

# Nefronoptosis y fibrosis hepática congénita. Descripción de un nuevo caso.

A. LUQUE DE PABLOS, F. J. GOMEZ CAMPDERA, E. NIEMBRO \*, J. M. LOPEZ GOMEZ, M.<sup>a</sup> D. MORALES, M.<sup>a</sup> J. CANALS y M. A. RENGEL

Sección de Nefrología Pediátrica y \*Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Provincial. Madrid.

## RESUMEN

Se presenta el estudio de dos hermanos afectados de insuficiencia renal secundaria a nefronoptosis, confirmada histológicamente. En uno de ellos la entidad se asociaba a una fibrosis hepática congénita, que se puso de manifiesto en el curso de un trasplante renal, al presentar intolerancia a la azatioprina y descompensación hepática. La asociación de nefronoptosis y fibrosis hepática congénita es extremadamente rara, existiendo muy pocos casos en la literatura y siendo objeto de discusión en la actualidad.

**Palabras clave:** Nefronoptosis. Fibrosis hepática congénita.

## SUMMARY

The study of two brothers with renal insufficiency secondary to nephronophthisis with histological ratification is reported.

In one of them, this entity was associated to congenital hepatic fibrosis which showed up after renal transplant when he developed intolerance to Azathioprine and hepatic decompensation.

There is controversy about the existence of this entity as a real syndrome due to the very few cases collected in the literature. We review the literature pointing out the difficulty in making the morphologic diagnosis of hepatic fibrosis.

**Key words:** Nephronophthisis. Congenital hepatic fibrosis.

## INTRODUCCION

La nefronoptosis (NF) es una nefropatía intersticial crónica que conduce tempranamente a la insuficiencia renal terminal. Desde la primera descripción de la enfermedad, hecha por FANCONI<sup>1</sup> en 1951, se han descrito una serie de anomalías asociadas explicables por un defecto genético de carácter pleiotrópico, como son las alteraciones oculares (síndrome de Senior<sup>2</sup>), anomalías esqueléticas<sup>3</sup>, ataxia cerebelosa<sup>3</sup> y afectación hepática<sup>4</sup>; de esta última asociación se conocen pocos casos en la literatura<sup>4-10</sup> y su entidad como síndrome es objeto de discusión<sup>11,12</sup>.

Este trabajo aporta el estudio de una familia en la que dos miembros de una fratría de tres estaban afectados de una NF y en uno de ellos se pudo demostrar histológicamente la existencia de una fibrosis hepática congénita (FHC).

## PRESENTACION DE LOS CASOS

**Caso 1.**—J. C. V. Varón de 11 años de edad remitido de otro centro hospitalario por padecer insuficiencia renal terminal sin

etiquetar para programa de hemodiálisis periódica. Era el primer hijo de una fratría de tres, de padres no consanguíneos, que pesó al nacer 3,800 kg. El período neonatal fue normal. A los 2 años de vida empieza con poliuria-polidipsia. A partir de esa fecha presenta enlentecimiento de la curva de peso y talla y palidez de piel y mucosas. La insuficiencia renal no es detectada hasta 5 meses antes de ingresar en nuestro servicio, al comenzar con vómitos, fetor urémico y descenso de la diuresis.

A la exploración física destacaba retraso pondoestatural importante (P. inferior a 3 %), palidez de piel y mucosas. Miopía corregida, soplo sistólico II/VI. TA: normal. Abdomen blando, con hígado palpable a 3 cm. de reborde costal, no esplenomegalia ni ascitis.

Analíticamente: Hcto.: 19 %, Hb.: 5,6 g. %, Crs.: 12 mg/dl. con Ccr. inferior a 5 ml/m/1,73 m<sup>2</sup>; conservaba diuresis entre 500 y 700 ml/día, con proteinuria de 0,9 g/24 horas, sin alteraciones en el sedimento. Acidosis metabólica. Ca: 9 mg/dl. P: 12 mg/dl. FA: 30 UI/l. PTH: 16 µg/l.

Desde el punto de vista hepático, el antígeno Australia (AgHBs) era negativo, TGO: 23 UI, TGP: 24 UI, prot. totales: 7,4 g. %, Alb.: 4 g. %, con cociente Alb/globulina normal.

El fondo de ojo era normal.

En el estudio radiológico existía un retraso de la maduración ósea, con signos importantes de osteodistrofia renal y sin imágenes radiológicas de displasia ósea. Los riñones en la ecografía mostraban un contorno regular y liso con un tamaño disminuido en relación con la talla del niño. En la cistografía miccional no se observaba reflujo vesicoureteral.

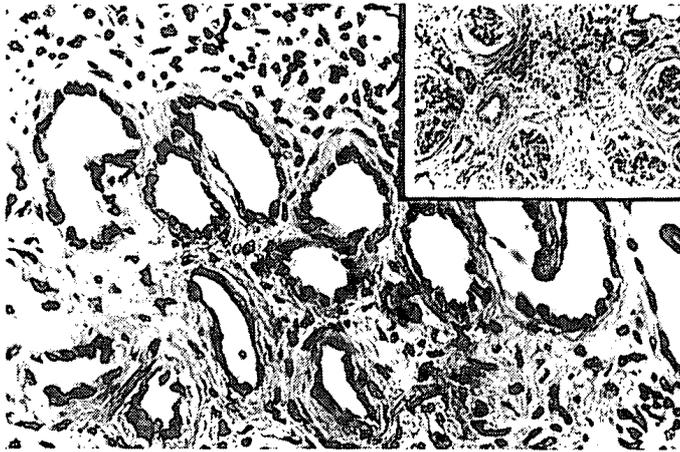


Fig.—Area medular con lesión tubular caracterizada por dilatación de su luz, aplanamiento de su epitelio, trayecto tortuoso y marcado aumento del grosor de su membrana basal. Infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario (H-E  $\times$  300). En recuadro superior, fibrosis periglomerular difusa en un campo con marcada lesión tubulointersticial (H-E  $\times$  250).

Tras un período de 2 1/2 meses en diálisis peritoneal se iniciaron las hemodiálisis periódicas en enero de 1979. Transitoriamente había presentado elevación de las transaminasas con persistencia de la negatividad del AgHBs y en dos ocasiones había presentado ascitis moderada sin signos de insuficiencia cardíaca y de la que no pudimos establecer una etiología clara.

A los 6 meses de iniciado el programa de hemodiálisis fue objeto de un trasplante renal con injerto procedente de cadáver. En el acto quirúrgico se practicó nefrectomía derecha, con objeto de filiar la etiología de la insuficiencia renal. El injerto funcionó bien hasta el sexto día del postoperatorio en que presentó una crisis de rechazo que no fue reversible al choque esteroideo. Coincidiendo con este episodio, aparece un cuadro de ictericia e insuficiencia hepática que obliga a suspender la azatioprina. Se efectúa nefrectomía del injerto y en el mismo tiempo quirúrgico se practica biopsia hepática.

De la pieza de nefrectomía se reservó un fragmento para inmunofluorescencia. El resto fue fijada en Schmidt y los bloques seleccionados se incluyeron en parafina, efectuándose las siguientes técnicas:

Hematoxilina-eosina, PAS, platemetenamina y Masson.

Macroscópicamente se trataba de un riñón pequeño, de contorno liso y sin anomalías en pelvis ni uréter. Al corte existía un



Fig. 2.—Panorámica del parénquima hepático con fibrosis perilobulillar, preservación de venas centrales y de la arquitectura (Reticulina  $\times$  50).

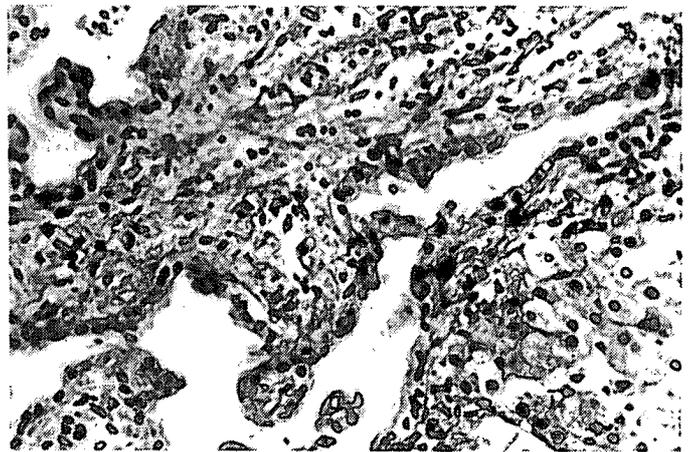


Fig. 3.—Espacio porta ensanchado, con conductos biliares dilatados, que presentan ramificaciones irregulares, proliferación y pérdida de la polaridad de su epitelio de revestimiento. Algunos linfocitos. Lámina limitante íntegra (H-E  $\times$  500).

adelgazamiento cortical difuso con un límite corticomedular poco neto. A nivel de la médula se identificaban quistes de tamaño variable (2-4 mm.), rellenos de un material líquido y transparente, cuya pared era lisa.

Microscópicamente destacaba una pérdida de la arquitectura normal caracterizada por una intensa afectación tubulointersticial en la que existían infiltrados inflamatorios linfoplasmocitarios. A nivel cortical existían glomerulos esclerosados, no se apreciaban alteraciones en el penacho, observándose en la mayoría imágenes más o menos intensas de fibrosis periglomerular. Los túbulos aparecían en su mayoría atróficos, con engrosamiento de la membrana basal, fuertemente PAS positiva en el seno de un intersticio fibroso. En algunas zonas aparecían dilataciones quísticas cuya pared mostraba aplanamiento de su epitelio. Los vasos arteriales mostraban una pared engrosada por fibrosis de la íntima y moderada hiperplasia de su capa media. La inmunofluorescencia mostró depósitos granulares y toscos de C<sub>3</sub> en la pared de las arterias a todos los niveles. En los glomerulos existían depósitos segmentarios y focales de IgM y C<sub>3</sub> de idénticas características a los ya descritos en las arterias. Fue negativa para el resto de los sueros testados: IgG, IgA, C<sub>1q</sub>, properdina, C<sub>4</sub> y fibrinógeno.

**Caso 2.**—F. V. Varón de 2 1/2 años de edad, hermano menor del anterior. Fue visto previamente en otro hospital por retraso psicomotor y distrofia. A partir del sexto mes de vida tiene poliuria y polidipsia, anorexia y retraso pondoestatural. Cuando es visto en nuestro servicio presenta una insuficiencia renal moderada. Los exámenes ecográficos y radiológicos muestran unos riñones pequeños, de contorno liso, descartándose uropatía malformativa. Se practicó biopsia renal y hepática. La biopsia renal presentaba unas alteraciones morfológicas superponibles a las halladas en el hermano y compatibles con el diagnóstico de NF. La biopsia hepática fue normal. Fue tratado sintómicamente, falleciendo de insuficiencia renal al año del diagnóstico, no incluyéndose en programa de hemodiálisis por el importante retraso psicomotor.

El hermano restante y los padres fueron estudiados desde el punto de vista renal y hepático sin que se encontrase ningún hallazgo patológico.

## DISCUSION

Se trata de una familia de tres hermanos, de padres no consanguíneos, en la que dos presentaban una nefropatía intersticial uremígena tipo NF, en el mayor asociada a

una FHC y en el más pequeño a un retraso psicomotor importante con histología hepática normal.

El diagnóstico de la nefropatía no ofrece dudas y tanto la clínica y su evolución como el estudio morfológico en ambos coinciden plenamente con la entidad conocida con el nombre de NF, distinta de cualquiera de las variantes de la enfermedad renal poliquística.

La FHC, por el contrario, es mucho más difícil de diagnosticar. KERR<sup>13</sup> basó su diagnóstico en cinco criterios morfológicos que eran: a) tejido hepático dividido por bandas de fibrosis, b) estructura hepática conservada, c) proliferación de conductos biliares, d) anomalías de las venas portales y e) ausencia de infiltrados inflamatorios. Nuestro paciente reúne tres de estos criterios, faltando el d) que no se puede demostrar en un material de biopsia y presentando el c) con un carácter focal no difuso, en lo que quizá pueda influir el que el material de la biopsia hepática sea una cuña subcapsular en lugar de un cilindro hepático más profundo.

La FHC suele aparecer de forma aislada, cursando clínicamente como una hipertensión portal severa, como episodios recurrentes de colangitis, como formas mixtas o formas latentes<sup>14</sup>. Su pronóstico va a depender de la severidad de la hipertensión portal. Si ésta es severa, las hemorragias digestivas por varices esofágicas son la principal causa de muerte y en estos casos la cirugía derivativa se ha mostrado eficaz profilácticamente, pero con una elevada incidencia de ictericia postoperatoria<sup>15</sup>. En las formas latentes y con hipertensión portal leve, la sintomatología es escasa y la única alteración es la evidencia bioquímica de disfunción hepática como son la elevación de transaminasas, fosfatasa alcalina, colemia y el descenso de la actividad de protrombina. Poco evidentes al comienzo de la enfermedad, se van haciendo más acusadas con el tiempo y especialmente después de la cirugía derivativa, si ésta se realiza<sup>16</sup>.

Sin embargo, no infrecuentemente a la FHC se asocia patología renal que domina el cuadro clínico.

LIEBERMAN<sup>17</sup>, en 1971, revisando 47 pacientes con FHC encuentra 11 con una poliquistosis renal infantil, pero en otros 11 existen quistes renales sin filiar.

SOMMERSCHILD<sup>16</sup>, en 1973, al revisar 75 casos de FHC encuentra que en el 55 % de los pacientes ésta se manifiesta de una forma esporádica y en la tercera parte de los casos existe una patología renal asociada, siendo en su mayoría cambios tipo ectasia precalicial canalicular (enfermedad de Cacci Ricci), como ya habían descrito otros<sup>18</sup>. En el 45 % restante, la FHC aparece con carácter familiar y la participación renal tiene lugar en el 70 % de los casos, tratándose en la mayoría de una poliquistosis renal infantil.

Es BOICHIS<sup>4</sup>, en 1973, quien describe por vez primera la asociación NF y FHC en tres hermanos, a partir de esa fecha han aparecido otros 8 casos más<sup>5-10</sup>. En alguno de ellos coexisten además entidades asociadas clásicamente a la NF (tabla I).

Sin embargo, la asociación entre FHC y NF es objeto de discusión<sup>11,12</sup>. Si bien en todos los casos descritos no hay dificultad para encuadrar la patología renal dentro del concepto de NF, en lo que concierne a la FHC el diagnóstico ofrece muchas más dificultades, dando la impresión de que pudiese tratarse de una forma incompleta, al menos desde el punto de vista morfológico.

Recientemente LANDING<sup>19</sup>, realizando estudios morfológicos de la lesión hepática en enfermedades que cursan con quistes renales, ha permitido hacer una distinción entre la FHC y la participación hepática de la enfermedad poliquística infantil, síndrome de Meckel, síndrome de Jeune, síndrome de atresia vaginal, esclerosis tuberosa y NF. Si bien el hecho de que LANDING sólo refiera un caso de NF asociada a FHC, no permite establecer criterios morfométricos definitivos.

En todo caso el análisis de los 11 casos descritos hasta la fecha y del que aportamos, nos permiten hacer las siguientes afirmaciones: 1) que en todos los niños existía una alteración hepática congénita, encuadrable por su

TABLA I

## RESUMEN DE LOS CASOS PUBLICADOS DE LA ASOCIACION: NEFRONOPTISIS-FIBROSIS HEPATICA CONGENITA

		Nefronoptisis	Fibrosis hepática congénita (1)	Retinitis pigmentaria	Displasia ósea	Ataxia cerebelosa
Boichis 1973 <sup>4</sup>	1	+	2	-	-	-
	2	+	2	-	-	-
	3	+	2	-	-	-
Proesmans 1975 <sup>5</sup>	4	+	2	+	-	-
Robins 1976 <sup>6</sup>	5	+	2	-	+	-
Freycon 1977 <sup>7</sup>	6	+	3	- (2)	-	-
Delaney 1978 <sup>8</sup>	7	+	3	+	-	-
	8	+	3	+	-	-
Dieterich 1978 <sup>9</sup>	9	+	4	-	-	+
Bodaghi 1980 <sup>10</sup>	10	+	3	- (2)	+	-
	11	+	?	- (2)	+	-
Nuestro 1981	12	+	3	- (2)	-	-

(1) Número de criterios histológicos de Kerr<sup>13</sup>.

(2) Sin electroretinograma.

histología dentro del concepto de FHC; 2) que todos tenían una nefropatía tipo NF por su histología, evolución y el carácter familiar de la mayoría y 3) que en algunos a esta asociación NF-FHC se añadían otras entidades descritas como clásicas en la NF como son la degeneración tapeto-retiniana, la displasia ósea y la ataxia cerebelosa.

Finalmente este análisis nos permite concluir la necesidad del estudio sistemático de la función hepática, incluyendo en algún caso el estudio histológico en los niños portadores de una NF.

#### BIBLIOGRAFIA

1. FANCONI, G.; HANHART, E.; ALBERTINI, A.; UEHLINGER, E.; DOLIVO, G., y PRADER, A.: «Die Familiare juvenile Nephronophthiose» *Helv. Paediat Acta*, 6: 1, 1951.
2. SENIOR, B.; FRIEDMAN, A. I., y BRANDO, J. L.: «Juvenile familial nephropathy with tapetoretinal degeneration». *Am. J. Ophthal.*, 52: 625, 1961.
3. MAINZER, F.; SALDINO, R. M.; OZONOFF, M. B., y MINAGI, H.: «Familial nephropathy associated with retinitis pigmentosa, cerebellar ataxia and skeletal abnormalities». *Am. J. Med.*, 49: 556, 1970.
4. BOICHIS, H.; PASSWELL, J.; DAVID, R., y MILLER, H.: «Congenital hepatic fibrosis and Nephronophthisis». *Q. J. Med.*, 165: 221, 1973.
5. PROESMANS, W.; VAN DAMME, B., y MACKEN, J.: «Nephronophthisis and tapetoretinal degeneration associated with liver fibrosis». *Clin. Nephrol.*, 3: 160, 1974.
6. ROBINS, D. G.; FRENCH, T. A., y CHAKERA, T. M. H.: «Juvenile nephronophthisis associated with skeletal abnormalities and hepatic fibrosis». *Arch. Dis. Child.*, 51: 799, 1976.
7. FREYCON, M. H.; RAVUSSIN, J. J.; GILLY, J., y FREYCON, F.: «Nephrite tubulo-interstitielle avec fibrose hepatique». *Pediatric*, 32: 685, 1977.
8. DELANEY, V.; MULLANEY, J., y BOURKE, E.: «Juvenile nephronophthisis, congenital hepatic fibrosis and retinal hypoplasia in twins». *Q. J. Med.*, 186: 281, 1978.
9. DIETERICH, E., y STRAUB, E.: «Hepatozerebellare variante der familiären juvenilen nephronophthise». *Therapiewoche*, 28: 4252, 1978.
10. BODAGHI, E.; ZAMAN, T., y KHERADPIR, M. H.: «Familial nephropathy with congenital liver fibrosis, degenerative retinitis and cone-shaped epiphysis». *Int. J. Pediat. Nephrol.*, 1: 153, 1980.
11. «Case Records of the Massachusetts General Hospital (Case 48, 1978)». *N. Engl. J. Med.*, 299: 1294, 1978.
12. PROESMANS, W., y VAN DAMME, B.: (letter). *N. Engl. J. Med.*, 300: 1161, 1979.
13. KERR, D. N. S.; HARRISON, C. V.; SHERLOCK, S., y MILNES WALKER, R.: «Congenital hepatic fibrosis». *Q. J. Med.*, 30: 91, 1961.
14. FAUVERT, R., y BENHAMON, J. P.: «Congenital hepatic fibrosis». In: *The Liver and its diseases*. Ed. Schaffner, f.; Sherlock, S. J., y Leevy, C. M. Intercontinental Medical Book Corp. New York, p. 283, 1974.
15. KERR, D. N. S.; OKONKWO, S., y CHOA, R. G.: «Congenital hepatic fibrosis: the long-term prognosis». *Gut*, 19: 514, 1978.
16. SOMMERSCHILD, H. C.; LANGMARK, F., y MAURSETH, K.: «Congenital hepatic fibrosis: Report of two new cases and review of the literature». *Surgery*, 73: 53, 1973.
17. LIEBERMAN, E.; SALINAS-MADRIGAL, L.; GWINN, J. L.; BRENNAN, L. P.; FINE, R. N., y LANDING, B. H.: «Infantile polycystic disease of the kidneys and liver». *Medicine*, 50: 277, 1971.
18. DARNIS, F.; NAHUM, H.; MOSSE, A.; BARGE, J., y MOREAU, C.: «Fibrose hepatique congénitale a précession clinique rénale». *Presse Med.*, 78: 885, 1970.
19. LANDING, B. H.; WELLS, T. R., y CLAIREAUX, A. E.: «Morphometric analysis of liver lesions in cystic diseases of childhood». *Hum. Pathol.*, 11: 549, 1980.