

Síndrome de Lowe en una mujer adulta

M. J. Coma *, S. Pascual **, S. Razquin * y G. Torres **

* Anatomía Patológica y ** Nefrología del Hospital General Yagüe, de Burgos.

RESUMEN

Presentamos el caso de una mujer de diecisiete años, con retraso psicomotor, que ingresó en nuestro hospital con un cuadro de insuficiencia renal, en fase terminal, precedida de escasa sintomatología renal y ocular en los años anteriores. Fue sometida a hemodiálisis durante dos años, hasta el exitus, desarrollando durante este período glaucoma, alteraciones retinianas bilaterales y opacidades del cristalino derecho. En el riñón, tanto en la biopsia como en la necropsia, se observó una intensa atrofia tubular con degeneración oncocítica del epitelio tubular y glomerular, microquistes glomerulares, engrosamiento de las membranas basales tubulares y capilares y fibrosis intersticial y periglomerular.

Palabras clave: Síndrome de Lowe. Distrofia oculo-cerebro-renal. Transformación oncocítica. Ultraestructura renal.

LOWE'S SYNDROME IN AN ADULT FEMALE

SUMMARY

We report the case of a 17-year-old woman with psychomotor retardation and clinical features of terminal renal failure with few previous renal symptoms. She had been on maintenance hemodialysis for two years, and in this time she suffered bilateral glaucoma, retinal changes and right crystalline opacities. The kidneys showed, on renal biopsy and at autopsy performed two years later, an intense tubular atrophy with changes in morphology of the mitochondria. These were swollen, irregular and mostly circular in outline with scarce cristae, disrupted and shortened or absent. These changes were noted in tubular and glomerular epithelia. In addition, there were glomerular microcysts which corresponded to cystic Bowman's capsules, secondary to tubular atrophy, periglomerular and interstitial fibrosis as well as scattered thickening of capillary and renal tubular basement membranes.

Key words: Lowe's Syndrome. Oculocerebrorenal Dystrophy. Neoplastic changes. Kidney ultrastructure.

Introducción

El síndrome de Lowe¹ es una rara enfermedad metabólica familiar, ligada al cromosoma X, que afecta generalmente a varones en la primera infancia. Descrito en 1952 por Lowe y cols.², también es designado descriptivamente distrofia oculo-cerebro-renal³. Sus manifestaciones clínicas corresponden a un síndrome de Fanconi asociado a retraso del desarrollo psicomotor, hipotonía y alteraciones oculares variadas tales como cataratas, glaucoma u opacidades corneales⁴⁻⁶.

Recibido: 13-VI-88.
En versión definitiva: 10-X-88.
Aceptado: 11-X-88.

Correspondencia: Dra. M.^a Jesús Coma y del Corral.
Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital General Yagüe.
Avda. del Cid, s/n.
09005 Burgos.

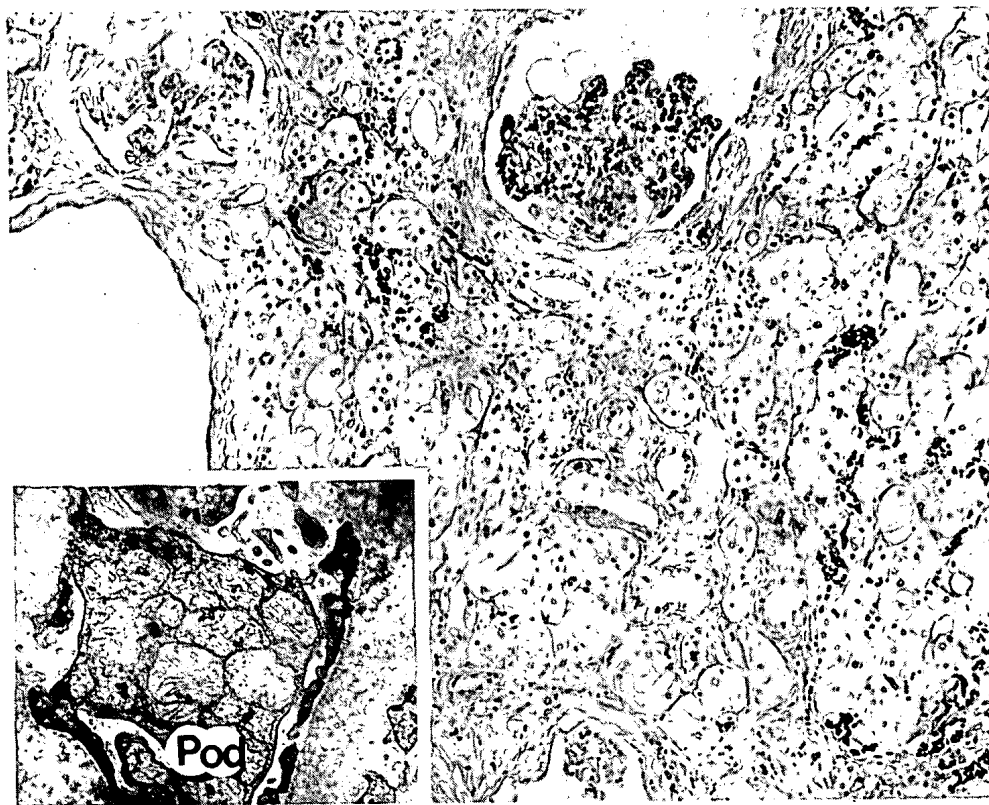


Fig. 1.—Atrofia tubular, microquistes glomerulares y un glomerulo con parcial hialinización y fibrosis pericapsular (HE \times 250). Recuadro: Lesión de los podocitos; mitocondrias con fragmentación y desaparición de crestas. (Acetato de uranilo y nitrato de plomo, \times 19.000.) Pod: Podocito.

Las alteraciones oculares, cerebrales y renales de este síndrome no se presentan siempre en la misma proporción, y las lesiones renales condicionan el pronóstico de la enfermedad. Si la biopsia renal muestra escasa afectación, el cuadro puede estabilizarse y el paciente alcanzar la edad adulta⁷.

Presentamos un raro caso de síndrome de Lowe que afectó a una mujer adulta, en el que la alteración renal dominaba el cuadro clínico. Fue vista durante los dos años que permaneció en hemodiálisis, hasta el fallecimiento, y estudiada clínica e histológicamente, mediante biopsia renal y necropsia, con microscopía convencional, inmunohistoquímica y microscopía electrónica.

Exposición del caso

Mujer de diecisiete años de edad con un cuadro de náuseas y vómitos de repetición, astenia y anorexia de dos meses de evolución. Refería que desde tres años antes tenía polidipsia, poliuria y nicturia de 1-2 veces. En los últimos meses perdió 13 kg de peso, notó disminución progresiva de la agudeza visual, disnea de pequeños esfuerzos y presentaba en ocasiones edemas faciales y maleolares, prurito y «calambres» musculares. Tuvo la menarquia a los doce años, con menstruaciones normales hasta un año antes de su ingreso, en el que presentó menorragias y

recientemente amenorrea. Negaba haber presentado hematuria, disuria, polaquiuria, cólicos nefríticos o signos de infección urinaria. Antecedentes familiares no evaluables por paternidad desconocida. La madre vivía sana, y no tenía hermanos. El perfil nefrológico de la madre fue normal.

A la exploración física destacaba peso de 35 kg y talla de 141 cm (ambos por debajo de menos tres desviaciones estándar); facies inexpressiva, notable desorientación temporo-espacial bradipsiquia, somnolencia, coeficiente intelectual bajo con edad mental de doce años. Se auscultaba un soplo sistólico de eyección en mesocardio, con taquicardia rítmica a 100 p.m. Presión arterial de 140/80 mmHg. Fino temblor intencional en extremidades.

Analíticamente destacaba en sangre: H, 2.450.000/mm³, Hto 24,4 %, Hb 8 g/dl; VSG, 90 mm a la primera hora. Leucocitos, 6.200/mm³ con recuento porcentual normal. Urea, 4,3 g/l. Ionograma con Na, 138 mEq/l; K, 5,4 mEq/l; Ca, 9,36 mg %; P, 10,3 mg %. Gasometría, pH 7,29, CO₂H, 19 mEq/l; EB, -7. Proteínas totales de 6,5 g %. Creatinina, 10,5 mg %. En orina destacaba: pH 7; proteinuria, 1,15 g/24 horas, osmolaridad, 345 mOsm/kg. Glucosuria⁺⁺⁺.

En la RX de tórax y en el ECG había signos de hipertrofia septal y ventricular izquierda, con sobrecarga sistólica, y el ecocardiograma era sugestivo de miocardiopatía hipertensiva. Las radiografías de serie

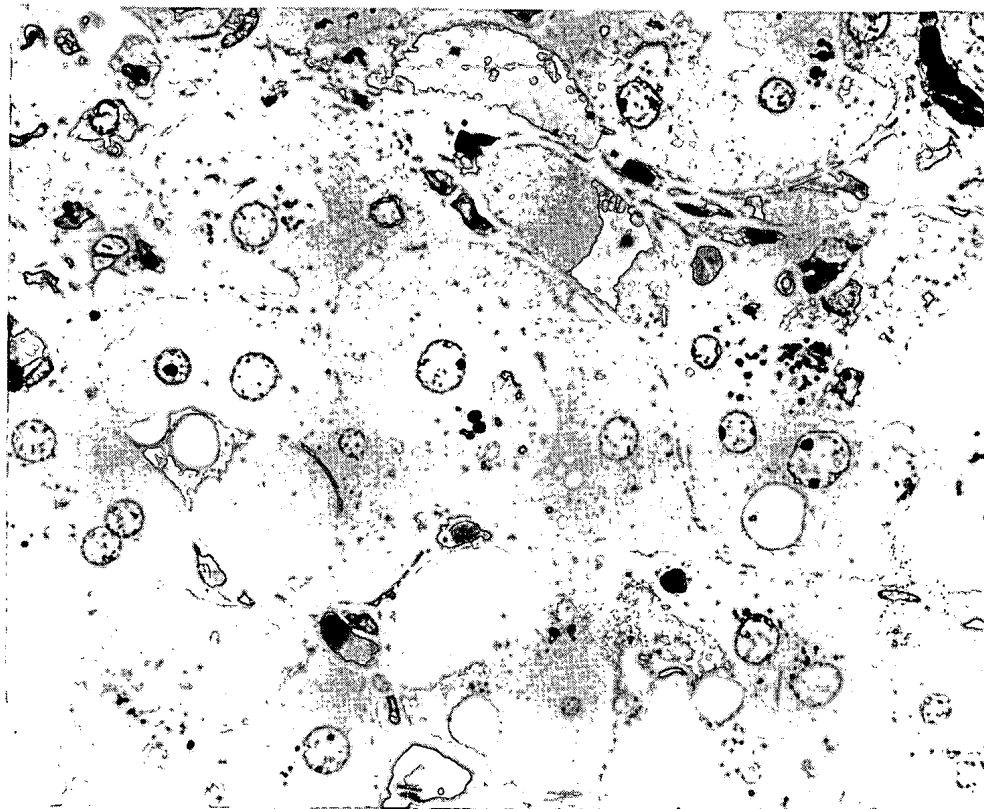


Fig. 2.—Túbulos contorneados desestructurados. El citoplasma tiene aspecto microgotular, ha desaparecido el ribete en cepillo y la luz tubular no es aparente. (Azul de toluidina; $\times 1.200$.)

ósea mostraron imágenes de reabsorción de las falanges y de las clavículas y signos de osteopenia en el cráneo. Por urografía intravenosa con nefrotomografías se observó largo retraso en la eliminación de contraste que persistía en el sistema pielocalicial a las dos horas del inicio. Las siluetas renales estaban en límites normales y no se vieron imágenes de quistes renales.

La exploración oftalmoscópica del fondo de ojo mostró papilas pálidas y depigmentadas, con vasos muy finos envainados desde la papila, característicos de ausencia de reabsorción glial, y presentaba estrechamiento concéntrico de los campos visuales con escotoma anular relativo en ambos ojos. La audición era normal. Neurológicamente existía hipotonía muscular marcada con facies hipopsíquica y con reflejos osteotendinosos abolidos. El EEG registró un trazado de base lento con descargas bilaterales de elevado potencial que coincidían con sacudidas mioclónicas centroencefálicas. El EMG mostró una velocidad de conducción baja con potenciales y latencia normales, sugestivo de enfermedad desmielinizante.

Con la sospecha clínica de nefropatía o tubulopatía se practicó una biopsia renal por microlumbotomía en la que se observaron parte de los glomérulos (50 %) con quistificación de la cápsula de Bowman y fibrosis pericapsular. Otros (30 %) estaban relativamente bien conservados. El epitelio visceral presentaba fusión pedicelar con desarrollo microvillositario

de la superficie y en el citoplasma de los podocitos y en el epitelio de la cápsula existían acúmulos de mitocondrias tumefactas con rotura y pérdida de las crestas (fig. 1). Los restantes glomérulos (20 %) estaban total o parcialmente hialinizados. No se observaron depósitos de inmunocomplejos y el estudio inmunofluoroscópico fue negativo para IgG, IgA, IgM, IgE, C'3 y fibrina. Los cambios más llamativos se localizaban en el sistema tubular que presentaba atrofia generalizada, con células de aspecto microgotular (fig. 2) que ultraestructuralmente correspondían a numerosas mitocondrias voluminosas, ovoideas o redondeadas, con pérdida o fragmentación de las crestas. Esta lesión es conocida como transformación oncocítica. Los procesos basales eran cortos, tortuosos y escasos (fig. 3). La membrana basal tubular presentaba imágenes de reduplicación. Las células habían perdido las microvellosidades apicales. La luz tubular, cuando se apreciaba, era muy reducida. Otros túbulos tenían un aspecto microquístico, con cilindros en el interior. No eran diferenciables los diversos segmentos de la nefrona, aunque algunos túbulos —mejor conservados— se identificaban como distales o colectores. En el intersticio había notable fibrosis sin inflamación valorable. En el endotelio de las arterias se observaron también cambios oncocíticos.

Ante el cuadro de insuficiencia renal se inició hemodiálisis periódica. Varios meses después se descubrió una catarata en ojo derecho y desarrolló glauco-

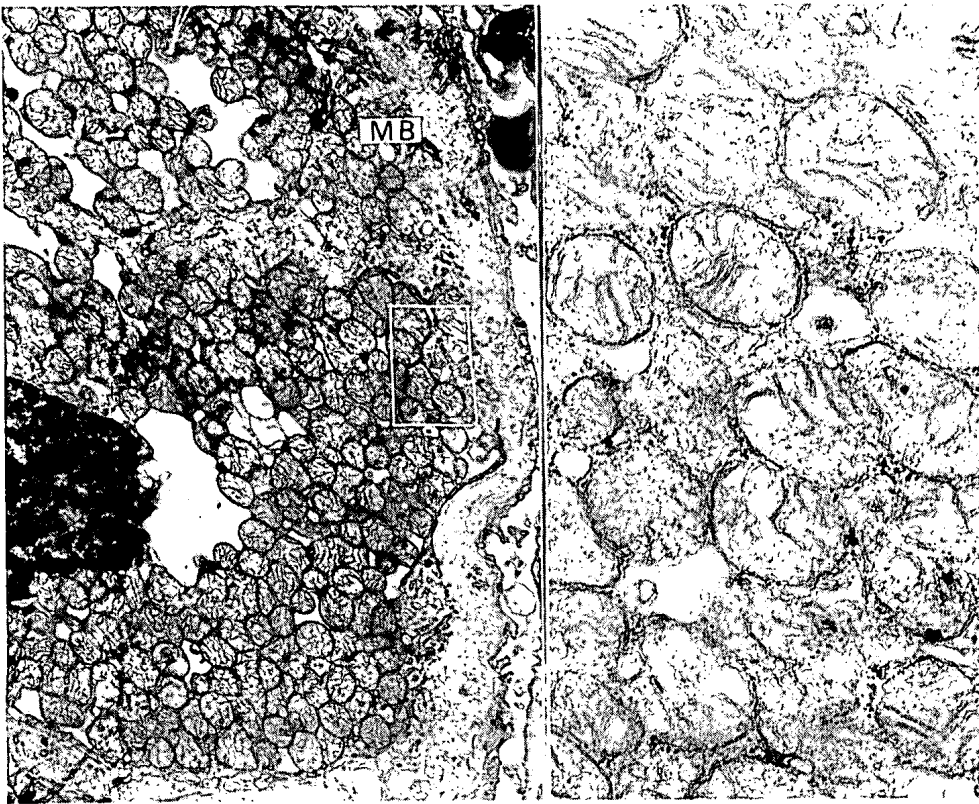


Fig. 3.—Izquierda: ultraestructura de un túbulo renal; engrosamiento de la membrana basal y numerosas mitocondrias. Derecha: detalle a mayor aumento del recuadro señalado a la izquierda; nótese la pérdida y fragmentación de crestas mitocondriales. (Acetato de uranilo y nitrato de plomo; izquierda $\times 19.000$; derecha, $\times 52.000$.) MB: Membrana basal.

ma bilateral de ángulo abierto. Por lo demás, permaneció estabilizada con difícil control de su tensión arterial. Al cabo de dos años presentó de forma brusca un deterioro del estado general, con cefalea intensa, hiperpotasemia tóxica (8,8 mEq/l) y fibrilación ventricular con exitus. En la necropsia se objetivó un hematoma subdural que fue considerado como la causa inmediata del fallecimiento, hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo de 3 cm de grosor (normal hasta 1,3 cm), derrame pericárdico serohemático de 100 cc, ateromatosis en aorta abdominal, edema pulmonar, congestión vascular hepatoesplénica e hiperplasia de paratiroides. Los riñones estaban ligeramente agrandados, pesaban 200 g el derecho y 180 el izquierdo, decapsulaban bien y presentaban varios quistes de tamaño variable entre 3 y 15 mm de diámetro, localizados principalmente en la unión córtico-medular. El cuadro histológico era superponible al de la biopsia realizada veinticuatro meses antes, a excepción de los quistes, que estaban revestidos por un epitelio cuboideo, también con transformación oncocítica.

Discusión

Característicamente el síndrome de Lowe afecta a varones en la primera infancia^{8, 9} y se manifiesta en la mayoría de los casos por alteraciones oculares,

principalmente cataratas, que pueden ser congénitas^{4, 6}, opacidades corneales¹⁰, alteraciones retinianas¹¹, glaucoma que afecta al 33 % de los casos⁷ y otras. El cuadro cerebral es inespecífico con retraso mental y el desarrollo, hipotonía muscular, arreflexia y alteraciones eléctricas del SNC⁴. El cuadro metabólico está alterado por la acidosis tubular, que ha sido considerada como efecto de la disminución de la amoniopoyesis¹² y de la reabsorción de bicarbonato¹³⁻¹⁵. Desde el punto de vista clínico, la disfunción renal sugería una nefropatía intersticial y se consideró en primer lugar la posibilidad de una nefronoptosis, o enfermedad quística medular, que puede dar un cuadro clínico parecido y acompañarse de retraso del desarrollo y alteraciones oculares de tipo degeneración tapetoretiniana. La oligomeganefronia fue descartada por el tamaño de los riñones. Sin embargo, la morfología de la nefronoptosis—que incluye también atrofia, regeneración tubular, reduplicación de membranas basales tubulares y quistificación glomerular, fibrosis intersticial y pericapsular— se diferencia notablemente por la ausencia de transformación oncocítica del epitelio tubular y glomerular, por la existencia de mayor proporción de glomérulos hialinizados y mayor fibrosis intersticial con atrofia renal¹⁶.

Tras el estudio ultraestructural de la biopsia fueron consideradas las entidades que pueden dar lugar a la transformación oncocítica del epitelio renal, que co-

responden a las diversas formas del síndrome de Fanconi. La ausencia de glucógeno nuclear, de cristales de cistina, de signos de galactosemia, fructosemia o tirosinemia, la falta de antecedentes que pudieran hacer pensar en intoxicaciones por metales pesados, ácido maleico o tetraciclinas degradadas descartó otras formas secundarias de síndrome de Fanconi. No había afectación hepática ni microcefalia. La constatación del retraso psicomotor, la aparición de las lesiones oculares y la posterior comprobación de aminoaciduria global confirmaron un síndrome de Lowe.

Como la enfermedad es hereditaria, ligada al sexo^{4, 17}, resulta difícil diagnosticar un síndrome de Lowe en mujeres, más aún cuando son adultas y predomina el cuadro renal. Sin embargo, hay casos femeninos en la literatura¹⁸⁻²² y en el estudio genético de un caso femenino²² se localizó una translocación X/3 con el punto de fractura a nivel Xq25. Por otro lado, la patología no se circunscribe a la primera infancia y hay descritos casos de diecisiete años^{23, 24} y uno de treinta y tres años²⁵.

Los componentes ocular, cerebral y renal no se presentan siempre de forma proporcionada y simultánea, siendo muchas veces ligera o moderada la afectación renal y muy aparentes las lesiones neurológicas u oculares. Por el contrario, en los casos de grave afectación renal, si no son muy expresivas las alteraciones oculares y cerebrales, pueden recibir poca atención en el contexto de una insuficiencia renal o ser atribuidas a la uremia, la acidosis metabólica o a la hipertensión.

Se han descrito alteraciones en el metabolismo de los glicosaminoglicanos que emparentan el síndrome de Lowe con las mucopolisacaridosis^{24, 26-29}; esto ha sido relacionado con el engrosamiento de membranas basales de túbulos renales, capilares glomerulares y sinovial²³.

Las lesiones renales han sido prolijamente descritas^{1, 9, 30, 31}. La lesión mitocondrial del epitelio tubular se descubrió ya en los primeros estudios ultraestructurales^{1, 31}, aunque al principio fue atribuida a artefactos de fijación. En mitotondrias de músculo esquelético ha sido hallado un defecto del transporte de electrones en el sistema de citocromos³². Por el momento, las relaciones entre las alteraciones metabólicas y estructurales son desconocidas.

La presencia de quistes renales en la necropsia es atribuible a la permanencia en hemodiálisis durante dos años^{33, 34} y, por tanto, no se vieron en la urografía realizada al principio. Con respecto a los microquistes glomerulares, ya descritos por otros autores³⁵, creemos que su patogenia es similar a la de otras tubulopatías crónicas por el proceso de atrofia-regeneración del sistema tubular que produce una estructura arrosariada de la nefrona³⁶ y deja su huella en las imágenes de reduplicación de la membrana

basal. Estas lesiones parecen afectar en mayor proporción a las porciones proximales de la nefrona. Las alteraciones observadas en los podocitos y epitelio de la cápsula de Bowman, incluyendo las lesiones mitocondriales, son una manifestación del origen ontogénico común del epitelio tubular y glomerular.

Este caso pone de manifiesto la oportunidad de hacer una valoración clínica cuidadosa en los casos que presenten transformación oncocítica del epitelio tubular renal y considerar que el síndrome de Lowe también puede afectar a adultos, mujeres y expresar escasa patología cerebral y ocular.

Agradecimientos:

Los autores agradecen la colaboración de la señorita M. Rodríguez por la técnica ultraestructural y al señor Alonso por el trabajo iconográfico.

Bibliografía

- Schoen EJ y Young G: Lowe syndrome, abnormalities in renal tubular function in combination with other congenital defects. *Am J Med* 27:781-792, 1959.
- Lowe CU, Terrey M y McLachlan EA: Organic aciduria, decreased renal ammonia production, hydrophthalmos and mental retardation. A clinical entity. *Am J Dis Child* 83:164-184, 1952.
- McCance RA, Mathemson WJ, Gresham GA y Elkinton JR: The cerebral-oculo-renal dystrophies: A new variant. *Arch Dis Child* 35:240-244, 1960.
- Abbassi V, Lowe CU y Calcagno PL: Oculo-cerebro-renal syndrome: A review. *Am J Dis Child* 115:145-168, 1968.
- Richards W, Donnell GN, Wilson WA, Stowens D y Perry T: The oculo-cerebro-renal syndrome of Lowe. *Am J Dis Child* 109:185-203, 1965.
- Cyvin KB, Weidemann J y Bathen J: Lowe's syndrome. *Acta Paediatr Scand* 62:309-315, 1973.
- Royer P, Habib R, Mathieu H, Broyer M y Walsh A: *Pediatric Nephrology*. Ed. WB Saunders, 56-98. London, 1974.
- Sagel I, Ores RO y Yuceoglu AM: Renal function and morphology in a girl with oculocerebrorenal syndrome. *J Pediatr* 77:124-127, 1970.
- Rutsaert J, Segers-Cadranel A y Potvliege P: Lowe's syndrome. Pathological studies of four cases. *Path Europ* 7:249-262, 1972.
- Cibis RW, Tripathi RC, Tripathi BJ y Harris DJ: Corneal keloid in Lowe's syndrome. *Arch Ophthalmol* 100:1795-1799, 1982.
- Francois J y Hanssens M: Syndrome oculo-cérébro-rénal de Lowe: examen histopathologique oculaire. *Bull Soc Belge Ophthal* 135:412-431, 1963.
- Chutorian A y Rowland LP: Lowe's syndrome. *Neurology* 16:115-112, 1966.
- Hambraeus L, Pallisgaard G y Kildeberg P: The Lowe syndrome: Observations on the aminoacid metabolism in a 2-year-old affected boy. *Acta Paediatr Scand* 59:631-636, 1970.
- Lamy M, Erezal J y Rey J y cols.: Etude metabolique du syndrome de Lowe. *Rev Fr Etude Clin Biol* 7:271-283, 1962.
- Matsuda I, Takeda T y Sugai M y cols.: Oculocerebrorenal syndrome in a child with normal urinary acidification and a defect in bicarbonate reabsorption. *Am J Dis Child* 117:205-212, 1969.
- Bodagui E, Honarmand MT y Ahmadi M: Infantile nephrophtisis. *Int J Pediatr Nephrol* 8:207-210, 1987.
- Pallisgaard G y Goldschmidt E: The oculocerebrorenal syndrome of Lowe in four generations of one family. *Acta Paediatr Scand* 60:146-148, 1971.

18. Betend B, Scherrer M, Evrard A y cols.: Syndrome oculo-cérébro-rénal de Lowe chez une fille. Discussion du mode de transmission génétique. *Arch Fr Pédiatr* 35:269-279, 1978.
19. Lachaux A, David L, Descos B, Scherrer M y Hermier M: Le syndrome oculo-cérébro-rénal chez une fille. *Arch Fr Pédiatr* 43:68-69, 1986.
20. Svorc J, Masopust J, Komarkova A, Macek M y Hynanek J: Oculocerebrorenal syndrome in a female child. *Am J Dis Child* 114:186-190, 1967.
21. Scholten HG: Een meisje met het syndroom van Lowe. *Maandschr. Kindergeneesk* 28:251-255, 1960.
22. Hodgson SV, Heckmatt JZ, Hughes E, Crolla JA, Dubowitz V y Borrow M: A balanced de novo X/autosome translocation in a girl with manifestations of Lowe syndrome. *Am J Med Genet* 23:837-847, 1986.
23. Athreya BH, Schumacher HR, Getz HD, Norman ME, Borden SIV y Witzleben CL: Arthropathy of Lowe's (oculocerebrorenal) syndrome. *Arthritis Rheum* 26:728-735, 1983.
24. Wisniewski KE, Kieras FJ, French JH, Houck GE Jr y Ramos PL: Ultrastructural, neurological and glycosaminoglycan abnormalities in Lowe's syndrome. *Ann Neurol* 16:40-49, 1984.
25. Martin MA y Sylvester PE: Clinicopathological studies of oculocerebrorenal syndromes of Lowe, Terrey and McLachlan. *J Ment Defic Res* 24:1-16, 1980.
26. Akasaki M, Fukui S, Sakano T, Tanaka T, Usui T y Yamashina I: Urinary excretion of a large amount of bound sialic acid and undersulfated chondroitin sulfate. A by patients with Lowe's syndrome. *Clin Chim Acta* 89:119-125, 1978.
27. Fujui S, Yoshida H, Tanaka T, Sakano T, Usui T y Yamashina I: Glycosaminoglycan synthesis by cultured skin fibroblasts from a patient with Lowe's syndrome. *J Biol Chem* 256:10313-10318, 1981.
28. Yokoi T y Taniguchi N: Impaired synthesis of intercellular heparan sulfate in skin fibroblasts of Lowe's syndrome. *J Lab Clin Med* 100:461-468, 1982.
29. Yokoi T, Uozaki T y Kasei M: Low urinary excretion of heparan sulfate in three patients with Lowe's syndrome. *Clin Chim Acta* 116:153-160, 1981.
30. Witzleben C, Schoen EJ, Tu WH y McDonald LW: Progressive morphologic renal changes in the oculo-cerebro-renal syndrome of Lowe. *Am J Med* 44:319-324, 1968.
31. Ores RO: Renal changes in oculo-cerebro-renal Syndrome of Lowe. Electron microscopic study. *Arch Path* 89:221-225, 1970.
32. Gobernado JM, Lousa M, Gimeno A y Gonsalvez M: Mitochondrial defects in Lowe's oculocerebrorenal syndrome. *Arch Neurol* 41:208-209, 1984.
33. Dunnhill MS, Millart PR y Oliver D: Acquired cystic disease of the kidneys: a hazard of long-term intermittent maintenance haemodialysis. *J Clin Pathol* 30:868-877, 1977.
34. Krempien B y Ritz E: Acquired cystic transformation of the kidneys of haemodialysed patients. *Virchows Arch A Path Anat Histol* 386:189-200, 1980.
35. López Garrido J, Armas Padrón JR, González-Campora R, Galera Davidson H, Camacho González F y Estefanía Gallardo C: Microquistes renales corticales en el síndrome de Lowe. *An Esp Pédiatr* 22:571-574, 1985.
36. Coma del Corral MJ y Vázquez García JJ: Nefronoptosis y tubulopatía experimental inducida por difenilamina. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona, 1977.