

- UpToDate online textbook. Available at: <http://www.uptodate.com>. Accessed on October 2013.
- Kamel KS, Halperin ML. Intrarenal urea recycling leads to a higher rate of renal excretion of potassium: an hypothesis with clinical implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20:547-54.
- Schepkens H, Stubbe J, Hoeben H, Vanholder R, Lameire N. Severe hyponatraemia and hypouricaemia in Gitelman's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(11):2250-2.
- Cruz DN, Simon DB, Nelson-Williams C, Farhi A, Finberg K, Bursleson L, et al. Mutations in the Na-Cl cotransporter reduce blood pressure in humans. *Hypertension* 2001;37:1458-64.
- Ali A, Masood Q, Yaqub S, Kashif W. A case of Gitelman syndrome with severe hyponatraemia and hypophosphataemia. *Singapore Med J* 2013;54(1):e18-20.

**Maria Guedes-Marques<sup>1</sup>, Cirstina Silva<sup>1</sup>, Emanuel Ferreira<sup>1</sup>, Pedro Maia<sup>1</sup>, Armando Carreira<sup>1</sup>, Mário Campos<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología.  
CHUC - Hospital dos Covões. Coimbra (Portugal)

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología.  
CHUC - HUC. Coimbra (Portugal)

**Correspondencia:** Maria Guedes Marques  
Servicio de Nefrología.  
CHUC - Hospital dos Covões.  
Quinta dos Vales - S. Martinho do Bispo,  
3041-801 Coimbra (Portugal).  
[mariaguedesmarques@gmail.com](mailto:mariaguedesmarques@gmail.com)

## Afectación multigénica en el síndrome nefrótico congénito

*Nefrologia* 2014;34(2):268-70

doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12157

### Sr. Director:

El síndrome nefrótico congénito (SNC) es una enfermedad grave y rara de herencia autosómica recesiva y monogénica en la mayoría de las ocasiones. Existen diferentes genes implicados, siendo los

más frecuentes NPHS1, NPHS2, WT1 y LAMB2<sup>1,2</sup>. Clínicamente se manifiesta con proteinuria masiva, edemas generalizados, hipoalbuminemia e hipertrigliceridemia de aparición en los primeros tres meses de vida<sup>3</sup>. Presentamos el primer caso de un paciente afecto de SNC con alteración multigénica de tres de los cuatro genes más frecuentes.

### CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de un mes de vida, de origen marroquí, que acude a Urgencias por presentar vómitos, rechazo del alimento y distensión abdominal de 4 días de evolución. El embarazo fue controlado, sin existir antecedentes obstétricos ni perinatales de interés, naciendo a término y con un peso adecuado a su edad gestacional. En la exploración destacaba un regular estado general, con palidez cutáneo-mucosa y edemas generalizados de predominio en las extremidades inferiores. Se auscultó un soplo sistólico grado IV/VI polifocal. El abdomen estaba distendido, con presencia de red venosa superficial y ascitis. El examen de laboratorio mostró la presencia de anemia normocítica normocrómica, leucocitosis con fórmula normal, creatinina menor de 0,2 mg/dl y urea de 10 mg/dl, aumento del colesterol y los triglicéridos, y disminución de proteínas totales y albúmina, además de hiponatremia, hipopotasemia e hipocalcemia (tabla 1). La hormona paratiroidea se encontraba levemente elevada. En orina presentaba una proteinuria en rango nefrótico con índice proteinuria/creatinuria de 33,7.

Ante la sospecha de SNC, se inició terapia intensiva diurética y antiproteínúrica, profilaxis antitrombótica, tratamiento adyuvante con alfacalcidol, hierro, carbonato cálcico y levotiroxina, además de nutrición enteral con fórmula hiperproteica e hipercalórica. Preciso tratamiento con seroalbúmina y eritropoyetina. En el estudio cardiológico se diagnosticó estenosis pulmonar valvular moderada y comunicación interauricular. En el estudio genético se encontraron las mutaciones tipo Fra-

meshift para el gen NPHS1, tipo Intro nic Variant para el gen NPHS2 y tipo Missense para el gen WT1.

A los tres meses de edad reingresó por presentar estatus convulsivo secundario a hipocalcemia grave. Debido a los aportes elevados de calcio intravenoso que precisó para su control a través de un acceso venoso periférico, se produjo una quemadura de tercer grado que necesitó la colocación de injerto cutáneo.

Preciso cuidados intensivos en dos ocasiones a los 4 y 6 meses de edad por sepsis secundaria a *Staphylococcus hominis* y *Enterococcus faecalis*, respectivamente, que se resolvieron con antibioterapia empírica y posteriormente según antibiograma.

Finalmente, el paciente falleció a los 8 meses de edad debido a una neumonía bilateral asociada a neumotórax con descompensación de su patología de base que provocó una hipoxemia refractaria.

### DISCUSIÓN

El SNC puede sospecharse en el período prenatal por niveles elevados de alfafetoproteína, manteniendo cifras normales de colinesterasa a partir de la semana 15 de gestación en líquido amniótico y sangre materna<sup>2,4</sup>. En el nacimiento orienta la asociación de prematuridad y placenta grande<sup>5</sup>, datos no presentes en nuestro paciente.

La causa más frecuente de esta entidad es la mutación del gen NPHS1, de herencia autosómica recesiva, y responsable de la codificación de la nefrina<sup>2,5,6</sup>. Esta alteración es particularmente común en Finlandia, por lo que se le ha dado el nombre de SNC de tipo finlandés. El gen NPHS2 codifica la proteína podocina y es la causa más común de corticorresistencia en la infancia<sup>7</sup>. Por otra parte, el gen WT1 juega un papel crucial en el desarrollo embrionario del riñón y los genitales, y se ha relacionado con la presentación de síndromes tales como el WAGR, Denys-Drash o

Frasier<sup>1,8</sup>. Se considera una enfermedad monogénica y no se ha descrito en la literatura ningún caso con afectación de más de dos genes implicados, por lo que se desconoce la relevancia clínico-patológica del hallazgo encontrado en nuestro caso.

El método de elección para su diagnóstico es el análisis genético, aunque previamente han de descartarse las causas secundarias, como infecciones congénitas, enfermedades autoinmunes o exposición a tóxicos durante el embarazo<sup>9</sup>. Su conocimiento puede ser útil en el manejo, el pronóstico y el seguimiento del paciente, y clave para ofrecer consejo genético a la familia<sup>10</sup>. La biopsia renal no revela la etiología del SNC, ya que los hallazgos histológicos pueden aparecer en distintas entidades<sup>2</sup>. El SNC no suele asociarse a malformaciones cardíacas, exceptuando una frecuencia elevada de hipertrofia ventricular<sup>11</sup>. Nuestro paciente presentaba estenosis valvular pulmonar y comunicación interauricular, defectos poco descritos en la literatura.

Las complicaciones más frecuentes son las infecciones bacterianas, sobre todo por microorganismos gram-negativos<sup>2</sup>. Nuestro caso presentó dos cuadros sépticos por bacterias grampositivas, hallazgos menos frecuentes, pero comunicados en otras publicaciones<sup>2</sup>.

El número de hospitalizaciones en estos pacientes sigue siendo muy elevado debido a su difícil manejo terapéutico y a las complicaciones, lo cual supone un detrimento en la calidad de vida<sup>12</sup>. Es posible que una afectación multigénica pueda implicar una mayor gravedad clínica, pero al no existir datos descritos similares al nuestro no podemos afirmar estas consideraciones. El objetivo del tratamiento es controlar el edema, prevenir y tratar las complicaciones, y proporcionar una nutrición adecuada para maximizar el crecimiento y permitir demorar el tratamiento sustitutivo, aunque, en la mayoría de los casos, el trasplante renal es la única medida terapéutica curativa<sup>3,5,6</sup>.

En conclusión, el SNC es una patología grave, rara y de difícil manejo, en cuya etiología pueden verse involucrados varios genes, que quizá tenga implicaciones relevantes en la gravedad clínica y complicaciones asociadas.

#### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

1. Fencel F, Malina M, Stará V, Zieg J, Mixová D, Seeman T, et al. Discordant expression of a new WT1 gene mutation in a family with monozygotic twins presenting with congenital nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr* 2012;171:121-4.

2. Mehrzama M, Otukesh H, Madani A, Hooman N, Bedayat A, Dianati Maleki N, et al. Histopathologic and clinical findings of congenital nephrotic syndrome in Iranian children: A study of two centers. *Iran J Kidney Dis* 2012;6:426-31.
3. Canalejo González D, González Rodríguez J, Navas López V, Sánchez Moreno A, Fijo López-Viota J, Martín Govantes J. Evaluación de las estrategias terapéuticas en el síndrome nefrótico congénito tipo finlandés. *An Pediatr (Barc)* 2006;65:561-8.
4. Gigante M, Greco P, Defazio V, Lucci M, Margaglione M, Gesualdo L, et al. Congenital nephrotic syndrome of Finnish type: Detection of new nephrin mutations and prenatal diagnosis in an Italian family. *Prenat Diagn* 2005;25:407-10.
5. Benoit G, Machuca E, Heidet L, Antignac C. Hereditary kidney diseases: Highlighting the importance of classical mendelian phenotypes. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1214:83-98.
6. Badoe E, Kumoji R. Congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Ghana Med J* 2008;42:42-4.
7. Dámaso EO, González NS, Pérez JCR. Síndromes nefróticos hereditarios. *Podocitopatías. Nefrología* 2011;2(1):21-8.
8. Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, Gbadegesin R, Liu J, Hasselbacher K, et al. Nephrotic syndrome in the first year of life: Two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2). *Pediatrics* 2007;119:e907-19.
9. Kupferman JC, Spitzer ED, Stokes MB. A critically ill infant with sepsis, respiratory failure, and anasarca. *Am J Kidney Dis* 2013;61:22-5.
10. Kaukinen A, Kuusniemi AM, Lautenschlager I, Jalanko H. Glomerular endothelium in kidneys with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (NPHS1). *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1224-32.
11. Grech V, Chan MK, Vella C, Attard Montalto S, Rees P, Trompeter RS. Cardiac malformations associated with the congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000;14:1115-7.
12. Finn LS, Symons JM, Smith JM. Nephrotic syndrome in the newborn. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1318-23.

**Tabla 1.** Parámetros analíticos al ingreso

Parámetro	Valor paciente	Valores de referencia
Urea (mg/dl)	10	0-42
Creatinina (mg/dl)	< 0,2	0,2-1,3
Colesterol (mg/dl)	226	60-190
Triglicéridos (mg/dl)	372	< 155
Proteínas totales (g/dl)	2,95	5,10-7,30
Albumina (g/dl)	1,38	3,8-5,4
Sodio (mEq/l)	125	129-143
Potasio (mEq/l)	2,95	3,6-5,8
Calcio (mg/dl)	4,78	9,0-11,0
Fósforo (mg/dl)	4,70	3,0-6,8
Inmunoglobulina G (mg/dl)	44	250-750
Inmunoglobulina A (mg/dl)	22,9	10-131
Inmunoglobulina M (mg/dl)	149,6	10-70

Elena Cobos-Carrascosa,

Ana Campos-Aguilera,

Antonio Daza-Torres

Sección de Nefrología Pediátrica.

Hospital Torrecárdenas.

Almería.

**Correspondencia:** Elena Cobos Carrascosa

Sección de Nefrología Pediátrica.

Hospital Torrecárdenas.

Paraje Torrecárdenas, s/n.

04009. Almería.

krass10@hotmail.com

## Hipertensión multifactorial de etiología nefrourológica. A propósito de un caso

Nefrología 2014;34(2):270-2

doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Jan.11883

### Sr. Director:

Presentamos el caso de una paciente de 44 años, enfermera, sin antecedentes de interés salvo hipertensión (HTA) de 10 años de evolución, en tratamiento con enalapril 30 mg, nicardipino 10 mg e hidroclorotiazida 25 mg, sin monitorización periódica de las cifras de presión arterial (PA). Consulta por presentar, desde hace 4-5 meses, cifras de PA elevadas (160-180/95-100 mmHg) con crisis hipertensivas frecuentes que motivaban ingreso en Urgencias. No presenta ingesta de antiinflamatorios no esteroideos ni historia de litiasis o infección urinaria, aunque sí dolor inguinal izquierdo crónico que atribuía a dismenorrea y para el que no se realizó ningún estudio. A la exploración destaca: índice de masa corporal 29 kg/m<sup>2</sup>, PA 167/94 mmHg, 87 lpm, auscultación cardiopulmonar normal, abdomen globuloso y mínimo edema maleolar bilateral.

Se realizaron las siguientes exploraciones complementarias, cuyos resultados fueron:

– Monitorización ambulatoria de

la PA (MAPA): promedio diurno 151/80 mmHg, 61 lpm, presión del pulso 70,6 mmHg; promedio nocturno 137/70 mmHg, 57 lpm, presión del pulso 66,8 mmHg. PA máxima diurna 183/99 mmHg, nocturna 171/95 mmHg. Patrón *non-dipper*.

- Electrocardiograma: ritmo sinusal 72 lpm; Sokolow < 35 mm; inversión asimétrica de onda T.
- Ecocardiograma: septo interventricular 12 mm.
- Radiografía de tórax normal.
- Fondo de ojo normal.
- Ecoabdomen: riñón derecho (RD) 13 cm diferenciación normal; riñón izquierdo (RI) 25 cm hidronefrótico, sin diferenciación corticomedular.
- Analítica: hemograma, perfil lipídico-hepático, úrico, iones y glucemia normales. Urea 31 mg/dl, creatinina 0,79 mg/dl, filtrado glomerular (MDRD-4) > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- Actividad de renina plasmática (ARP) 1,35 ng/ml/h (rango normal radioinmunoensayo 0,2-3,3 ng/ml/h).
- Orina: 0,11 g/24 h proteinuria, creatinina 161 mg/d, Na 241 mEq/l, excreción fraccional de Na 0,78 %. Sedimento: 5 hematíes/campo, 30 leucos/campo, nitritos negativo; aclaramiento de creatinina 113 ml/min.
- Angio-TAC (tomografía axial computarizada): litiasis y ureterohidronefrosis izquierda máxima que provoca tracción de la arteria renal ipsilateral (figura 1).
- Gammagrafía-dimercaptosuccínico-tecnecio<sup>99</sup>: RD 100 %, RI 0 %.

Se diagnostica de HTA grado 2 de riesgo moderado, de etiología en principio renovascular y anulación funcional del RI, y se decide nefrectomía laparoscópica izquierda que cursa sin incidencias. La anatomía patológica de la pieza informó de riñón hidronefrótico de etiología litiásica, pielonefritis crónica en fase de agudización, pielonefritis aguda fibrinohemorrágica, quistes uriníferos y ureteritis crónica erosiva (figura 2).

La evolución desde el punto de vista renal fue favorable. El aclaramiento renal y la creatinina se deterioraron leve y transitoriamente tras la nefrectomía, volviendo a sus niveles basales en menos de 15 días. La PA descendió significativamente. El renograma posintervención reveló un RD con buena vascularización y capacidad de captación del radiotrazador, así como adecuada respuesta al diurético. Las imágenes secuenciales y la curva renográfica reflejaron una eliminación adecuada, sin ectasias y sin comportamiento obstructivo. En la actualidad, tras tres años de la intervención, la PA permanece bien controlada (automedida y MAPA) con lecanidipino 20 mg/día (10 mg en verano), y presenta 1,1 mg/dl de creatinina, aclaramiento de 71 ml/min y proteinuria de 0,09 g/día. No ha vuelto a presentar dolor inguinal.

### DISCUSIÓN

La litiasis renal, a pesar de técnicas como la ureteroscopia, la litotomía o la litotricia, es una de las causas que conducen al desarrollo de insuficiencia renal crónica<sup>1</sup>. La forma asintomática es más frecuente de lo esperado, alcanzando un 11 % de prevalencia en un estudio realizado a potenciales donantes<sup>2</sup>. La evolución de estos pacientes «portadores sanos» de litiasis renal no ha sido estudiada, estando en controversia el riesgo de enfermedad renal crónica, que parece relacionarse con el tamaño, la composición y la localización del cálculo, entre otros<sup>3-7</sup>. Lo mismo ocurre con las bacteriurias asintomáticas, cuya indicación de tratamiento antibiótico y/o quirúrgico depende, además de la microbiología y la edad del paciente, de la existencia o no de alteraciones morfológicas en la vía urinaria, ya que parece que estas son uno de los principales factores que influyen directamente en la perpetuación de la insuficiencia renal<sup>8</sup>. En nuestro caso, no hubo posibilidad de planteamiento, ya que el diagnóstico de ambas patologías se realizó simultáneamente y ya establecida la insuficiencia renal del riñón sufridor. Al desconocer la microbiología y la