eran primos terceros entre sí, no presentando en sus familias enfermedades renales ni óseas. El paciente había nacido de un parto normal y su desarrollo psicomotor fue normal. Medía 125 cm., correspondiente a un percentil 3 para su edad. Refería historia clínica de poliuria, polidipsia, nicturia, no presentando hematuria ni disuria. Tres meses antes de la consulta se le detectó hipertensión arterial.

A la exploración física destacaba la presencia de ligera palidez de piel y mucosas, pesaba 24,5 kgs. y su TA era de 180/120 mm Hg. Se auscultaba un 2.º tono fuerte, se palpaba el hígado a 3 cm. del reborde costal y los polos inferiores de ambos riñones. Los pulsos periféricos eran normales y presentaba braquidactilia y clinodactilia.

Los hematíes eran de 4.900.000, la hemoglobina de 12 g/100 ml., el VCM $72 \mu^3$, el BUN 35 mg/100 ml., la creatinina sérica de 1,8 mg/100 ml., con un aclaramiento de creatinina de 40 ml/min/1,73 m².

La densidad urinaria era de 1010, la proteinuria de 2 gr/l y el recuento de Addis fue normal. El Fe plasmático fue de 92 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Los 17 Hidroxi y 17 ceoesteroides en orina fueron normales. Los cultivos de orina fueron negativos. El ECG mostraba la presencia de sobrecarga ventricular izquierda. El cariotipo era masculino, normal. La actividad de renina plasmática fue de 9,16 ng/ml/h (normal $6,4 \pm 2,3$). La pielografía IV mostró 2 riñones simétricos, de contorno regular y tamaño normal con relación a la talla y el peso, con un diámetro longitudinal de 11,5 cm.

Las radiografías óseas evidenciaban la presencia en todas las falanges de manos y pies de epifisis cónicas (Fig. 1) y ensanchamiento de los cuellos femorales. La maduración ósea correspondía a la edad que tenía.

La biopsia renal mostró marcada afectación de la arquitectura, sobre todo de túbulos e intersticio. Había túbulos atróficos y otros dilatados con formas irregulares. Existían infiltrados linfoplasmocitarios en el intersticio. De los 14 glomérulos visualizados, uno estaba completamente hialinizado y los otros tenían fibrosis periglomerular intensa. Los vasos presentaban proliferación hiperplásica de su pared sin necrosis fibrinoide (Fig. 2) y el estudio por inmunofluorescencia fue negativo. Las anomalías ultraestructurales presentes se caracterizaban por ensanchamiento marcado de las membranas tubulares, teniendo éstas una apariencia laminar (Fig. 3).



Fig. 1

Epifisis cónicas manifiestas en todas las falanges de las manos.

ESTUDIO FAMILIAR

Un hermano, que no pudo ser estudiado, había muerto a los 9 años de edad de insuficiencia renal y

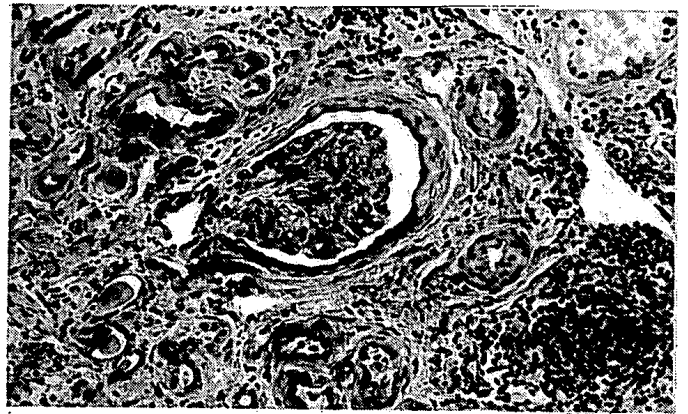


Fig. 2

Tejido renal con túbulos atróficos, infiltrados linfoplasmocitarios y fibrosis periglomerular intensa.

tenía deformidades en las manos similares a las que presentaba el paciente. Los padres y otro hermano fueron estudiados, no encontrándose alteraciones en la exploración física, en el fondo de ojo, ni en el estudio radiológico. La proteinuria, la densidad de orina y el recuento de Addis fueron normales.

DISCUSION

Este paciente presentaba una nefropatía crónica caracterizada por poliuria, proteinuria e insuficiencia renal. El estudio histológico mostró una nefropatía intersticial con quistes en la médula encuadrable en la descripción clásica de nefronoptosis, que se corroboraba con la consanguinidad de los padres y la incidencia familiar. En la ausencia de quistes medulares, y en los casos con cambios mínimos, las lesiones específicas de la enfermedad se encuentran en la membrana basal tubular que tiene un aspecto laminar⁸.

Presentaba HTA severa que aparece en el 30 % de los casos, aunque ésta suele encontrarse en las fases evolucionadas de la insuficiencia renal^{9,10}.

No se encontró afectación de la retina ni en el electroretinograma, ni en el examen del fondo de ojo. La asociación de una nefropatía familiar con alteraciones coriorretinianas, que fue descrita por CONTRERAS y cols.¹, se conoce como síndrome de Senior-Loken².

La asociación de enfermedad quística medular con afectación ósea, en ausencia de osteodistrofia renal, fue señalada por ANTOINE y cols.¹¹, que describieron un caso de nefronoptosis con osteocleosis generalizada y exostosis múltiples, siendo la transmisión en ese caso autosómica dominante.

Más recientemente se ha descrito la asociación de nefronoptosis con epifisis cónicas múltiples^{4,5,7}, representando éstas una anomalía de la osificación endocondral en las manos y pies, caracterizada por la proyección de las epifisis más allá del borde proximal de sus diáfisis.



Fig. 3

Microfotografía electrónica mostrando una porción del túbulo distal. La membrana basal (bm) está ensanchada y tiene un aspecto laminar $\times 42.500$.

La incidencia y el tipo de epífisis cónicas en la población normal ha sido bien establecida^{12,13}. Los cambios más notables aparecen en el 3.º dedo, en la falange media del quinto y en la falange distal del primero. La presencia de epífisis cónicas múltiples en las manos se asocia inevitablemente con estados patológicos, sobre todo con trastornos genéticos. NEWCOMBE y cols.¹⁴ señalan 17 posibles causas de epífisis cónicas.

Según la clasificación de GIEDON, nuestro caso correspondería a los tipos 28 y 38, con sólo tres casos descritos en esta serie, uno de ellos presentaba insu-

ficiencia renal severa. Los casos de SILDINO⁴ corresponderían también a estos tipos 28 y 38. La naturaleza básica de la nefronoptosis permanece desconocida, si bien el patrón genético autosómico recesivo sugiere una alteración en algún factor metabólico que podría condicionar alteraciones renales, oculares y óseas. Las anomalías cromosómicas descritas por SARLES et al.¹⁵ en esta enfermedad, no han sido encontradas por otros autores y no aparecían en nuestro caso.

BIBLIOGRAFIA

1. CONTRERAS, C. B. y ESPINOSA, J. S.: «Discusión clínica y anatomopatológica de enfermos que presentaron un problema diagnóstico.» *Pediatría* (Santiago), 3: 271, 1960.
2. SENIOR, B.; FRIEDMAN, A. I., y BRANDO, J. L.: «Juvenil familial nephropathy with tapetoretinal degeneration.» *Am. J. Ophthalmol.*, 52: 625, 1961.
3. MAINZER, F.; SILDINO, R. M.; OZONOFF, M. B., y MINAGHI, H.: «Familial nephropathy associated with retinitis pigmentosa, cerebellar ataxia and skeletal abnormalities.» *Am. J. Med.*, 49: 556, 1970.
4. SILDINO, R. M., y MAINZER, F.: «Cone-shaped epiphysis (CSE) in siblings with hereditary renal disease and retinitis pigmentosa.» *Radiology*, 98: 29, 1971.
5. PAPOVIC-ROLOVIC, M.; COLIC PERISIC, N.; BUNJEVACKI, G. y NEGOBANOVIC, D.: «Juvenile nephronoptosis associated with retinal pigmentary dystrophy, cerebellar ataxia and skeletal abnormalities.» *Arch. Dis. Child.*, 51: 801, 1976.
6. PROESMANS, W.; VAN DME, B., y MACKEN, J.: «Nephronoptosis and tapetoretinal degeneration associated with liver fibrosis.» *Clin. Nephrol.*, 3: 160, 1975.
7. ROBINS, D. G.; FRENCH, T. A. y CHAKERA, T. M. H.: Juvenile nephronoptosis associated with skeletal abnormalities and hepatic fibrosis.» *Arch. Dis. Child.*, 51: 799, 1976.
8. BROUHARD, B. H.; SRIVASTAVA, R. N.; TRAVIS, L. B.; KAY, M. I.; BEATHARD, G. A.; DODGE, W. F., y LORENTZ, W. B.: «Nephronoptosis Renal function and histologic studies in a family.» *Nephron*, 19: 99, 1977.
9. SRIVASTOWA, R. N.; GHAI, O. P., y CHANDRA, R. K.: «Nephronoptosis (medullary cystic disease).» *Arch. Dis. Child.*, 46: 388, 1979.
10. GIBSON, A. M., y ARNEIL, G. C.: «Nephronoptosis. A report of 8 cases from Britain.» *Arch. Dis. Child.*, 47: 84, 1972.
11. ANTOINE, M. B.; BRAUN-VALLON, S.; D'ANGLUJEAU, M. G.; FERRIN, D.; DUNOD, J. P., y PICK-WERT, A.: «Nephropathie familiale avec atteintes osseuses et chorio-retiniene.» *J. Urol. Nephrol. (Paris)*, 69: 81, 1963.
12. GIEDON, A.: «Cone-shaped epiphyses of the hands and their diagnostic value: The thrico-rhino-phalangeal syndrome.» *Ann. Radiol.*, 10: 322, 1967.
13. GIEDON, A.: «Die periferer dysostose (PD) ein Sammelbegriff.» *Fortschr. Roentgenstr.*, 110: 507, 1969.
14. NEWCOMBE, B. S., y KEATS, T. E.: «Roentgenographic manifestations of hereditary peripheral dysostosis.» *Amer. J. Roentgen.*, 106: 178, 1969.
15. SARLES, H. E.; RODIN, A. E.; PODUSKA, P. R.; SMITH, G. H.; FISH, J. C., y REMMERS, A. R.: «Hereditary nephritis, retinitis pigmentosa and chromosomal abnormalities.» *Am. J. Med.*, 45: 312, 1968.