

CASOS CLINICOS

Nefropatía familiar asociada a hiperuricemia

E. González Parra, B. Fanlo, M. Rodeles, F. Jiménez*, C. Albarracín y A. Ortiz

Servicio de Nefrología y *Anatomía Patológica. Hospital del Aire. Madrid.

RESUMEN

Presentamos un caso de nefropatía familiar asociado a elevación del ácido úrico, en un varón joven de 16 años. Los resultados analíticos muestran una insuficiencia renal leve-moderada, hiperuricemia severa con baja excreción renal del ácido úrico. En la biopsia renal no se observa daño intersticial por depósitos de ácido úrico y el estudio de la fosforribosilirofosfato sintetasa e hipoxantinaguaninairofosfato transferasa es normal. Varios miembros de la familia presentan datos de insuficiencia renal crónica e hiperuricemia. Especialmente llamativo es el caso de la madre que desarrolló artritis gotosa a los 32 años. Esta nefropatía no está originada por el depósito de cristales de ácido úrico en el intersticio, ni se debe a un déficit enzimático responsable de la hiperuricemia. Demostramos que no se trata de otras nefropatías familiares más comunes como síndrome de Allport o poliquistosis autosómica recesiva. Concluimos que se trata de una nefropatía úrica familiar, entidad descrita por Duncan y Dixon en 1960, y que se ocasiona, según diversos autores, por un descenso en la eliminación renal de ácido úrico.

Palabras clave: **Nefropatía familiar. Hiperuricemia. Nefropatía intersticial. Hiperuricemia familiar.**

FAMILIAL NEPHROPATHY ASSOCIATED TO HYPERURICEMIA

SUMMARY

We describe a 16 years old man familial nephropathy and high serum uric acid. Laboratory findings include a mild to moderate renal failure, severe hyperuricemia and low renal excretion of uric acid. No interstitial damage from uric acid deposition was observed in a renal biopsy. The enzymes phosphoribosyl-pyrophosphate synthetase and hypoxanthine-guanine-pyrophosphate transferase are normal. Several relatives have chronic renal failure and hyperuricemia. The mother developed gouty arthritis at 32 years old. This nephropathy is not the result of an interstitial deposition of uric acid crystals and the hyperuricemia is not due to enzyme deficiency. This is not a more common familial nephropathy such as Allport syndrome or autosomal recessive polycystic disease.

Recibido: 15-IX-97
En versión definitiva: 21-XI-97
Aceptado: 25-XI-97

Correspondencia: Dr. E. González Parra
Servicio de Nefrología
Hospital del Aire
C/. Arturo Soria, 82
28027 Madrid

Finally, we conclude that this is a familial nephropathy of the type described by Duncan and Dixon in 1960; it is caused, in the opinion of several authors, by a decrease in renal uric acid excretors.

Key words: Familial nephropathy. Hyperuricemia. Chronic interstitial renal disease. Familial hyperuricemia.

INTRODUCCION

La relación entre insuficiencia renal y ácido úrico es bien conocida^{1,2}. La hiperuricemia ocasiona una alteración progresiva de la función renal en el seno de una nefropatía intersticial, aunque se discute si son los depósitos de urato en el intersticio, los causantes del mismo³. Igualmente la insuficiencia renal ocasiona la elevación de la uricemia.

Desde hace 30 años se conoce una forma familiar de nefropatía que motiva una insuficiencia renal en edades tempranas de la vida y que cursa con hiperuricemia⁴ y de la cual se han descrito hasta la actualidad unas 30 familias⁵.

Presentamos el caso de una familia con insuficiencia renal, hiperuricemia e hipouricosuria.

OBSERVACION CLINICA

Varón de 16 años a quien se le detectó en unos análisis ordinarios, una creatinina sérica (Cr) de 1,7 mg/dl, urea de 62 mg/dl, y un úrico (U) de 12 mg/dl. Esta exploración se realizó estudiando el origen de dolores frecuentes en ambos tobillos. Los dolores comenzaron dos años antes, de forma intermitente, sin afectar a otra articulación. A la vista de estos análisis su médico inició tratamiento con alopurinol, y la uricemia se redujo a 6,2 mg/dl. El paciente por lo demás estaba asintomático, y realizaba una vida totalmente normal. No presentaba, astenia, edemas, ni había hipertensión arterial. En ningún momento presentó episodios de artritis, sugestivo de crisis de gota.

No tenía otros antecedentes personales de interés.

En la exploración se registró una TA: 110/60 mmHg. La auscultación cardiopulmonar, exploración abdominal y de extremidades fue normal.

Tras la supresión del alopurinol el paciente presentaba los siguientes datos analíticos: úrico (U) 6,8 mg/dl, creatinina sérica (Cr) 1,4 mg/dl, urea 60 mg/dl, densidad urinaria (D) 1004, proteinuria negativa, aclaramiento de creatinina (CCr): 70 ml/min/1,73 m². Uricosuria: 207 mg/24 h (normal: 300-600), aclaramiento de ácido úrico 2,2 ml/min/1,73 m² (normal: 3,2-12,5), cociente úrico/cre-

atinina séricos de 0,027 (0,04-0,1). El estudio de las enzimas que intervienen en el metabolismo del ácido úrico como fosforribosil-pirofosfato sintetasa e hipoxantinaguanina-pirofosfato transferasa fue normal.

El estudio radiográfico de manos, tobillos y pies fue normal. La ecografía abdominal mostró unos riñones de tamaño y morfología normal.

Biopsia renal: atrofia tubular con engrosamiento de su membrana basal, y áreas con fibrosis intersticial; alguno de los túbulos con depósito de material hialino; mínimo infiltrado inflamatorio de tipo linfocitario; ausencia de cristales de ácido úrico en la parte del cilindro correspondiente a médula; esclerosis glomerular en 10 de 23 glomérulos. En algunos se encontró un engrosamiento de la cápsula de Bowman con contenido de material hialino. La inmunofluorescencia fue negativa.

Microscopía electrónica: en el túbulo proximal, una dilatación del retículo liso, presencia de vacuolas con restos membranosos, y cuerpos mielínicos en su citoplasma, con ocasional disminución del número de vellosidades; en el túbulo contorneado distal engrosamientos zonales de la membrana basal (figs. 1 y 2).

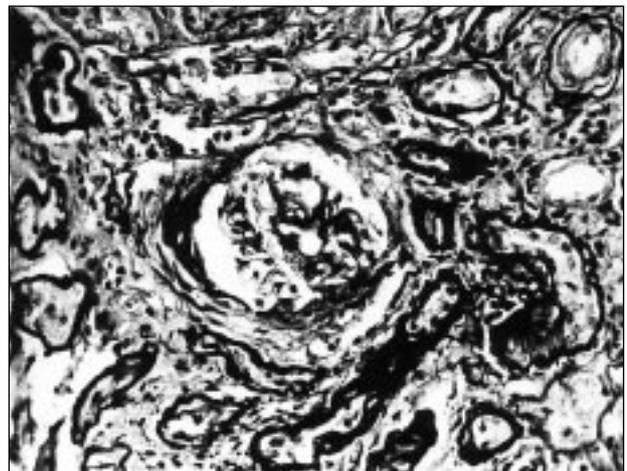


Fig. 1.—Engrosamiento de la membrana basal tubular, de capilares glomerulares, y de la cápsula de Bowman. Atrofia tubular. Aumento del tejido conjuntivo intersticial (PAS, X 20).

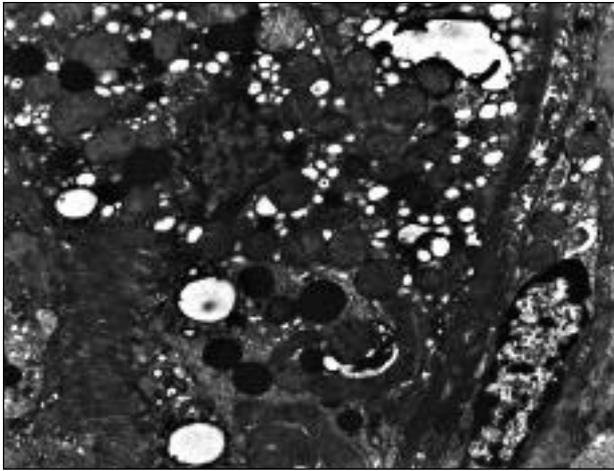


Fig. 2.—Túbulo proximal: presencia de vacuolas con restos membranosos y cuerpos mielínicos (M.E X 6000).

Cuatro años después del diagnóstico, sigue tratado con alopurinol. La creatinina sérica es de 1,6 mg/dl, y la uricemia es normal. No se han vuelto a repetir las artralgiás.

FAMILIA

Antecedentes familiares: madre, abuela materna y tíos maternos con hiperuricemia e hipertensión arterial, la madre además insuficiencia renal moderada y gota. Un primo materno que falleció en diálisis y presentaba hiperuricemia pero nunca se filió el origen de su insuficiencia renal (fig. 3). Los datos de los parientes fallecidos nos fueron aportados por sus familiares con informes.

La madre es una mujer de 54 años, a los 15 años debutó con cuadros de artritis aguda deformante, en pequeñas articulaciones. En un principio fue diagnosticada de artritis reumatoide, por lo que fue tratada con esteroides durante 17 años, además de AINE. A los 32 años se diagnosticó de artritis gotosa, a la vista de un ácido úrico sérico elevado y de episodios de artritis aguda que no cedía con los esteroides y, sobre todo, porque se aislaron cristales de ácido úrico en el líquido sinovial. Presentó tofos en ambas manos. Las radiografías de manos y pies fueron igualmente diagnosticadas de gota. Tratada desde entonces con alopurinol, no ha presentado más episodios de artritis gotosa, ha mejorado su situación clínica y se ha estabilizado su capacidad funcional. Fue remitida a nuestro servicio a los 47 años por presentar cifras de urea y creatinina elevadas.

Evolución de la función renal desde que poseemos datos: creatinina sérica de 1,2 mg/dl en 1981;

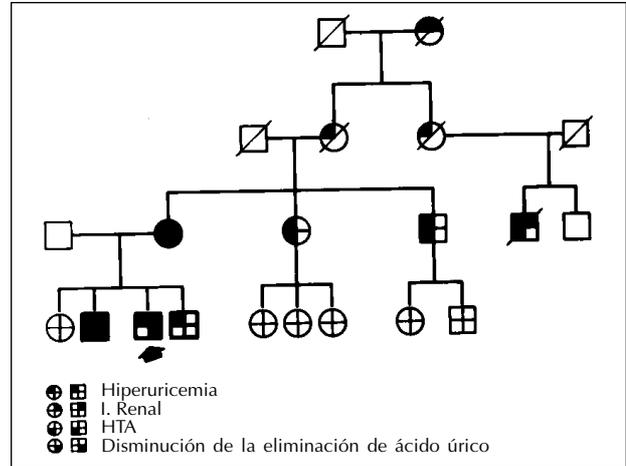


Fig. 3.—Árbol genealógico de la familia. Se observa la herencia autosómica dominante. El desarrollo de insuficiencia renal ocurre en dos familias, cuando la hiperuricemia e hipertensión es común a todas.

2,1 en 1986 cuando comenzó tratamiento con alopurinol; Crs: 2,0 mg/dl actualmente. El úrico fue de 14 mg/dl en 1986 y es de 8,9 en la actualidad. La eliminación de ácido úrico se encuentra por debajo de los límites de la normalidad.

A la vista del cuadro familiar estudiamos a los hermanos del enfermo.

Un hermano de 24 años, varón, clínicamente asintomático, presentó una creatinina de 1,3 mg/dl en 1991, aclaramiento de creatinina de 80 ml/min. El ácido úrico sérico de 11 mg/dl y en orina de 270 mg/24 h con un aclaramiento de ácido úrico de 3 ml/min. En 1997 la creatinina es de 1,8 mg/dl y el ácido úrico de 13 mg/dl; no sigue adecuadamente el tratamiento. Otro hermano varón de 15 años tiene una Crs de 1,1 mg/dl, con un úrico de 8,5 mg/dl, por lo que está siendo seguido igualmente.

Su otra hermana de 25 años, igualmente asintomática, tiene una uricemia, uricosuria y función renal normales.

El resto de su familia viene representada en el árbol genealógico expuesto en la gráfica I; la distribución nos indica que la enfermedad es autosómica dominante.

DISCUSION

Se trata de una forma de nefropatía intersticial familiar asociada a hiperuricemia y gota, similar a la descrita por Duncan y Dixon en 1960⁴ e incluida en la clasificación de McKusick con el número 16.200, denominada nefropatía familiar con gota⁶,

también llamada nefropatía úrica familiar. El comienzo de crisis de gota en una mujer de 20 años ha sido el primer síntoma detectado en esta familia. La existencia de este dato orienta hacia un proceso inusual⁷. La gota es infrecuente en jóvenes, particularmente en las mujeres⁸.

Esta nefropatía debe diferenciarse de otras enfermedades que cursan también con hiperuricemia e insuficiencia renal.

No parece tratarse de hiperuricemia asociada a insuficiencia renal crónica puesto que estos valores de ácido úrico raramente aparece en estadios precoces de alteración de la función renal⁹.

No se trata de una IRC secundaria a hiperuricemia crónica por diversos motivos. En primer lugar, la anatomía patológica no detectó cristales de ácido úrico, ni nefropatía intersticial crónica. En segundo lugar la edad de aparición de la insuficiencia renal crónica por esta causa es muy superior, y ocurre más frecuentemente en edades superiores a 40-50 años. Es excepcional en mujeres y jóvenes^{2,10}. Parece que sólo las alteraciones de la fosforribosilpirofosfato sintetasa y hipoxantina guanina pirofosfato transferasa pueden causarlo, alteraciones éstas que no existen en este enfermo.

Debe diferenciarse también de aquellas nefropatías familiares que cursan con hiperuricemia¹¹. Así, los defectos de la hipoxantina guanina fosforribosil transferasa, glucosa 6-fosfatasa, aumento de la actividad de la pp-ribosa p-sintetasa, otras nefritis hereditarias como el síndrome de Allport, poliquistosis autosómica recesiva, hiperuricemia familiar ligada al sexo y la nefronoptosis juvenil^{12,13}.

La herencia de la nefropatía úrica familiar es autosómica dominante, con la única excepción de una familia¹⁴ en la cual se describió una herencia recesiva ligada al cromosoma X. Esta familia sin embargo presentaba notables diferencias a las descritas, lo que hace que posiblemente no se trate de la misma entidad.

El comienzo del cuadro en las familias descritas suele cursar con gota y enfermedad renal antes de los 30 años^{15,16}, aunque en varias familias el comienzo tuvo lugar en mayores de 40 años. La clínica que presenta la familia estudiada es semejante a la vista en otras, sin embargo la gran variedad de síntomas hace difícil compararlas.

La alteración de la función renal suele comenzar, en los casos estudiados, en edades tempranas y sigue una rápida evolución hacia la insuficiencia renal terminal^{4,12,17,18}. Otras familias no evolucionaron de la misma forma, y no desarrollaron una insuficiencia renal terminal¹³. Como indicador precoz de nefropatía, es característico un rápido deterioro de la capacidad para concentrar la orina. Esta caracterís-

tica no está presente en la familia estudiada por nosotros. Aunque el tamaño renal suele ser normal, se han descrito casos con un tamaño renal disminuida en el momento del diagnóstico^{4,19}.

Todas las familias presentaban en alguno de sus miembros clínica de artritis gotosa. La hipertensión arterial no ha sido constante, aunque si frecuente, en la mayoría de las familias^{12,18-20}. Suelen afectar-se personas de ambos sexos, aunque en unas pocas se manifestó exclusivamente en varones²¹ y en otras sólo en mujeres¹⁸.

Las biopsias renales ponen de manifiesto una forma inusual de nefropatía tubulointersticial focal con esclerosis glomerular, atrofia tubular y fibrosis intersticial focal con infiltración celular^{10,13,17,20,22,23}. No se han observado cristales de ácido úrico, ni células gigantes propias de la nefropatía intersticial por ácido úrico. El estudio de microscopio electrónico muestra un engrosamiento de la membrana basal de la cápsula de Bowman y de la membrana basal glomerular. Leuman y cols.²⁰ han descrito mitocondrias gigantes y vacuolas en las células epiteliales del túbulo contorneado proximal. Las arterias y arteriolas presentan lesiones semejantes a las vistas en la hipertensión arterial, aunque la mayoría de los pacientes biopsiados fueron jóvenes normotensos^{12,18,20}.

La mayoría de los autores piensan que el mecanismo patogénico consiste en una alteración en el componente excretor del ácido úrico en los túbulos, al demostrarse en la mayoría de las familias un descenso en la eliminación urinaria de ácido úrico. Sólo tres autores han observado una excreción urinaria de ácido úrico normal^{13,18,22}. En gran parte de las familias se estudió la afectación metabólica, y se observó la ausencia de una síntesis inadecuada de purinas, con una actividad normal de los enzimas encargados del metabolismo del ácido úrico^{5,17,18,20,24}.

La observación de alteraciones isquémicas glomerulares ha inducido a Puig y cols.⁵ a establecer la hipótesis de que los cambios hemodinámicos renales son los primeros responsables del cuadro. La vasoconstricción renal explicaría el incremento del úrico sérico, antes incluso de desarrollar insuficiencia renal o HTA. Esta afectación del flujo renal es el principal determinante del descenso de la excreción urinaria del ácido úrico. Sobre el origen del descenso del flujo renal se puede especular con la posibilidad de que existe un desbalance de los mediadores de vasodilatación/constricción renal de herencia autosómica dominante.

En ninguna de las familias descritas se han observado anomalías en los enzimas que intervienen en el metabolismo de las purinas y que oca-

sionan, entre otras lesiones, daño renal en los jóvenes, como el que existe en el síndrome de Lesch-Nygan, o en la deficiencia de adenosina fosforribosiltransferasa^{11,17,22}.

La evolución de la nefropatía ha sido distinta según los autores. La mayoría de las familias evolucionan de forma progresiva hacia la insuficiencia renal crónica terminal. En dos casos esta evolución no ocurrió¹², y en otra familia existió un descenso rápido del filtrado glomerular con resultado de muerte por fracaso renal en 1-2 años^{18,23}.

No existe un claro consenso en cuanto al tratamiento. La mayoría de los autores han usado alopurinol, que ententece el deterioro de la función renal en la mayor parte de los casos, si bien varias familias no han mejorado con el mismo^{17,19,23,25}. En todos aquellos en que no hubo respuesta al tratamiento con alopurinol se constató un deterioro importante de la función renal al inicio del proceso, así como un mal control de la tensión arterial, lo que pudo contribuir a la mala evolución. La mayoría de las familias que respondieron al tratamiento con alopurinol lo iniciaron de forma temprana y eran normotensas.

Pensamos de que se trata de una entidad más común de lo diagnosticado hasta ahora y que debe sospecharse ante la presencia de más de un miembro de una familia de insuficiencia renal, hiperuricemia y gota.

Bibliografía

- Berger L, Yu TF: Renal function in gout. An analysis of 524 gouty subjects including long-term follow-up studies. *Am J Med* 59: 605-613, 1975.
- Yu TF, Berger L: Impaired renal function in gout. *Am J Med* 72: 95-100, 1982.
- Beck LH: Requiem for gouty nephropathy. *Kidney Int* 30: 280-287, 1986.
- Duncan H, Dixon J: Gout, familial hyperuricemia, and renal disease. *Q J Med* 29: 127-134, 1960.
- Puig JG, Miranda ME, Mateo F, Picazo L, Jiménez ML, Calvin TS, Gil AA: Hereditary nephropathy associated with hyperuricemia and gout. *Arch Intern Med* 153: 357-365, 1993.
- McKusick VA: Mendelian inheritance in man: catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive and X-linked phenotypes. 9th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1990.
- Cohn RM, Roth KS: Disorders of purine and pyrimidine metabolism. In: *Metabolic disease: a guide to early recognition*. Philadelphia, Saunders, chap 36: 380-389, 1983.
- Simmonds HA: Purine and pyrimidine disorders. In: Holton JB. *The inherited metabolic diseases*. Churchill Livingstone, Edinburgh. 1987: 215, 1987.
- Wyngaarden JB, Kelley WN: Hyperuricemia and gout in acquired renal disease. In: *Gout and hyperuricemia*. Nueva York, Grune y Stratton, chap 27: 356-359, 1976.
- Fessel WJ: Renal outcomes of gout and hyperuricemia. *Am J Med* 67: 74-82, 1979.
- Calabrese G, Simmonds HA, Cameron JS, Davies PM: Precocious familial gout with reduced fractional urate clearance and normal purine enzymes. *Q J Med* 75: 441-450, 1990.
- Massari PU, Hsu CH, Barnes RV, Fox IH, Gikas PW, Weller JM: Familial hyperuricemia and renal disease. *Arch Intern Med* 140: 680-684, 1980.
- Van Goor W, Kooiker CJ, Dorhout Mees EJ: An unusual form of renal disease associated with gout and hypertension. *J Clin Pathol* 24: 354-359, 1971.
- Westberg NG, Rosén E, Waldeström W: Recessive X-linked hyperuricemia with gout and renal damage, normal activity of hypoxanthine phosphoribosyltransferase and resistance to azaguanine. *Acta Med Scand* 205: 163-167, 1979.
- Owen-Smith BD: Familial gout, hyperuricaemia, and renal impairment. *Ann Rheum Dis* 42: 87-88, 1983.
- Reiter L, Brown MA, Edmonds J: Familial hyperuricemic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 25 (2): 235-241, 1995.
- Foreman JW, Yudkoff M: Familial hyperuricemia and renal insufficiency. *Child Nephrol Urol* 10: 115-118, 1990.
- Simmonds HA, Warren DJ, Cameron JS, Potter CF, Farebrother DA: Familial gout and renal failure in young women. *Clin Nephrol* 14: 176-182, 1980.
- Warren DJ, Simmonds HA, Gibson T, Naik RB: Familial gout and renal failure. *Arch Dis Child* 56: 699-704, 1981.
- Macdermot KD, Allsop J, Watts WE: The rate of purine synthesis de novo in blood mononuclear cells in vitro from patients with familial hyperuricaemic nephropathy. *Clin Sci* 67: 249-258, 1984.
- Leumann EP, Wegmann J: Familial nephropathy with hyperuricemia and gout. *Nephron* 34: 51-57, 1983.
- Moro F, Ogg CS, Simmonds HA, Cameron JS, Chantler C, McBride MB, Duley JA, Davies PM: Familial juvenile gouty nephropathy with renal urate hypoexcretion preceding renal disease. *Clin Nephrol* 35: 263-269, 1991.
- Richmond JM, Kincaid-Smith P, Whitworth JA, Becker GJ: Familial urate nephropathy. *Clin Nephrol* 16: 163-168, 1981.
- Hisatome I, Kosaka H, Ohtahara K, Tsuboi M, Manabe I, Ohtahara A, Sawaguchi M, Igawa O, Tanaka Y, Fujimoto Y, Yoshida A, Takeda A, Shigemasa C: Renal handling of urate in a patient with familial juvenile gouty nephropathy. *Intern Med* 35 (7): 564-8, 1996.
- Thompson GR, Weiss JJ, Goldman RT, Rigg GA: Familial occurrence of hyperuricemia, gout, and medullary cystic disease. *Arch Intern Med* 138: 1614-1617, 1978.