

Descripción de una extensa familia colombiana con nefropatía gotosa familiar juvenil

G. Muñoz, I. Zarante, V. Delgado, F. Rivadeneira, J. Duarte, R. Andrade · Bogotá

La nefropatía gotosa familiar juvenil (NGFJ) es una rara enfermedad con herencia autosómica dominante de etiología desconocida que se presenta con un cuadro de hiperuricemia, artritis y falla renal progresiva. Nosotros describimos una extensa familia colombiana que contiene 29 individuos afectados con NGF y un informe de caso de uno de estos miembros. Se trata de un paciente de 42 años de edad con falla renal crónica sin artritis gotosa. La biopsia renal reveló esclerosis glomerular segmentaria y focal además de nefritis túbulo intersticial focal. La familia aquí descrita tiene una elevada prevalencia de NGFJ que puede ser explicada por la alta consanguinidad en cada generación. Las investigaciones futuras se dirigirán hacia la evaluación del riesgo en la población y la identificación del gen responsable de la enfermedad (Acta Med Colomb 2000; 25: 195-198).

Palabras clave: falla renal crónica, gota, enfermedad hereditaria, Colombia.

Introducción

Duncan y Dixon describieron por primera vez en 1960 (1) la nefropatía gotosa familiar juvenil (NGFJ) McKusick 162000; es una enfermedad hereditaria que caracterizada por el inicio en la juventud de artritis gotosa y falla renal progresiva. Se hereda en forma autosómica dominante y es causa de insuficiencia renal crónica terminal (IRC) hacia la tercera década de la vida. No existe hasta ahora ningún marcador específico para el diagnóstico de la NGFJ; sin embargo se ha establecido que los niveles séricos de ácido úrico y su fracción excretada en orina se comportan como un marcador de la enfermedad (2).

La histopatología muestra una nefritis túbulo intersticial crónica con marcadores inmunológicos negativos. En la microscopía electrónica tampoco se han logrado evidenciar hallazgos específicos.

Hasta ahora es desconocida la causa de la NGFJ. Yokota y cols (3) mencionan que por su modo de herencia debe existir solamente un *locus* en su etiología. Puig y cols (4) consideran que la disminución en la excreción de uratos es consecuencia de la disminución en la perfusión renal y que la hiperuricemia no tiene papel relevante en la etiopatogenia de la NGFJ. La hipótesis publicada por el doctor Lhotta, K. y colaboradores (5) es que una posible mutación hace que un intercambiador aniónico en el túbulo contorneado proximal se torne hiperfuncionante, lo que explicaría la disminución en la excreción de ácido úrico, la herencia

autosómica dominante y la apoptosis encontrada en las células tubulares en esta enfermedad.

Presentamos el análisis de una extensa familia colombiana, constituida por cuatro generaciones de afectados, en la que se realizó el estudio bioquímico e histopatológico de un individuo con IRC no terminal.

La familia estudiada se encuentra en una región que por su historia y dinámica de poblamiento presenta elevados niveles de consanguinidad, lo que favorece la aparición de casos en la zona, incluyendo individuos homocigotos para este gen.

Levantamiento del árbol genealógico

En la población de Aranzazu, en el departamento de Caldas (latitud: 5° 0 18' norte y longitud: 75° 0 28' oeste) se realizó una revisión de los registros de nacimiento de los miembros de la familia así como entrevistas personales con las personas que actualmente residen en Bogotá y Aranzazu para realizar la genealogía completa del núcleo familiar. La información fue analizada con el programa "Cyrillic" versión 2.1.3.

Dres.: Germán Muñoz y Víctor Delgado: Unidad Renal, Hospital Universitario de San Ignacio; Dres.: Ignacio Zarante y Fernando Rivadeneira: Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana; Dra. Julia Duarte: Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana; Dr. Rafael Andrade: Departamento y Laboratorio de Patología, Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.

Descripción de la familia

Se encontró una familia con seis generaciones proveniente de la población de Aranzazu, con 29 individuos afectados y 101 sanos. Los individuos afectados fueron descritos de dos formas: tres de ellos por diagnóstico clínico e histopatológico realizado en los servicios de nefrología a donde consultaron; el resto de afectados en la familia por descripción verbal de los parientes que incluían los signos de podagra, pérdida de peso, astenia y coloración en la piel. En la actualidad de los 29 enfermos hay 11 vivos. Se encontraron dos "loops" de consanguinidad confirmados por registros de nacimiento y un posible loop antiguo que data de personas nacidas antes de 1.800 (Figura 1), antes de la fundación de la población de Aranzazu. La estructura de la familia corresponde a los estándares de la región y de la época con familias extensas en número de hijos en las generaciones iniciales y con pocos individuos en las familias actuales.

Reporte de caso

Paciente de 42 años de edad, sexo masculino, natural de Supía (Caldas) con antecedentes de hipertensión arterial y de elevación de nitrogenados desde hace cuatro años, presentó dos meses previos a la consulta nicturia. Recibe enalapril 20 mg/día.

Antecedentes familiares: dos hermanos que inicialmente presentaron podagra en la segunda década con IRC terminal después de los 30 años. El resto de antecedentes familiares se describen en la Figura 1.

Examen físico: TA: 120/70, Fc: 80 x' FR: 12x' peso: 70 kg, talla: 1,72 m. Examen clínico normal.

Paraclínicos

Hb: 15 gr/dL, Hcto: 45%, Leucocitos: 6.000/mm, Neutrófilos: 62%, Linfocitos: 38%, VSG: 8 mm/h. Glicemia: 70 mg/dL, BUN: 35 mg/dL, Creatinina: 2.2 mg/dL, Sodio: 140 meq/l, Potasio: 4.3 meq/l, Cloro: 105 meq/l, Calcio:

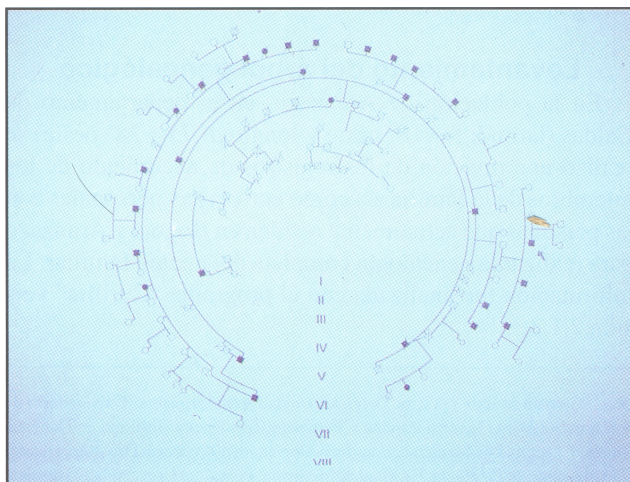


Figura 1. Árbol genealógico de la familia. Los individuos sombreados representan los afectados. Las flechas indican los probandos.

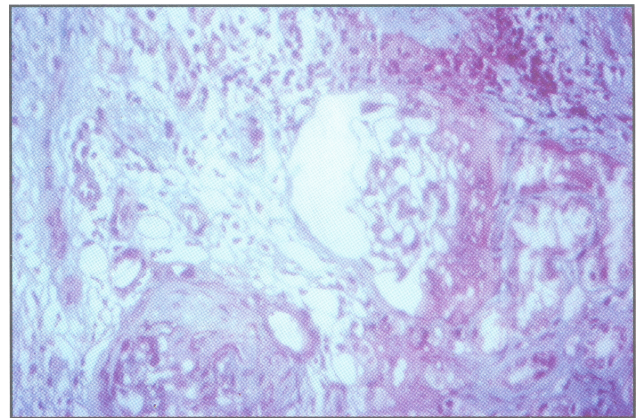


Figura 2. Biopsia renal que muestra nefritis intersticial crónica, fibrosis intersticial y periglobular e infiltrado inflamatorio. Microscopía de luz. Tricrómico X 50.

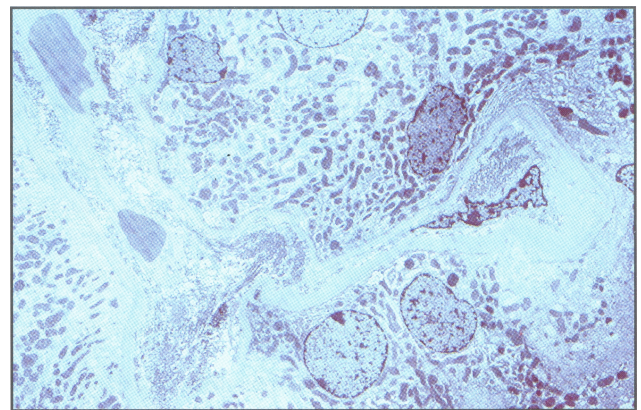


Figura 3. Biopsia renal que muestra daño de los podocitos. El mesangio muestra un incremento en la matriz y la celularidad. El epitelio de los túbulos muestra dilatación del interespacio y del retículo endoplasmático. Microscopía electrónica X 4000.

9.3 meq/l, Fósforo: 3.0 meq/l, Acido úrico: 7.0 mg/dL, Albúmina: 4.5 g/dL, Globulinas: 2.5 g/dL.

Parcial de orina: pH: 5.5, densidad urinaria 1.010, sedimento urinario normal.

Depuración de creatinina: 47 cc/min, Proteinuria: 75 mg/24 h, Excreción de ácido úrico: 300 mg/24 h, Fracción excretada de ácido úrico: 10.6 %. Ecografía renal: Normal.

Biopsia renal

Se realizó biopsia renal percutánea que incluía tejido de corteza y médula. Se procesó un cilindro renal de 1 x 0.3 cm para estudio de microscopía de luz e inmunofluorescencia. Se practicaron coloraciones de hematoxilina-eosina, PAS, tricrómico y plata metenamina. A la microscopía de luz se observan nueve glomérulos, tres de ellos con esclerosis total, dos con fibrosis periglomerular, los restantes con celularidad normal, intersticio con fibrosis, atrofia tubular, engrosamiento de membranas basales tubulares e infiltrado linfoplasmocitario. Vasos de paredes engrosadas. Los estudios de inmunofluorescencia muestran positividad focal para

IgG en mesangio, negativa para IgA, IgM, C1q, C3, C4 y fibrinógeno (Figuras 2 y 3).

Microscopía electrónica: marcada fibrosis periglomerular con atrofia de estructuras tubulares, la gran mayoría de estos túbulos se encontraron colapsados. Las estructuras tubulares proximales muestran engrosamiento difuso de la membrana basal capilar con irregularidades de la misma, la luz en la gran mayoría de los focos se encuentra obliterada; el glomérulo es de tamaño normal sin evidencia de hiper celularidad. A nivel glomerular se observa fusión segmentaria de podocitos con retracción de algunas membranas capilares; no se encontraron depósitos electrodensos. A nivel tubulointersticial no se observan cambios específicos (Figura 4).

Discusión

Los diferentes informes en la literatura de NGFJ son similares a los encontrados en este grupo familiar, en los cuales es evidente la herencia autosómica dominante, la presencia de gota a edades tempranas y la aparición de IRC terminal después de la tercera década de la vida (3-7).

Este paciente fue estudiado por el antecedente familiar y la evidencia de falla renal crónica de origen exclusivamente genético. Presentaba IRC no terminal, con hallazgos histopatológicos de fibrosis intersticial, aunque sin antecedentes de gota y con fracción excretada de uratos normal, en comparación con los casos descritos anteriormente de NGFJ (3, 5, 7-9).

Aunque es claro el papel del ácido úrico y la nefropatía aguda por uratos, tales como el uso de quimioterapia en el tratamiento de los pacientes con trastornos mieloproliferativos y linfoproliferativos (10-12), existen controversias en la literatura con respecto al daño renal crónico por uratos.

Se puede concluir de estos estudios que la presencia de IRC terminal es infrecuente en pacientes con hiperuricemia sostenida por varios años (10). La gota típica es causa de nefropatía crónica cuando se asocia a patologías como diabetes, HTA, pielonefritis crónica, urolitiasis (12-13).

En NFJG, Puig, et al (4) consideran que factores hemodinámicos dados por la disminución del flujo sanguíneo renal explicarían la hiperuricemia; aunque este sería más un epifenómeno que la causa de IRC en dichos pacientes. No obstante Lottha et al, sugieren que la génesis de la enfermedad en estos pacientes es la apoptosis de la célula tubular que sucede a partir del defecto genético del intercambiador del ácido úrico (5). La apoptosis se considera en algunos estudios que es un mecanismo por el cual se pueda explicar el daño tubulointersticial en uropatía obstructiva y la enfermedad isquémica renal entre otros (11).

Dentro de los diagnósticos diferenciales de patologías hereditarias asociadas a nefritis tubulointersticial, se encuentra el síndrome de Alport y el riñón esponjoso, que se descartan por los hallazgos histopatológicos e imagenológicos descritos.

Richmon, et al (7) describieron un paciente de ocho años de edad con hiperuricemia y cifras de creatinina normal, con biopsia renal en la que se halló fibrosis intersticial severa y atrofia tubular. En un reporte de la literatura de NGFJ se identificaron en la patología renal cristales de ácido úrico (13).

Este reporte muestra un núcleo familiar con un gran número de afectados similar al descrito por Yokota, et al (3). La familia estudiada se encuentra en una región que por su historia y dinámica de poblamiento presenta elevados niveles de consanguinidad que favorecen la aparición de casos en la zona incluyendo individuos homocigotos para este gen. Esta elevada consanguinidad y el gran número de hijos en cada familia es la explicación de la elevada frecuencia de aparición de la enfermedad en esta región. Esto trae implicaciones hacia el futuro ya que encontramos más de 30 individuos con riesgo de presentar la enfermedad. Al ser esta de aparición posterior a la reproducción se trata de una patología de difícil manejo epidemiológico que podría propagarse con rapidez en las familias de los pacientes con riesgo de ser afectados.

En conclusión NGFJ es una patología con un mecanismo etiopatogénico aún desconocido, sin evidencia suficiente en la actualidad sobre la utilidad del uso de terapias uricosúricas que modifiquen el curso natural de la IRC (1, 4); aunque tal vez el uso de estos fármacos en forma temprana podría retardar la progresión a IRC terminal (3).

Estudios en población de riesgo, con identificación del gen involucrado en esta patología serían los grandes derroteros a trazar en el futuro, con el objetivo de lograr una explicación a la etiopatogenia y tratamiento oportuno que prevenga la progresión de la enfermedad renal terminal.

Summary

The Familial Juvenile Gouty Nephropathy (FJGN) is a strange disease with autosomic dominant inheritance of unknown origin. It consists of hyperuricaemia, arthritis and progressive renal failure. We describe a large Colombian family with 29 FJGN compromised persons and we present the case of one of them. He is a 42 years old patient with renal failure and without gouty arthritis. The renal biopsy showed segmentary and focal glomerular sclerosis as well as focal tubular interstitial nephritis. The described family has a high prevalence of FJGN which might be explained by consanguinity in each generation. Future research will evaluate the population risk and the identification of the responsible gen for the disease.

Key-words: chronic renal failure, gout, hereditary disease, Colombia.

Agradecimientos

Los autores agradecemos al Yale Pathology Department, Yale School of Medicine por la evaluación de las microscopías electrónicas y de luz. Al hospital y los funcionarios del hospital de Aranzazu (Caldas). A los estudiantes de medicina Federico Rodríguez y Néstor Pedraza, además de los habitantes de Aranzazu que nos colaboraron en la recolección de la información.

Referencias

1. **Duncan H, Dixon ASJ.** Gout familial hyperuricemia end renal diseases. *QJ Med* 1960; **29**: 127-135.
2. **Nickeleit V, Mihadsch MJ.** Uric acid nephropathy and end states renal disease - Review of and non-disease. *Nephrol Dial Transplan* 1997; **12**: 1832-1838.
3. **Yokota N, Yamanaka H, Yamamoto Y, Fijimoto S, Eto T, Tanaka K.** Autosomal dominant transmission of gouty arthritis with renal disease in a large japanese family. *Ann Rheum Dis* 1991; **50**: 108-111.
4. **Puig J, Miranda M, Mateos F, Picazo N, Jimenez M., Calvin T, Gil A.** Hereditary nephropathy associated with hyperuricemia and gout. *Arch Intern Med* 1993; **153**: 357-363.
5. **Lhotta K, Gruber J, Sgonc R, Fend F, Konig P.** Apoptosis of tubular epithelial cells in familial juvenile gouty nephropathy. *Nephron* 1998; **79**: 340-344.
6. **Saeki A, Osoya T, Okabe H, Saji M, Tabe A, Ichida K, Itoh K, Joh K, Sakai O.** Newly discovered familial juvenile gouty nephropathy in a japanese family. *Nephron* 1995; **70**: 359-366.
7. **Richmond JM, Kincaid Smith P, Whitworth JA, Becker GJ.** Familial urate nephropathy. *Clin Nephrol* 1981; **16**: 163-168.
8. **Farebrother DA, Pincott JR, Simmonds HA, Warren DJ, Dillon MJ, Cameron JS.** Uric acid crystal-induced nephropathy evidence for a specific renal lesion in a gouty family. *J Pathol* 1981; **135**: 159-168.
9. **Massari P, Hsu Ch, Barnes R, Fox I, Gikas P, Weiler J.** Familial hiperuricemia and renal disease. *Arch Intern Med* 1980; **140**: 680-684.
10. **Beck L.** Requiem for gouty nephropathy. *Kidney Int* 1986; **30**: 280-287.
11. **Lieberthal W, Levine J.** Mechanisms of apoptosis and its potencial role in renal tubular ephitelial cell injury. *Am J Physiol* 1996; **271**: F477-F448.
12. **Emmerson B.** Hyperuricemia, Gout, and the Kidney. *Diseases of the kidney* 1993; 5 ed: 2239-2264.
13. **Fessel WJ.** Gout and hyperuricemia. *Am J Med* 1979; **87**: 74-82.