

## Displasia renorretiniana y síndrome de Klinefelter. Asociación no descrita

A. OTERO GONZALEZ \*, D. SANCHEZ-GUISANDE \*, X. L. TEMES MONTES \*, C. SANTOS Q. \*, J. GIL \*, M. CALVO PESTONIT \*\*, S. PEREIRA GONZALEZ \*\*\* y A. ANSEDE \*\*\*.

\* Sección de Nefrología.

\* Servicio de Anatomía Patológica. Residencia Sanitaria de la S. S. «Nuestra Señora del Cristal». Orense.

\*\*\* Servicio de Genética. Hospital General de Galicia. Santiago de Compostela (La Coruña).

### RESUMEN

Se describe el caso clínico de un paciente de 21 años de edad con síndrome poliuria-polidipsia, enuresis y progresivo desarrollo de insuficiencia renal terminal. El estudio histológico del tejido renal era compatible con nefronoptosis juvenil-enfermedad quística medular y en el examen de fondo de ojo se objetivó una retinitis pigmentaria. El cariotipo mostraba una fórmula aneuploide 47 XXY (síndrome de Klinefelter).

Se documenta esta asociación no descrita y se especula sobre una posible vía patogénica.

Palabras clave: Displasia renorretiniana. Síndrome de Klinefelter.

### JUVENILE NEPHRONOPHTHISIS, RETINITIS PIGMENTOSA, AND KLINEFELTER SYNDROME. AN UNREPORTED ASSOCIATION

### SUMMARY

This report describes the case of a 21 year old male with a «Polyuria-polydipsia-enuresis syndrome» and progressive development of end-stage renal failure. The histology of kidney tissue was consistent with «nephronophthisis-medullary cystic disease» and the ophthalmoscopic examination revealed a retinitis pigmentosa. The karyotype showed a 47 XXY chromosomal pattern (Klinefelter syndrome).

This association has not been previously reported. The authors speculate upon the possible pathogenetic link.

Key words: Renoretinal dysplasia. Klinefelter syndrome.

### INTRODUCCION

En el año 1960, CONTRERAS y col.<sup>1</sup> documentaron el primer caso de displasia renorretiniana, conocida en la actualidad como síndrome de Senior-Loken<sup>2</sup> y posteriormente se han descrito nuevos casos<sup>3-5</sup>. En 1944 THORN y cols.<sup>6</sup> mostraron 2 casos de insuficiencia renal que simulaban «insuficiencia corticosuprarrenal» y con formaciones quísticas en la unión corticomedular, un año más tarde SMITH y GRAHAM<sup>7</sup> describieron un nuevo caso, defi-

niéndose esta entidad como enfermedad quística de la médula renal (EQM) y posteriormente, FANCONI y cols.<sup>8</sup> muestran dos familias europeas con insuficiencia renal progresiva y quistes corticomedulares, y se propuso para esta entidad la denominación de nefronoptosis familiar juvenil (NFJ). En la actualidad y habida cuenta de la similitud existente entre todos los casos descritos, estos padecimientos se engloban en el «complejo nefronoptosis-enfermedad quístico-medular» siguiendo la terminología de SCHINKE<sup>4</sup> y GRADNER<sup>9</sup>, en la que la displasia renorretiniana representa una variedad con herencia autosómica recesiva.

Clínicamente, el «complejo» nefronoptosis-enfermedad quística de la médula» se caracteriza por poliuria-polidipsia, enuresis con mínimas alteraciones del sedimento y de forma lenta y progresiva conduce a la insuficiencia renal terminal (IRT). Dado que estas entidades no se pueden distinguir entre sí por las alteraciones his-

Recibido: 7-III-1983.

En forma definitiva: 21-X-1983.

Aceptado: 8-XI-1983.

Correspondencia: Dr. A. Otero González.  
Sección de Nefrología.  
Residencia Sanitaria «Nuestra Señora del Cristal».  
Calle Ramón Puga, 54.  
Orense.

tológicas o funcionales, algunos autores<sup>4-10</sup> han propuesto que la diferenciación se podría establecer por el tipo de herencia, autosómica recesiva para la NFJ y dominante para la EQM y han sido descritos casos esporádicos<sup>4, 10, 11</sup>. Frecuentemente, el «complejo» se asocia a alteraciones extrarrenales además de las oculares, como fibrosis hepática congénita<sup>12-14</sup>, alteraciones óseas<sup>15, 18</sup>, neurológicas<sup>19, 20</sup> y metabólicas<sup>20, 22</sup>.

Hasta la actualidad no fue descrita su asociación al síndrome de Klinefelter, aunque en un caso de síndrome de Alport fue documentada dicha alteración cromosómica<sup>23</sup>.

### CASO CLINICO

Paciente varón de 21 años de edad, el menor de seis hermanos e hijo de un matrimonio no consanguíneo y sin antecedentes familiares de enfermedad renal. Nació de embarazo y parto normales y sin alteraciones en el desarrollo psíquico. Fue enviado desde otro centro por «insuficiencia renal» y entre sus antecedentes personales destacaba: neuresis más llamativa hasta los 8 años, poliuria y polidipsia «desde siempre», sin poder precisar el momento de inicio. No refería infecciones urinarias de repetición, hematuria ni cólicos nefríticos. Cuatro años antes de su ingreso presentaba dificultades para la deambulación y se le habían deformado las piernas, siendo intervenido quirúrgicamente por «Genu valgum» bilateral. Desde hacía 3 años refería dificultad para la visión proximal.

En la exploración física destacaba: tensión arterial de 120/60 mmHg. Talla, 159 cm. con percentil 3. Marcada palidez de piel y mucosas, sin adenopatías, bocio ni ginecomastia. La auscultación cardiorrespiratoria era normal, no se palpaban visceromegalias y los pulsos periféricos eran normales. El estudio de fondo de ojo mostraba una retinopatía pigmentaria y la exploración neurológica era normal. Los testes eran pequeños y con disminución del vello pubiano.

Los datos analíticos eran: hematocrito, 20 %; hematíes, 2.200.000 mm<sup>3</sup>; leucocitos, 10.000/mm<sup>3</sup>, con fórmula leucocitaria normal. Urea de 265 mg/dl., creatinina plasmática de 7,6 mg/dl. y aclaramiento de creatinina 9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Calcio, 9,4 mg/dl.; fósforo, 3,7 mg/dl.; fosfatasa alcalina, 150 U/l., y PTH-C, 10 ng/dl. Glucosa, bilirrubina, transaminasas, proteinograma, inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA, IgE), fracción 3 y 4 del complemento dentro de límites de la normalidad. La gasometría arterial mostraba: pH: 7,2; CO<sub>2</sub> T, 20,7; CO<sub>2</sub>H: 16,5; PCO<sub>2</sub>: 27; y PO<sub>2</sub>: 100. La densidad urinaria era de 1.005, natriuria de 110 mEq/l. con calciuria, fosfaturia y uricosuria normales, y proteinuria y glucosuria negativas. El cultivo de crina fue estéril.

En las urografías intravenosas se apreciaron riñones de pequeño tamaño, sin escotaduras, y en la cistografía no se objetivó reflujo. La serie ósea radiológica mostraba alteraciones compatibles con osteítis fibroquística y la velocidad de conducción motora medida en nervio ciático poplíteo externo izquierdo era de 25 m/seg. El electrocardiograma y audiograma eran normales. La campimetría mostraba un islote de visión central, bilateral muy reducido (Fig. 1) y el electroretinograma era plano para todos los estímulos.

Se practicó biopsia renal mediante lumbotomía, y por microscopia óptica (Fig. 2) se observó que el intersticio estaba infiltrado por células redondas con marcada fibrosis, preferentemente en torno a los túbulos y algunos grupos aparecen «quisticamente» dilatados y tapizados por un epitelio plano, y la membrana basal tubular está intensamente ensanchada y engrosada. Las estructuras vasculares eran normales. A nivel glomerular, el 10 % estaban hialinizados y el resto indemnes. El estudio por inmunofluorescencia fue negativo para IgG, IgA, IgM, IgE, C'3, C'4 y fibrinógeno. No se realizó microscopia electrónica.

El cariotipo (Fig. 3), realizado sobre linfocitos de sangre periférica mediante cultivo de 72 horas, choque hipotónico y valoración microfotográfica se apreció una fórmula aneuploide 47 XXY.

Se realizaron varias sesiones de depuración extrarrenal mediante diálisis peritoneal desarrollando sepsis por *Bacteroides fragilis* y posteriormente hipoacusia neurosensorial por uso de aminoglucósidos. Una vez superado el cuadro agudo séptico fue incluido en programa de hemodiálisis periódica de mantenimiento.

El estudio familiar no reveló enfermedad renal ni retiniana.

### COMENTARIOS

La displasia renoretiniana representa una variedad del complejo nefronoptosis juvenil-enfermedad quística medular<sup>4, 7</sup> con herencia autosómica recesiva. Su mecanismo etiopatogénico es desconocido, pero se piensa que un defecto genético y por la selección de clones anormales se condicionan defectos enzimáticos de las lipoproteínas de la membrana basal tubular y consecuentemente se producen alteraciones en el transporte tubular del agua, dando lugar a formaciones quísticas y fibrosis<sup>4</sup>. La retinopatía pigmentaria es presumiblemente secundaria a una alteración genética autosómica recesiva y además se asocia a enfermedades caracterizadas por el trastorno del metabolismo de los lípidos como enfermedad de Gaucher, leucodistrofia metacromática y síndrome de Refsum<sup>24</sup>.

En la displasia renoretiniana el síndrome poliuria-polidipsia es de «años» de evolución, pero a veces el comienzo de los síntomas es insidioso y en algunos casos aparecen antes del primer año de edad, pero en nuestro paciente no se pudo establecer la edad de comienzo de la enfermedad. De forma lenta y progresiva conduce a la IRT sobre la segunda década de la vida<sup>3, 4</sup> y completa el cuadro clínico el retraso ponderoestatural y la retinopatía pigmentaria, con electroretinograma plano y audiograma normal como en el presente caso. Otros datos diagnósticos fueron la historia clínica personal aún sin nefropatía familiar, dado que su herencia es recesiva y además se han descrito casos esporádicos<sup>4, 10</sup>. Por los datos analíticos se descarta la existencia de tubulopatías y los estudios radiológicos, que mostraban una reducción uniforme del tamaño de los riñones y sin reflujo, permitió diferencia esta entidad de otros padecimientos tal como uropatías malformativas o poliquistosis renal. Por la biopsia renal se objetivó túbulos dilatados y ectásicos, pero sin claras malformaciones quísticas, aunque éstas no son patognómicas del padecimiento y además no siempre se pueden demostrar. Así en el material de biopsia obtenido por punción se pudieron observar en el 11 % de los casos y en el 67 % cuando la pieza era de nefrectomía o autopsia<sup>7</sup>. En su ausencia, la lesión específica de la enfermedad es el engrosamiento y aspecto laminal de la membrana basal tubular<sup>25</sup>. La hipertensión arterial severa se encuentra en el 30 % de los casos y en fases terminales de la insuficiencia renal<sup>15</sup>. Nuestro pa-

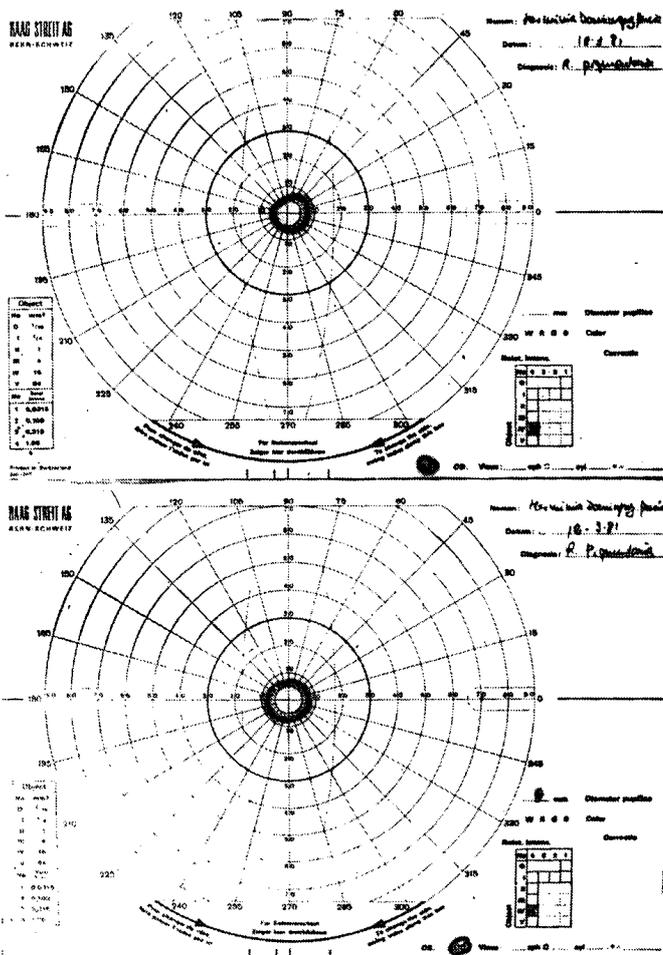


Fig. 1.—Campimetría. Islote de visión central bilateral.

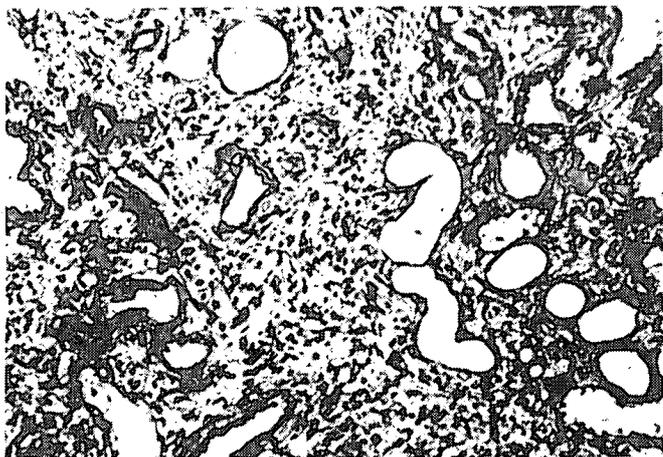


Fig. 2.—Tejido renal con túbulos ectásicos, engrosamiento de membrana basal tubular y marcada fibrosis intersticial. Hematoxilina-eosina  $\times 200$ .

ciente en el momento del diagnóstico e inclusión en programa de hemodiálisis estaba normotenso.

El síndrome de Klinefelter fue descrito en el año 1942<sup>26</sup> y es el ejemplo más común de hipogonadismo masculino, en el que la presencia de un cromosoma X supernumerario representa el factor etiológico subyacente fundamental. Se caracteriza por ginecomastia verdadera con frecuencia de aparición variable y hábito enucoide. A nivel testicular los túbulos seminíferos son atrofi-

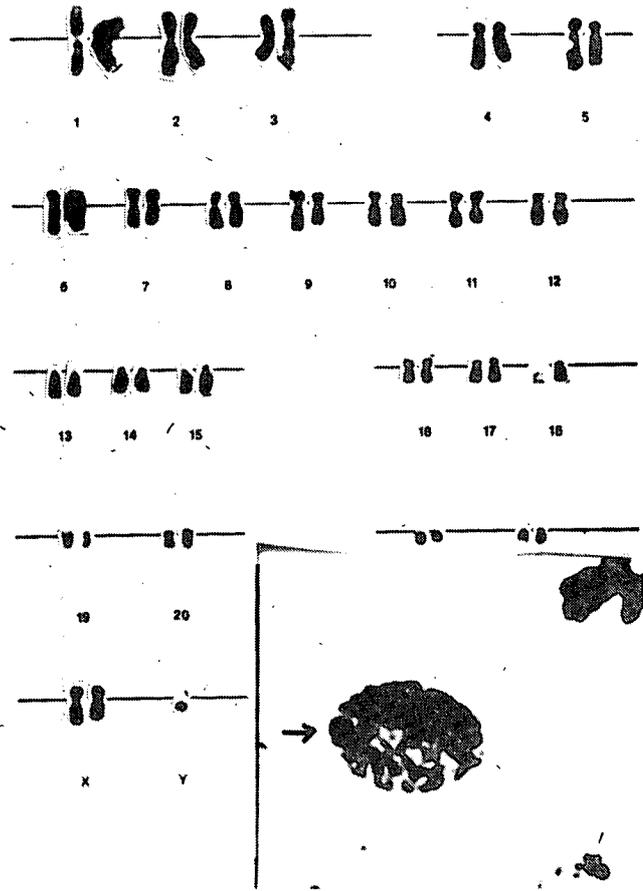


Fig. 3.—Cariotipo. Fórmula aneuploide 47 XXY.

cos e hialinizados, conteniendo casi exclusivamente células de Sertoli y las células de Leydig forman focos hiperplásicos, condicionando el hipogonadismo, la azoospermia es un signo constante y en la pubertad se observa un aumento de la tasa de excreción de hormona folículo estimulante (FSH) y descenso de los niveles séricos de testosterona. El desarrollo intelectual puede ser normal. Hasta la actualidad fue documentada su asociación con fibrosis retroperitoneal<sup>27</sup>, hipospadias<sup>28</sup>, nefrolitiasis<sup>29</sup>, acidosis tubular renal<sup>30</sup>, carcinomas<sup>31</sup>, leucosis<sup>32</sup>, colagenosis<sup>30</sup>, diabetes mellitus<sup>30</sup> y en un caso de síndrome de Alport<sup>23</sup>, pero no fue descrito en la «nefronoptosis juvenil-enfermedad quística medular».

En nuestro paciente el diagnóstico se estableció mediante cariotipo y no se determinaron las tasas de FSH y testosterona, ya que son similares a las observadas en la insuficiencia renal crónica como asimismo las alteraciones histológicas halladas a nivel testicular. La no existencia de hábito eunucoide puede deberse a la marcada detención del crecimiento que se observa en la NFJ-EQM, y que precede al descubrimiento de la enfermedad. El desarrollo de ginecomastia es variable tanto en el síndrome de Klinefelter como en pacientes con IRT no dializados.

La asociación de displasia renal y retinopatía pigmentaria no debe ser fortuita, ya que ambas entidades representan una lesión epitelial (del epitelio tubular renal y neuroepitelio retiniano) y se piensa que la base patogéni-

ca de la displasia renal podría ser una alteración enzimática de las lipoproteínas a nivel tubular<sup>4</sup>. Asimismo, la retinopatía pigmentaria se asocia a enfermedades caracterizadas por alteración del metabolismo de los lípidos<sup>24</sup>. Por tanto, es posible que un defecto genético no determinado y que por selección de clones anormales<sup>23</sup> ocasiona las diferentes alteraciones enzimáticas que condicionan la lesión epitelial. Por otra parte, el síndrome de Klinefelter está producido por una no disyunción meiótica y se asocia a entidades caracterizadas por un déficit inmunitario<sup>29, 31, 32</sup> y enfermedades metabólicas<sup>29, 30</sup>. Por todo ello se podría pensar que la asociación de displasia renorretiniana y síndrome de Klinefelter no sea ocasional y que un déficit genético pleiotrópico podría ser la entidad patogénica común.

#### BIBLIOGRAFIA

1. CONTRERAS, B. C., y ESPINOSA, J. J.: «Discusión clínica y anatomopatológicas de enfermos que presentaron un problema diagnóstico». *Pediatría*, 3: 271, 1960.
2. SENIOR, B.; FRIEDMAN, D. I., y BRAUDO, S. L.: «Juvenile familial nephronathy with tapeto-retinal degeneration. A new oculorenal dystrophy». *Amer. J. Opth.*, 52: 625, 1961.
3. AVASTHI, P. S.; ERICKSON, D. G., y GARDNER, K. D.: «Hereditary renal-retinal dysplasia and the medullary cystic disease-nephronoptosis complex». *Ann. Intern. Med.*, 84: 157, 1976.
4. SCHINKE, R. N.: «Hereditary renal-retinal dysplasia». *Ann. Intern. Med.*, 70:735, 1969.
5. MEIER, A. D., y HESS, J. W.: «Familial nephropathy with retinitis pigmentosa». *Amer. J. Med.*, 39:58, 1965.
6. THORN, G. W.; KOEPF, G. F., y CLINTON, M.: «Renal Failure simulating adenocortical insufficiency». *New Engl. J. Med.*, 231: 76, 1944.
7. SMITH, C. M., y GRAHAM, J. B.: «Congenital medullary cystic of the kidneys with severe refractory anemia». *Amer. J. Dis. Child.*, 69: 369, 1945.
8. FANCONI, G.; HANHART, E.; Von ALBERTININ, A.; EULINGER, E.; DOLIVO, G., y FRADER, A.: «Die familiare juvenile nephronoptosis». *Helv. Paediat. Acta*, 6: 1, 1951.
9. GRADNER, K. D.: «Juvenile nephronoptosis and renal medullary cystic disease». En: Gradner, K. D. *Cystic disease of the Kidney*. Ed. John Wiley and Sons. New York, 173: 1976.
10. STRAUSS, M. B.: «Medullary cystic disease». In: *Disease of the Kidney*, edited by Strauss, M. B.; Welt, L. G. Little, Brown and Co. Boston, p. 938, 1963.
11. GOLDMAN, S. H.: «Hereditary occurrence of cystic disease of the renal medulla». *New Engl. J. Med.*, 274: 984, 1966.
12. DELANEY, V.; NULANEY, J., y BOURKE, E.: «Juvenile nephronoptosis congenital hepatic fibrosis and hypoplasia in twins». *Quart. J. Med.*, 163: 221, 1978.
13. BOICHIS, H.; PASSWELL, J.; DAVID, R., y MILLER, H.: «Congenital hepatic fibrosis and nephronoptosis». *Quart. J. Med.*, 42: 221, 1973.
14. PROESSMAN, W.; VAN DANE, B., y MACKENS, J.: «Nephronoptosis and tapeto-retinal degeneration associated with liver fibrosis». *Clin. Nephrol.*, 4: 168, 1975.
15. ANTOINE, B.; BRAUN-VALLON, S. D.; ANGLEJEAU, G.; PERRIN, D.; DUMOD, J. P., y EYCWAERT, A.: «Nephropatie familiale avec atteintes osseuse et chronique rétinienne». *J. Urol. Nephrol.*, 69: 81, 1962.
16. MAINZEN, F.; SALDINO, R. N.; OTONOFF, M. A., y MINAGI, N.: «Familial nephropathy associated with retinitis pigmentosa cerebellar ataxia and skeletal abnormalities». *Amer. J. Med.*, 24: 556, 1970.
17. SANCHEZ CRESPO, M.; EGIDO, J.; ALVAREZ, V.; BARAT, A., y HERNANDO, L.: «Epifisis crónicas múltiples asociadas con nefronoptosis». *Nefrología*, 1: 1-67, 1981.
18. PAPOVIC-ROLOVIT, M.; COLIC PERISISC, N.; BUNSEVACKI, G., y NEGOBANOVIC, D.: «Juvenile nephronoptosis associated with retinal pigmentary dystrophy, cerebellar ataxia and skeletal abnormalities». *Arch. Dis. Child.*, 51: 801, 1976.
19. BERNIS, C.; CALATAYVA, N. T.; RUILOPE, L. M.; MATEOS, F.; ESCRICHE, M. D.; SAENZ, P.; BARRIENTOS, A., y RODICIO, S. L.: «Nefronoptosis asociada a retraso mental, afectación cerebelosa y coreatetosis. Descripción de dos casos».
20. BURKE, I. R.; INGLIS, J. A.; CRASWEW, P. W.; MITCHELL, K. R., y ENNERSON, B. T.: «Juvenile nephronoptosis and medullary cystic disease-the same disease (report of a large family with medullary cystic disease associated with gout and epilepsy)». *Clin. Nephrol.*, 18: 1-3, 1982.
21. ROKKONES, T., y LOKEREN, A. C.: «Congenital renal dysplasia, retinal dysplasia and mental retardation associated with hyperprolinuria and hiper-OH-prolinuria». *Acta. Paediat. Scand.*, 57: 225, 1968.
22. BENNET, W. N.; SIMON, N. M.; KRILL, A. E.; WEINSTEIN, R. F., y CARONE, F. A.: «Cystic disease of the renal medulla associated with retinitis pigmentosa and immuno acid abnormalities». *Clin. Nephrol.*, 4:25, 1975.
23. SARLES, H. E.; RODIN, A. E.; POBKA, P. R.; SMITH, G. H.; FISH, J. C., y REMMERS, R. A.: «Hereditary nephritis, retinitis pigmentosa and chromosomal abnormalities». *Am. J. Med.*, 45: 312-321, 1968.
24. FREDRICKSON, D. S.: In: *Harrison's. Principles of Internal Medicine*. Mc. Graw-Hill. Inc., 1978.
25. BROUCHARD, B. H.; SRICASTARA, 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.
26. KLINEFELTER, H. G.; NEIFENSTEIN, E. C., y ALBRIGHT, F.: «Syndrome characterized by gynecostasia aspermatogenesis without a lyndidism; and increased excretion of folhide stimulating hormone». *J. Clin. Endocrinol.*, 2: 615, 1942.
27. SAMIZADEH, A.; KNOLL, O.; LOEW, H., y COSSE, H.: «Langzeitverlauf bei eimen fall con retroperitoneales fibrose (M. Ormond) mit Klinefelter-Syndrom». *Urologie A.*, 17: 42-45, 1978.
28. ROSEMBERG, D.; MONKET, P.; BERTRAND, J., y BEUF, S. P.: «Syndrome de Klinefelter et hypospadias». *Ann. Ped.*, 20: 381, 1973.
29. BERGER STOKKE, D., y ANBERSEN, P.: «Klinefelter syndrom». *Nordisk Medicin.*, 18: 11, 1971.
30. MATTEINI, M.; COTROZZI, G., y MOGGI, A.: «Sindrome de Klinefelter associate and acidosis renale tubulare idiopatica». *Ras. Neurol. Veg.*, 19: 379-414, 1965.
31. McNEILL, N. M.; ANTHONY, S. Y., y LEONG, M. G.: «Primary mediatind Euleryind carcinoma in association with klinefelter á syndrome». *Cáncer*, 47: 343, 1981.
32. WALDES-DAPENE, M. A.; HUFR, D. S., y DIGEORGE, M.: «The association of congenital malformations and malignant tumor in infants and children». *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 4: 5, 1974.