



Abordaje integral de las Nefronoptosis

6° Congreso Argentino de Nefrología Pediátrica



Por un niño sano
en un mundo mejor

Dr. Juan Ignacio Ayub
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

Generalidades

- Nephronophthisis: del latín y éste del griego
Thisis: debilitamiento.

Enfermedad **quística renal autosómica recesiva.**
ERCT antes de la 3° década de la vida.

Smith y Grahah en 1945 y Fanconi en 1951.

Nefritis tubulointersticial que progresa a ERCT.

Complejo NPH-MCKD

NPH y MCKD (Enf quística medular): son considerados en el mismo complejo.

MCKD: herencia **autosómica dominante.**

ERCT 4° década.

Epidemiología NPHP

Causa genética
mas frecuente de
ERC en Niños y
adultos Jóvenes

Distribución 1/1
Varones/ mujeres

Incidencia:
1/50.000 nacidos
vivos en Canadá

Prevalencia de
5% en niños con
ERCT en EEUU

Se dan casos por
igual en todas
partes del mundo

Variantes clínicas de NHPH según edad de comienzo de la ERT



Infantil
Un año de edad

Juvenil
13 años
(la mas común)

Adolescente
19 años

Manifestaciones clínicas

Infantil

1989

Gen NPHP2/inversina

ERT entre nacimiento y los 3 años.

Severa HTA.

Eco Renal: moderado aumento del tamaño renal con hiperecogenicidad cortical y sin quistes o con **microquistes corticales**.

Juvenil

1992

Mutación en el gen NPHP1.

Jóvenes y niños en edad escolar.

Ligero incremento de la Creatinina 7-9 años

ERT hacia los 13 años.

Quistes en la unión **córtico medular**.

Las mutaciones de todos los genes salvo NPHP2 han sido asociados con esta forma.

Adolescente

2000

Mutación en el gen NPHP3

ERT en adolescencia tardía o adultez joven.

Edad media de comienzo de la ERT: 19 años.

Quistes cortico medulares.

Manifestaciones clínicas (Juvenil)

- **10-20 %** : manifestaciones extrarrenales.
- **Fallo renal**: comienzo insidioso a edad temprana. (4 a 6 años)
- **Disfunción tubular**:
 - ↓ capacidad de concentración.
 - ↓ capacidad de conservación del Na⁺.

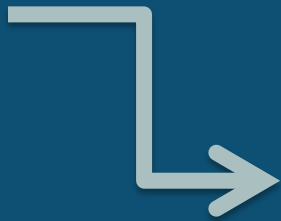


Hipovolemia, hiponatremia (↑ creat).

Estas preceden a la declinación en el IFG.

- **Síntomas iniciales:** (↓ de concentración)

a) *Poliuria- Polidipsia-* pérdida de Na+.



- » Función renal conservada.
- » No responden a prueba de concentración
- » Osm urinaria < 400 mosmol/kg.
- » No responde a la prueba de vasopresina.
- » (DBT insípida nefrogénica).

b) *Anemia*

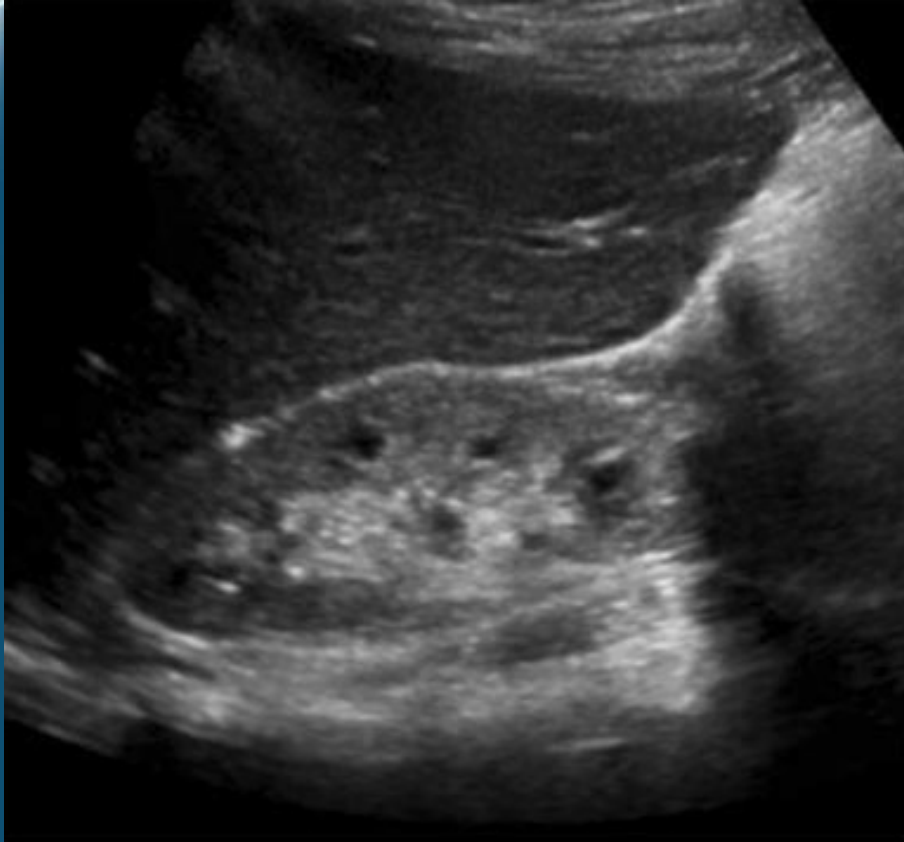
c) *Enuresis secundaria.*

d) ↓ *velocidad de crecimiento [dhs crónica]*

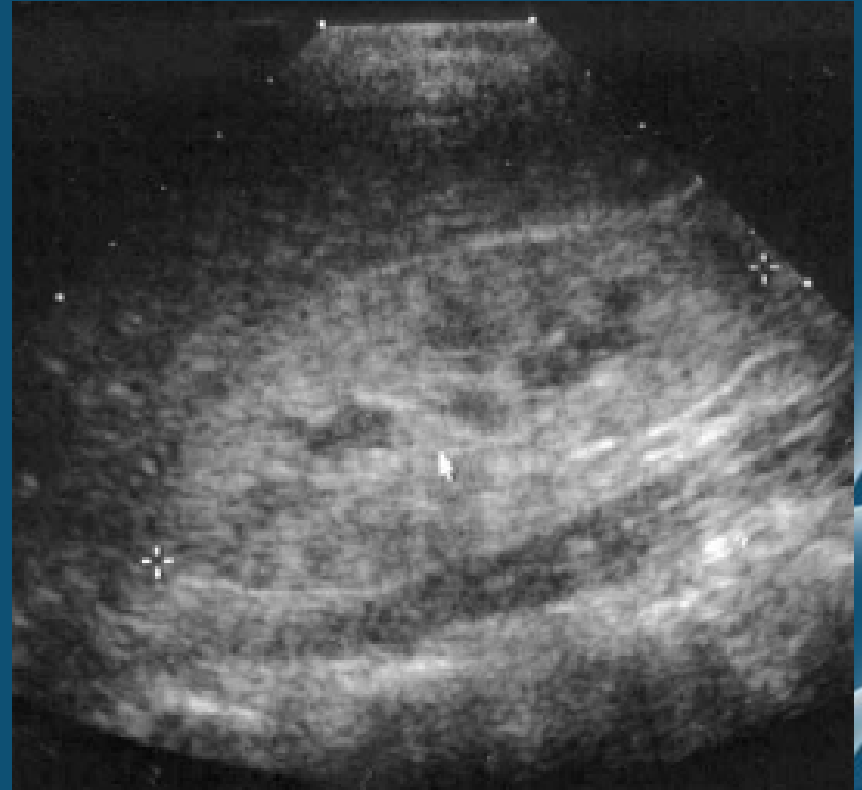
Son característicos...

- **Incremento de ingesta de fluido nocturno:** característico hallazgo. (Alrededor de los 6 a.)
- **La leve naturaleza de los síntomas**
- **La falta de edema, HTA; ITU,** demoran diagn.y la ERC esta presente al momento del diagnóstico.
- **NPHP progresa uniformemente hacia la IRCT** antes de los 20 años de edad. (media 13 a).
- **El tiempo de progresión** está dado por la severidad del defecto genético

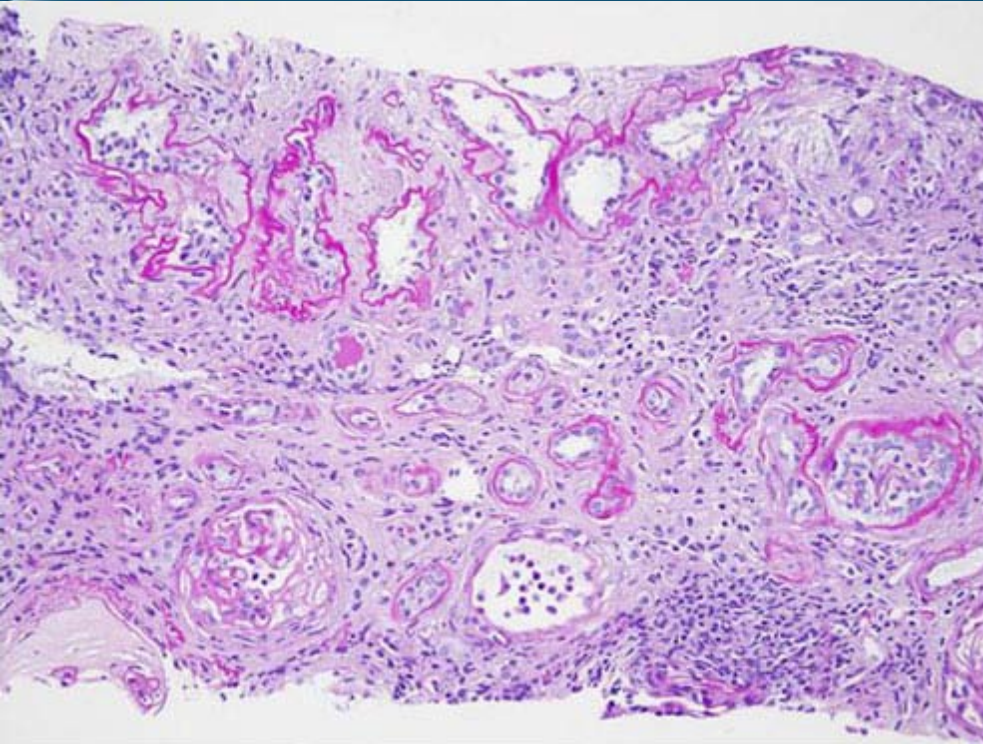
Ecografía



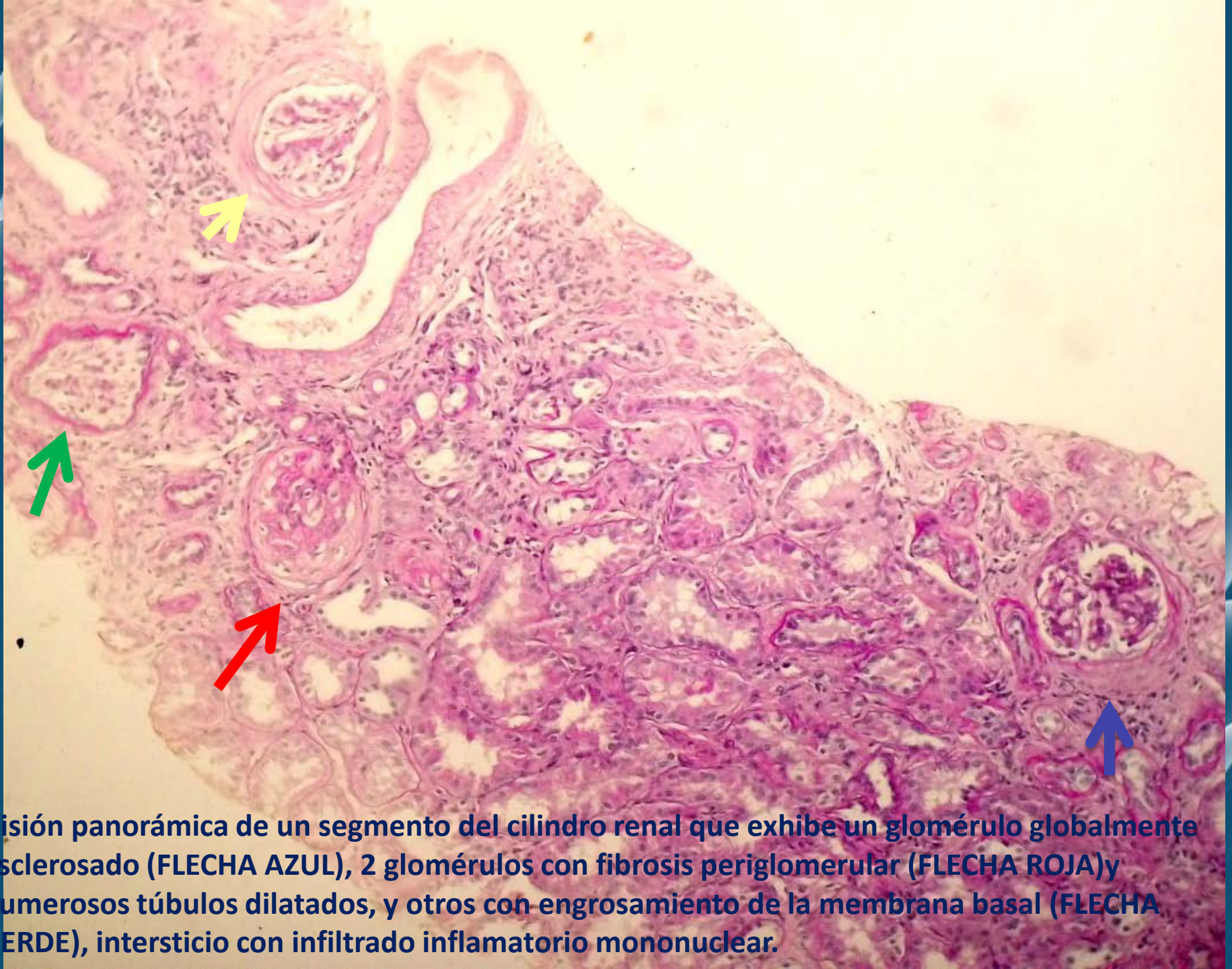
- Tamaño renal normal
- Ecogenicidad aumentada
- Quistes córtico medulares.



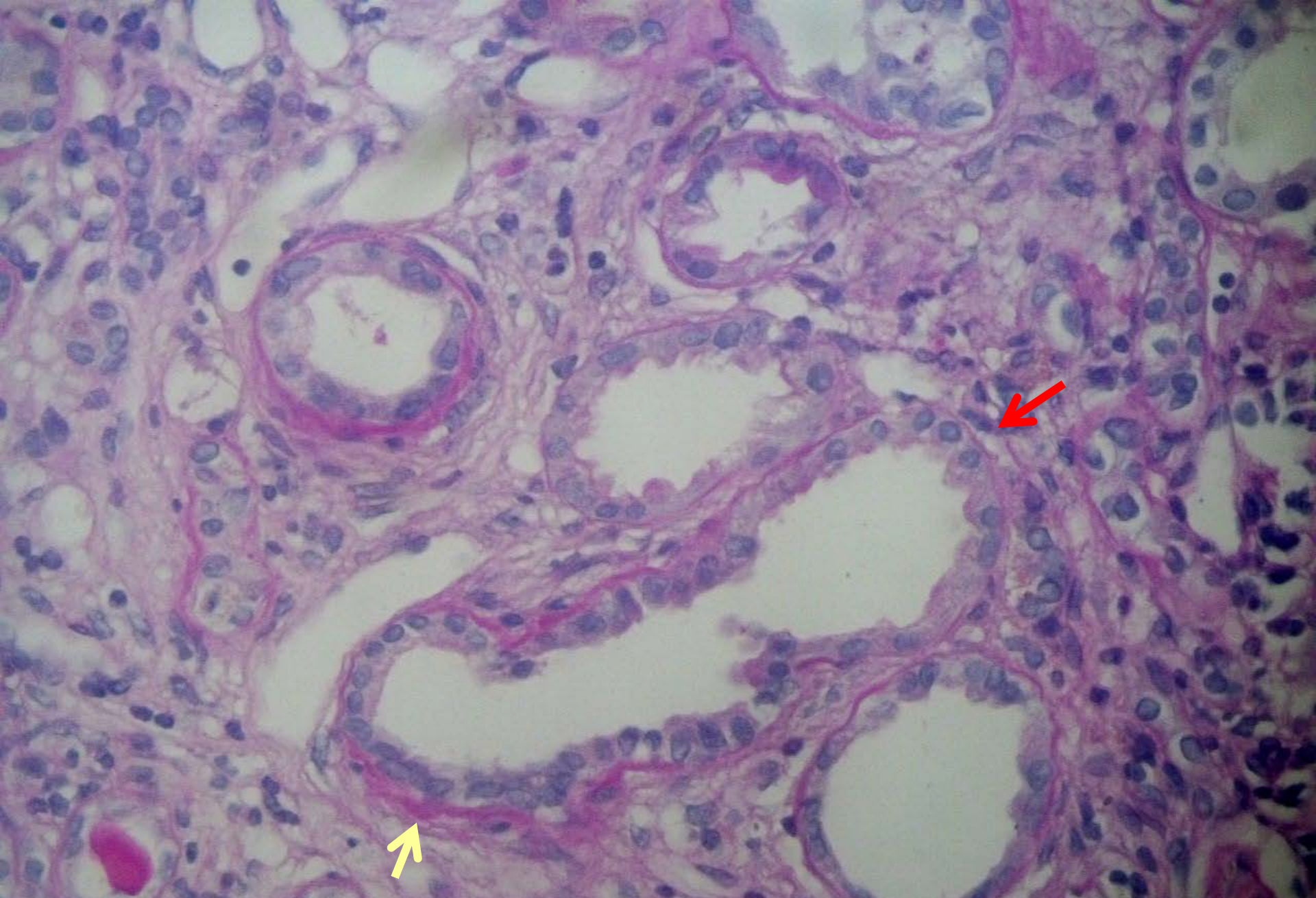
Biopsia Renal



- Triada característica
- Quistes corticomedulares (TC)
- Disrupción de la membrana basal tubular.
- Nefropatía Túbulo intersticial.
- Glomérulos normales en etapa inicial



Visión panorámica de un segmento del cilindro renal que exhibe un glomérulo globalmente esclerosado (FLECHA AZUL), 2 glomérulos con fibrosis periglomerular (FLECHA ROJA) y numerosos túbulos dilatados, y otros con engrosamiento de la membrana basal (FLECHA VERDE), intersticio con infiltrado inflamatorio mononuclear.



Un túbulo colector dilatado que exhibe irregularidades de la membrana basal con áreas engrosadas (flecha amarilla) y áreas adelgazadas (flecha roja)

Manifestaciones extrarenales

Huesos

- Epifisis en forma de cono
- Síndrome de Mainzer Saldino.

Hígado

- Hepatoesplenomegalia, fibrosis portal y proliferación media de conductos biliares.

Corazón

- Situs inversus
- En NPHP infantil y mutación en el gen NPHP2.
- Defectos a nivel del séptum cardíaco: en mutaciones a nivel NPHP2 y NPHP3

Se han identificado 10 genes

- Ojos.
- Corazón.
- SNC.
- Hígado.
- Pulmones

Gen	Proteína	Cromosoma	Tipo de NPH	Manifestaciones extrarrenales
<i>NPHP1</i>	Nefroquistina-1	2q13	Juvenil	RP, SC, SJ
<i>NPHP2</i>	Inversina	9q31	Infantil	RP, fibrosis hepática
<i>NPHP3</i>	Nefroquistina-3	3q22	Juvenil	RP, fibrosis hepática
<i>NPHP4</i>	Nefrorretinina	1p36	Juvenil	RP, SC
<i>NPHP5</i>	IQCB1	3q21	Juvenil	RP
<i>NPHP6</i>	CEP290	12q21	Juvenil	RP, SJ, SM
<i>NPHP7</i>	GLIS2	16p	Juvenil	–
<i>NPHP8</i>	RPGRIP1L	16q	Juvenil	SJ, SM
<i>NPHP9</i>	NEK8	17q11	Variable	–
<i>NPHP10</i>	SDCCAG8	1q44	Variable	RP

NPH: nefronoptosis; RP: retinosis pigmentaria (síndrome de Senior-Locken); SC: síndrome de Cogan; SJ: síndrome de Joubert; SM: síndrome de Meckel-Gruber.

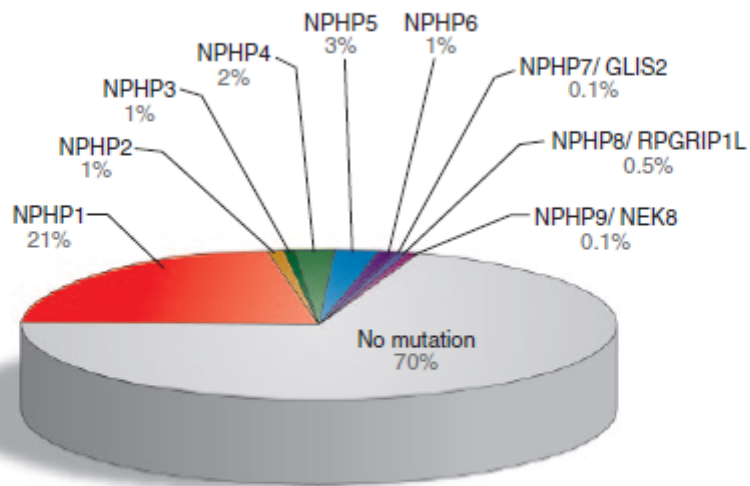
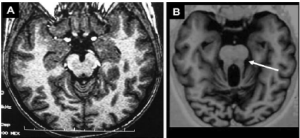


Figure 3. Distribution of causative mutations in the *NPHP1* through *NPHP9* genes in a worldwide cohort of 1079 families with NPHP. Note that whereas mutations in *NPHP1* account for >21% of NPHP, all other genes are in the range of <3%.

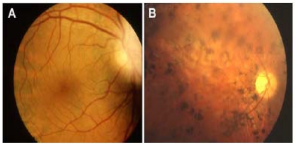
Síndromes asociados

Síndrome de Joubert



- Desorden Neurológico: hipoplasia del Vérnix cerebeloso (signo del molar)
- Ataxia, polidactilia, hipotonía, retraso mental.
- 25% de los casos tienen NPHP o displasia renal quística.

Senior Loken



- Retinitis Pigmentosa (RP) + NPHP.
- 10-15 % de los casos de NPHP.
- Puede estar asociado a mutaciones en la mayoría de los genes.
- NPHP5 y NPHP6 las mas comunes. (100%)

Síndrome de Meckel- Gruber

- Mutación en el gen NPHP6 y NPHP8: malformaciones a nivel del SNC: encefalocele occipital, paladar hendido, polidactilia, hipoplasia pulmonar, proliferación ductal en área portal, situs inversus. (Es letal).

Síndrome de Cogan

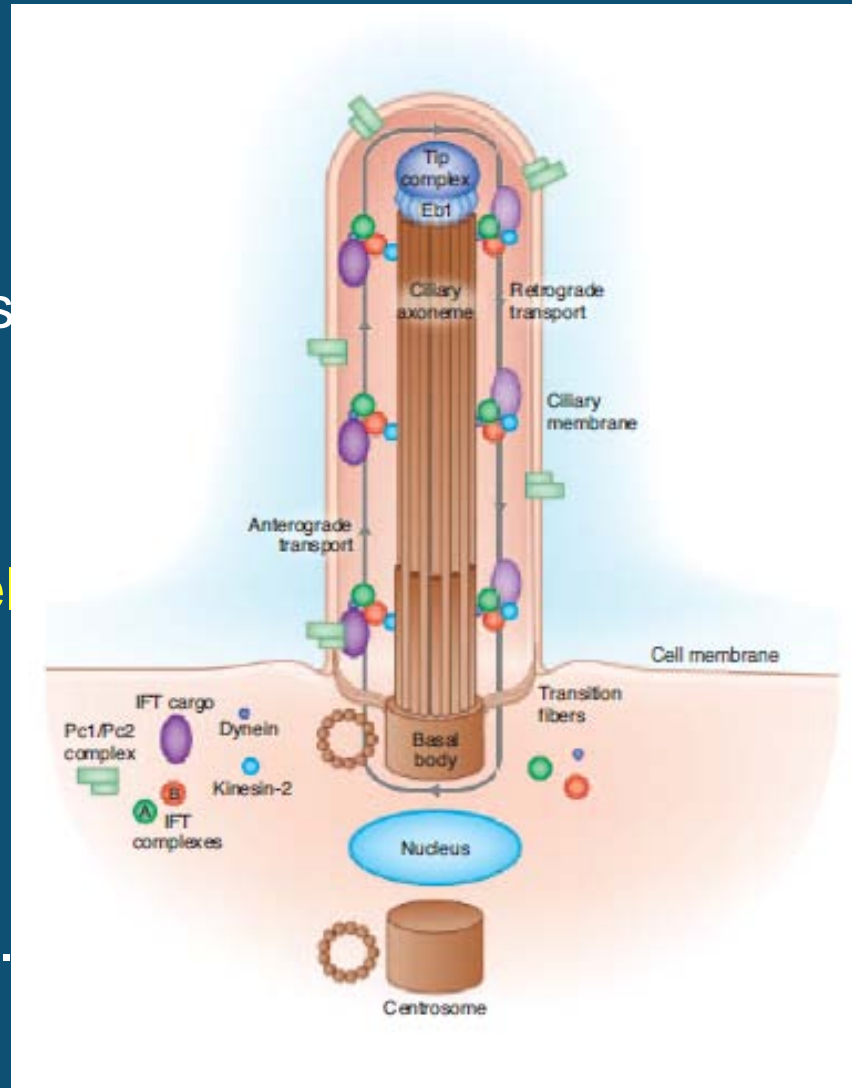
Mutaciones en NPHP1 y NPHP4

- NPHP, apraxia oculomotora, hipoplasia del VC.

CILIOPATÍAS: GENÉTICA

La demostración de que **Nefroquistina 1** y la **inversina/NPHP2** estaban localizadas en la cilia primaria fueron los primeros hallazgos para sostener **una teoría unificadora**, según la cual todas estas enfermedades, tienen su origen en **una disfunción del cilio renal. (Ciliopatías)**

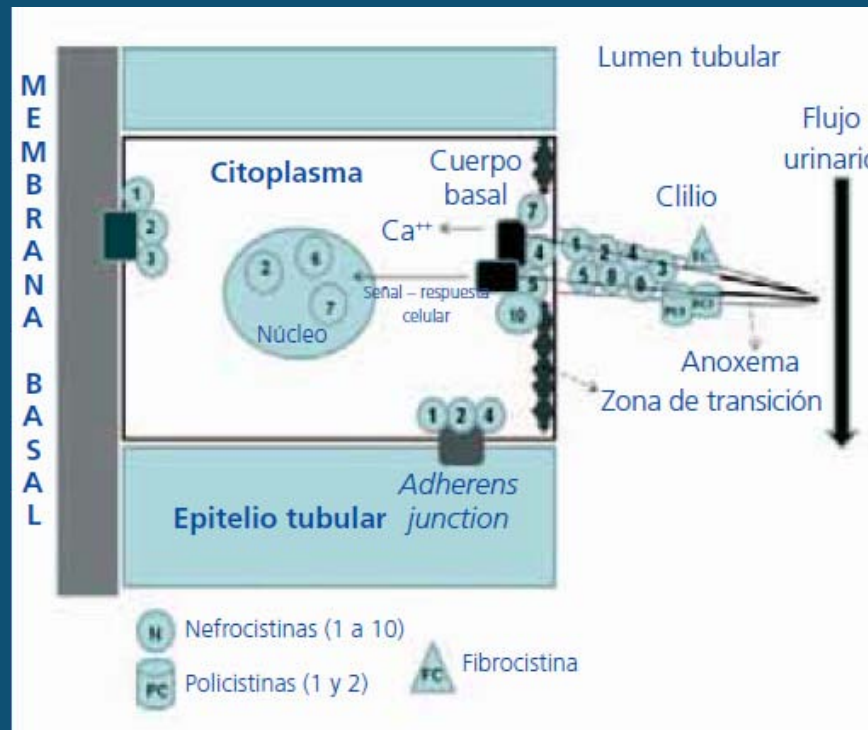
Todas las proteínas relacionadas con el desarrollo de los quistes renales (quistoproteínas) se localizan en el cilio renal.



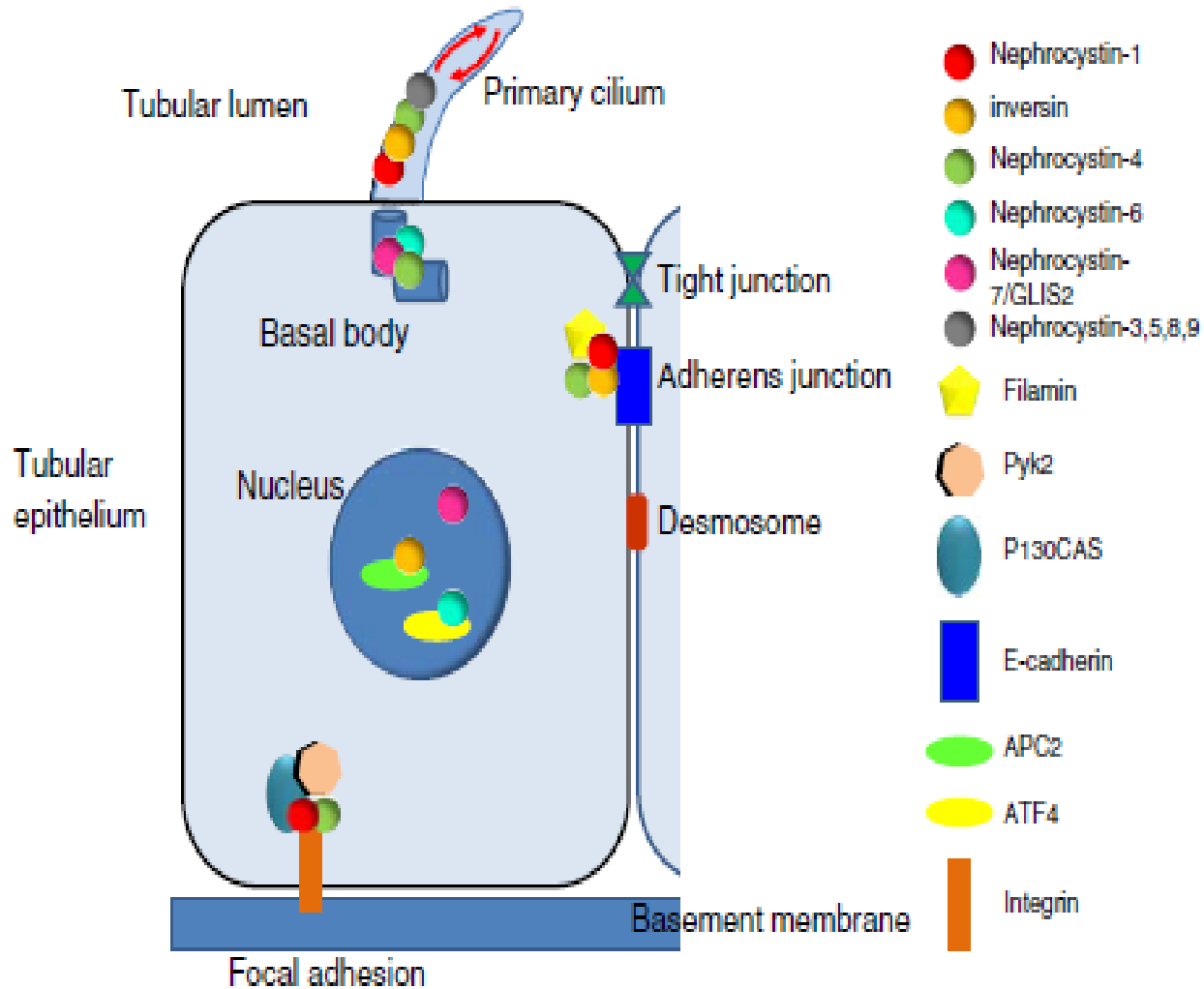
QUISTOPROTEÍNAS

Poliquistinas	Poliquistosis del adulto
Fibroquistinas	Poliquistosis renal infantil
Nefroquistinas	Nefronoptisis

JASN 2009; 20:23-35 Hildebrandt F.



NEFROQUISTINAS



Diagnóstico de NPHP

Clínica y Laboratorio

Comienzo insidioso de ERC
Sedimento de orina "blando"
Pérdida de sodio. Poliuria
TA normal. Manif ER: Retinitis Pigmentosa

Ecografía

Tamaño Renal Normal.
↑ Ecogenicidad
Perdida Rel C Medular
Quistes Tardíos

Diagnóstico

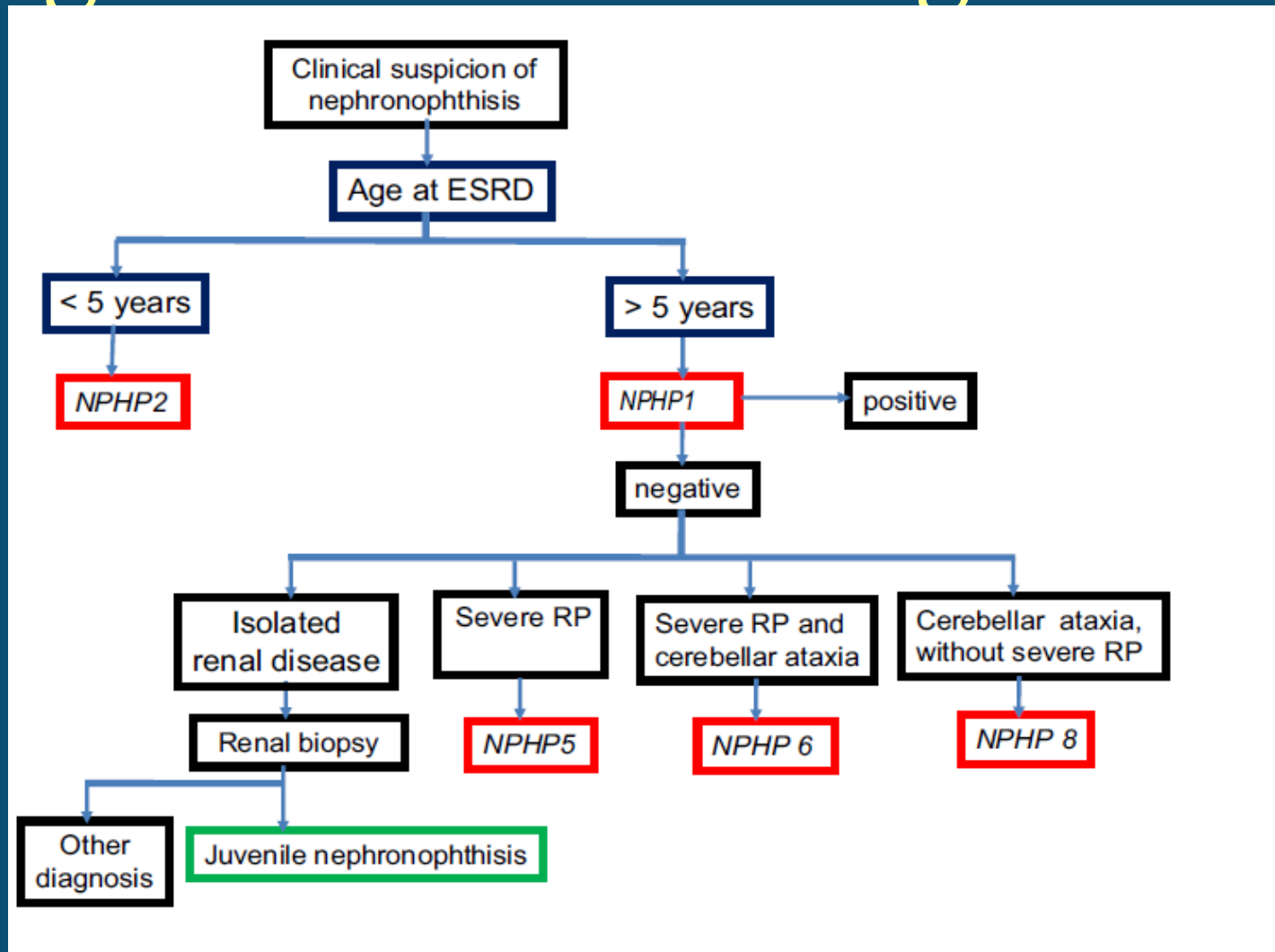
Genética

Test + para NPHP
Especialmente
NPHP1

Biopsia

Cambios Túbulo Intersticiales.
Esfaselación de la MB.

Algoritmo de estudio genético



Diagnósticos diferenciales

- Desórdenes que puedan presentarse con ERC y sedimento “blando” de orina en niños o adultos jóvenes:

1. Displasia renal

2. Obstrucción del tracto urinario.

3. Comienzo temprano de ADPKD.

4. Comienzo temprano de ARPDK

Tratamiento

- No hay terapias específicas.
- Etapas tempranas: corrección balance hidroelectrolítico.
- Etapas tardías: Diálisis.
- **Antagonistas del receptor V2 vasopresina** (estudios en ratones con mutaciones en gen pcy, semejante al NPHP3 humano)

Tratamiento

- En ERCT: Transplante Renal es la terapia ideal ya que la injuria tubular **no recurre en el riñón transplantado.**
- Buena sobrevida especialmente cuando se realiza transplante con donante vivo. (NAPRTCS, Pediatr. Transplant 2008)

¡¡Muchas Gracias!!