

Nefronoptisi: una causa infreqüent de poliúria i polidípsia

Sílvia Burgaya¹, Neus Roca²

¹ EAP Manlleu. Manlleu (Barcelona) ² Nefrologia Pediàtrica, Servei de Pediatria. Hospital Universitari de Vic. Vic (Barcelona)

RESUM

Introducció. La nefronoptisi és una malaltia renal quística d'herència autosòmica recessiva causada per mutacions en diversos gens que codifiquen la proteïna nefrocistina. Clínicament es caracteritza per poliúria, polidípsia i enuresi secundària. Segons l'edat d'aparició de la malaltia renal crònica terminal es classifica en tres formes: infantil, juvenil i adolescent.

Cas clínic. Es presenta el cas d'un pacient d'11 anys amb poliúria i polidípsia de dos mesos d'evolució amb antecedents familiars de consanguinitat i de malaltia renal. Es fa una anàlisi de sang, recollida d'orina de 24 hores i ecografia abdominal en què destaca poliúria i hipoosmolalitat urinària, juntament amb uns ronyons hiperecogènics compatibles amb nefropatia mèdica. Se sol·licita un estudi genètic que mostra una deleció completa del gen NPHP1 i confirma el diagnòstic de nefronoptisi juvenil.

Comentaris. La nefronoptisi és una malaltia renal poc comuna, però es considera la causa genètica més freqüent de malaltia renal terminal en pediatria. El diagnòstic es fa mitjançant una anàlisi genètica, i com que actualment no hi ha un tractament específic per a aquesta malaltia, el maneig és de suport; el trasplantament renal és el tractament definitiu.

Paraules clau: Malaltia renal crònica. Malaltia quística renal. Nefronoptisi. Ciliopaties.

NEFRONOPHTHISIS: A RARE CAUSE OF POLYURIA AND POLYDIPSIA

Introducció. La nefronoptisi es una enfermedad renal quística de herencia autosómica recesiva causada por mutaciones en diferentes genes que codifican para la proteína nefrocistina. Clínicamente se caracteriza por poliuria, polidipsia y enuresis secundaria. Según la edad de aparición de la enfermedad renal crónica terminal se clasifica en tres formas: infantil, juvenil y adolescente.

Correspondència

Sílvia Burgaya Subirana
ABS Manlleu
C/ Castellot, 17. 08560 Manlleu (Barcelona)
sburgaya.cc.ics@gencat.cat

Treball rebut: 12.04.2023 - Treball acceptat: 03.09.2023

Burgaya S, Roca N.
Nefronoptisi: una causa infreqüent de poliúria i polidípsia.
Pediàtr Catalana. 2024;84(3):125-7.

Caso clínico. Se presenta el caso de un paciente de 11 años con poliuria y polidipsia de dos meses de evolución con antecedentes familiares de consanguinidad y de enfermedad renal. Se realiza un análisis de sangre, recogida de orina de 24 horas y una ecografía abdominal donde destaca poliuria y hipoosmolalidad urinaria junto con unos riñones hiperecogénicos compatibles con una nefropatía médica. Se solicita estudio genético que muestra una delección completa del gen NPHP1 que confirma el diagnóstico de nefronoptisis juvenil.

Comentarios. La nefronoptisis es una enfermedad renal poco común, pero se considera la causa genética más frecuente de enfermedad renal terminal en pediatria. El diagnóstico se realiza a través de un análisis genético y debido a que actualmente no existe un tratamiento específico para esta enfermedad, el manejo es de soporte, y el trasplante renal es el tratamiento definitivo.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica. Enfermedad quística renal. Nefronoptisis. Ciliopatías.

NEPHRONOPHTHISIS: A RARE CAUSE OF POLYURIA AND POLYDIPSIA

Introduction. Nephronophthosis is an autosomal recessive cystic kidney disease and is caused by mutations in several genes that code for the nephrocystin protein. Clinically it is characterized by polyuria, polydipsia and secondary enuresis. According to the age of onset of terminal chronic kidney disease, it is classified into 3 forms: infantile, juvenile and adolescent.

Case report. The case of an 11-year-old patient with polyuria and polydipsia of 2 months of evolution with a family history of consanguinity and kidney disease is presented. A blood test, 24-hour time urine collection and abdominal ultrasound are performed with the findings of polyuria and urinary hypoosmolality with hyperechogenic kidneys compatible with medical nephropathy. A genetic study is requested showing a complete deletion of the NPHP1 gene confirming the diagnosis of juvenile nephronophthosis.

Comments. Nephronophthosis is an uncommon kidney disease but is considered the most common genetic cause of end-stage renal disease in pediatrics. The diagnosis is made through a genetic analysis and since there is currently no specific treatment for this disease, the management is supportive, with kidney transplantation being the definitive treatment.

Keywords: Chronic kidney disease. Cystic kidney disease. Nephronophthosis. Ciliopathies.

Introducció

La nefronoptisi (NPHP) és una malaltia tubulointersticial crònica d'herència autosòmica recessiva, que es caracteritza per l'aparició de quists renals, dismi-

nució de la capacitat de concentració renal i progressió a malaltia renal terminal abans dels 30 anys¹⁻⁵. És la causa genètica més freqüent de malaltia renal terminal en infants i adults¹⁻⁵. La incidència varia des de 1/50.000 nascuts vius a Finlàndia i al Canadà fins a 1/1.000.000 als Estats Units¹⁻⁵. No hi ha un tractament específic i aquest es basa en el maneig conservador de la insuficiència renal crònica. El trasplantament renal és el tractament definitiu.

Cas clínic

Nen d'11 anys que acut a la consulta d'atenció primària per poliúria i polidipsia de dos mesos d'evolució. No refereix nictúria.

Com a antecedents familiars destaca que els seus pares són consanguinis. Té quatre germans sans, però el tiet matern va requerir un trasplantament renal als 15 anys, no recorden el tipus de patologia renal basal. Així mateix, la tieta materna va ser èxitus per una nefropatia no filiada.

Com a antecedents personals destaca estrabisme i problemes de refracció.

Presenta unes constants normals amb una tensió arterial de 106/68 mmHg (normal per percentil d'edat i talla) i una exploració física per aparells normal.

Davant dels antecedents familiars i la història descrita, se sol·licita analítica de sang, recollida d'orina de 24 hores, ecografia abdominal i derivació a nefrologia pediàtrica per a estudi. En l'analítica de sang destaca una creatinina de 0,72 mg/dL amb un filtrat glomerular estimat segons l'equació de Schwartz modificada de 80 mL/min/1,73m² (corresponent a un estadi G2-lleument disminuït de la classificació de malaltia renal crònica de les guies KDIGO). També presenta una parathormona de 147 pg/mL amb una vitamina D de 12 ng/mL, i copeptina de 43,4 pmol/L. La resta de l'analítica de sang és normal, amb ions (sodi, potassi, magnesi, clorur, fosfat) normals i una osmolalitat plasmàtica de 293 mOsmol/kg. En la recollida d'orina de 24 hores destaca una poliúria de 5,8 mL/kg/h i una hipoosmolalitat urinària de 160 mOsmol/kg. L'excreció fraccional de sodi, potassi, clor, calci i urats va resultar normal. No s'observa proteïnúria ni hematúria.

A l'ecografia s'observen uns ronyons hiperecogènics compatibles amb una nefropatia mèdica (Fig. 1). Rebem l'informe clínic del tiet matern amb un diagnòstic de nefronoptisi juvenil. Davant la clínica, les troballes en les exploracions complementàries descrites i els antecedents familiars en una família consanguínia, se sospita de nefronoptisi amb un hiperparatiroidisme secundari. S'inicia tractament amb vitamina D a 4.000 UI/dia i es fa un estudi genètic. En l'estudi genètic es detecta una deleció completa d'ambdues còpies del gen NPHP1, i es confirma el diagnòstic de nefronoptisi juvenil.



Fig. 1. Ecografia renal que mostra ronyons de mida normal amb hiperecogenicitat, suggestius de nefropatia.

Discussió

La nefronoptisi (NPHP) és una malaltia tubulointersticial crònica d'herència autosòmica recessiva, que es caracteritza per aparició de quists renals, disminució de la capacitat de concentració renal i progressió a malaltia renal terminal abans dels 30 anys¹⁻⁶. Tot i ser una malaltia poc comuna (incidència d'entre 1/50.000 i 1/1.000.000 nats vius) és la causa genètica més freqüent d'insuficiència renal terminal en l'edat pediàtrica¹⁻⁶. Està causada per mutacions en diversos gens que codifiquen la proteïna nefrocistina^{1,3-6}. Es coneixen més de 25 gens implicats i hi ha diferents subtipus de nefronoptisi segons el gen afectat¹⁻³. La mutació més freqüent és la que s'observa en el gen NPHP1 (reportat en el 20% dels casos)¹⁻⁶.

Clínicament es caracteritza per símptomes derivats de l'afectació tubulointersticial amb un dèficit de concentració urinària: poliúria, polidipsia, ingesta regular de líquids a la nit amb nictúria i una enuresi

TAULA I

Classificació de les nefronoptisis

	NPHP infantil	NPHP juvenil	NPHP adolescent
Gen principal	NPHP2	NPHP1	NPHP3
Edat de desenvolupament de la malaltia renal crònica terminal	1-3 anys (mitjana d'1 any)	13 anys de mitjana	4-37 anys (mitjana de 19 anys)
Presentació	Prenatal: oligoamni	Poliúria, polidipsia i anèmia	Poliúria i polidipsia
Hipertensió	Greu	No	No
Manifestacions extrarenals	80% (situs inversus, retinitis pigmentària, 50% hepàtiques, 20% defectes cardíacs)	10-20% (troballes associades a síndromes com Senior-Loken, Cogan, Mainzer-Saldino o Joubert)	10-20%
Aspecte renal per ecografia	Ronyons de mida variable amb hiperecogenicitat cortical amb quists o sense.	Ronyons de mida conservada o disminuïda. Hiperecogenicitat cortical i pèrdua de diferenciació corticomedul·lar amb quists o sense	Ronyons de mida conservada o disminuïda. Hiperecogenicitat cortical i pèrdua de diferenciació corticomedul·lar amb quists o sense
Histologia	Atròfia tubular, falta de canvis a la membrana basal tubular, fibrosi intersticial, dilatació quística del túbul col·lector, ronyons augmentats de mida	Atròfia tubular, disrupció de la membrana basal tubular, quists al marge corticomedul·lar, fibrosi intersticial difusa amb inflamació crònica	Similar a la NPHP juvenil

NPHP: nefronoptisi

nocturna secundària. També pot aparèixer anèmia i retard del creixement. Típicament presenta una anàlítica d'orina sense evidència de proteïnúria o hemàtúria fins a les fases finals de la malaltia³⁻⁶. Posteriorment els símptomes aniran associats a la progressió de la malaltia renal crònica¹⁻⁶. La NPHP es classifica en tres formes clíniques segons l'edat de presentació de la malaltia renal terminal: infantil, juvenil i adolescent¹⁻⁶ (Taula I). Les manifestacions extrarenals succeeixen en aproximadament el 10-20% dels casos i inclouen retinitis pigmentària, defectes ossis, fibrosi hepàtica, anomalies neurològiques i defectes cardíacs¹⁻⁶. La NPHP també és una troballa clínica important en diverses síndromes (Senior-Loken, Joubert, Meckel-Gruber, Cogan i Sensenbrenner i distròfia toràcica asfíxiant)²⁻⁴.

El diagnòstic de sospita de la NPHP es basa en la clínica (poliúria i polidipsia) en un pacient amb antecedents familiars de malaltia renal (com és el cas del nostre pacient) i es confirma mitjançant l'anàlisi genètica. El rol de la biòpsia renal és controvertit i es limita als casos en què no estigui disponible el test genètic o s'obtingui un resultat negatiu, així com en els casos en què sigui necessari per distingir-lo d'altres diagnòstics diferencials^{1,3-6}.

L'ecografia renal mostra inicialment uns ronyons de mida normal, un increment de l'ecogenicitat amb una pobra diferenciació corticomedul·lar i quists corticomedul·lars i posteriorment ronyons petits i atròfics amb un increment de l'ecogenicitat^{1,3-6}. Com ja s'ha comentat, la biòpsia renal no es fa d'entrada, però histològicament es caracteritza per una atròfia tubular amb un aprimament de la membrana basal tubular, quists al marge corticomedul·lar i fibrosi intersticial difusa^{1,3,4,6}.

El diagnòstic diferencial d'aquesta malaltia s'ha de fer amb la malaltia renal poliquística autosòmica dominant d'aparició precoç i amb la malaltia renal poliquística autosòmica recessiva. L'ecografia renal pot ser útil en el diagnòstic diferencial, però les proves genètiques ens permetran fer el diagnòstic definitiu³.

Pel que fa al tractament, no existeix una teràpia curativa. L'abordatge es basa en el tractament de suport, centrant-se en desaccelerar la progressió a malaltia renal crònica, controlar les complicacions i les manifestacions extrarenals i mantenir el creixement^{1-3,5-6}.

El tractament definitiu és el trasplantament renal, que es fa quan la malaltia evoluciona a malaltia renal crònica terminal. Els resultats post-trasplantament són excel·lents, ja que no s'han observat recurrències en aquests pacients^{1-3,6}.

Bibliografia

- Pitón M, Gregorini L, Bullor C, Ejdin A, López Vieyto D, Lis D, et al. Nefronoptisi: reporte de un caso pediátrico. Arch Argent Pediatr. 2022;120(3):e142-e146.
- Stokman M, Lilien M, Knoers N. Nephronophthisis-Related Cilopathies. A: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews®. 2016Jun23. Accessible a la xarxa [data de consulta: 2-03-2023]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. PMID: 27336129.
- Luo F, Tao YH. Nephronophthisis: A review of genotype-phenotype correlation. Nephrology (Carlton). 2018;23(10):904-11.
- Wolf MT, Hildebrand F. Nephronophthisis. Pediatr Nephrol. 2011;26(2):181-94.
- Serrano Valls M, Lucas Collantes C, Aparicio López C. Enfermedades quísticas renales. Pediatr Integral. 2017;XXI(8):541-8.
- Arango Sancho P, Madrid Aris A. Nefronoptisi. A: Lorenzo V, López Gómez JM, editors. Nefrología al día. ISSN: 2659-2606. Disponible a: <https://www.nefrologialdia.org/256>.