



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

11237
94
20

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

SINDROME NEFROTICO SECUNDARIO A SIALIDOSIS
TIPO II PRESENTACION DE UN CASO

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE

PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A :

DR. GERARDO LEON ROJAS

Gerardo Leon Rojas

ASESORES: DRA. REBECA GOMEZCHICO V

DR. RICARDO MUÑOZ ARIZPE

[Signature]



MEXICO, D. F.



REGISTRACION DE ENFERMERIA
1996

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

	PÁGINA
INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVO	2
MATERIAL Y MÉTODO	3
MARCO TEÓRICO	4
CASO CLÍNICO	7
DISCUSIÓN	9
CONCLUSIÓN	11
BIBLIOGRAFÍA	12

**PARA MA. ELISA, MI MADRE,
MIS HERMANOS Y DRA. REBECA
GOMEZCHICO**

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades por almacenamiento de los lisosomas son una familia de trastornos de origen genético, en donde se presentan alteraciones en la expresión de enzimas lisosomales secundarias a mutaciones, translocaciones o deleciones ocasionando bloqueos enzimáticos y metabólicos a nivel subcelular con repercusiones sistémicas y multiorgánicas. En estas enfermedades, el parénquima renal presenta depósito de sustratos anormalmente acumulados en la matriz mesangial, células mesangiales y a nivel de los túbulos de la nefrona, sin embargo, son pocas las lisosomopatías que se acompañan de enfermedad renal. Entre las formas de presentación de las nefropatías asociadas a lisosomopatías se encuentra la progresión hacia la insuficiencia renal crónica, tubulopatías como el síndrome de Fanconi típico en la cistinosis, síndrome nefrótico secundario como en los casos de varias mucopolisacaridosis, glucoproteinosis y ocasionalmente en la enfermedad de Gaucher.

OBJETIVO

Se describe un caso de síndrome nefrótico del primer año de la vida secundario a sialidosis. Se realiza la correlación clinicopatológica, revisión de la fisiopatología de la afección renal, clasificación clínica, abordaje diagnóstico y las alteraciones genéticas específicas de la sialidosis.

MATERIAL Y MÉTODO

1.- Fuentes: Caso clínico, protocolo de autopsia, revisión de la literatura.

MARCO TEÓRICO

El síndrome nefrótico del primer año de la vida, constituye un grupo de enfermedades heterogéneas en su origen que presentan como denominador común proteinuria y edema. La causa más frecuente en este grupo etéreo sigue siendo el síndrome nefrótico congénito tipo Finlandés y la esclerosis mesangial difusa. Las causas secundarias son poco frecuentes y dentro de ellas se incluyen infecciones congénitas como sífilis, rubéola, toxoplasmosis, infección por citomegalovirus, virus de la inmunodeficiencia humana, etc. Existen otras causas secundarias en las que el síndrome nefrótico se presenta como parte de una enfermedad multisistémica como en el caso de enfermedades por almacenamiento de los lisosomas en donde la afección renal, cuando se presenta, se manifiesta con proteinuria y edema desde los primeros meses de edad y generalmente la evolución es grave, presentando continuamente complicaciones ya sea del propio síndrome nefrótico o por afección de otros órganos y sistemas involucrados por la enfermedad primaria(1).

Las enfermedades por almacenamiento de los lisosomas son un grupo de trastornos ultraestructurales en donde el denominador común a todas estas enfermedades es la deficiencia de la actividad de una enzima específica de los lisosomas, que ocasiona un bloqueo de una de las vías catabólicas de glucoproteínas, glucoesfingolípidos, mucopolisacáridos, glucógeno, etc., presentando alteraciones metabólicas con acumulación de sustratos en los espacios corporales, desarrollando así, patología celular y enfermedad clínica. Generalmente se demuestran en el parénquima renal acumulación de sustratos específicos en todas las enfermedades por almacenamiento de los lisosomas, pero solo en algunos casos esas alteraciones se traducen como enfermedad renal manifiesta como puede ser insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico o acidosis tubular renal como en el caso de la gangliosidosis GM1 que evoluciona hacia el estadio terminal renal, la enfermedad de Gaucher que rara vez da origen a proteinuria, cistinosis que presenta síndrome de Fanconi, la leucodistrofia metacromática que se acompaña ocasionalmente de acidosis tubular proximal, la mucopolisacaridosis tipo I (enfermedad de Hurler) puede presentar síndrome nefrótico al igual que la sialidosis tipo II que se presenta con proteinuria masiva y edema generalizado(1,2).

La sialidosis forma parte del grupo de los trastornos de la degradación de las glucoproteínas (glucoproteinosis) y es la única oligosacaridosis que se acompaña de alteraciones a nivel renal, específicamente de síndrome nefrótico desde el nacimiento o en los primeros 4 meses de edad. El defecto específico en la sialidosis es la deficiencia de la actividad de la enzima α -neuraminidasa que es responsable del rompimiento de las uniones α 2-4 y α 2-6 de varios sialil-oligosacáridos y sialoglucopéptidos, lo cual crea un bloqueo enzimático en este proceso de degradación, impidiendo se realice el metabolismo completo de estas moléculas, creando un acúmulo progresivo de sialil-oligosacáridos dentro de lisosomas, en el citosol, en las membranas celulares y en el espacio extracelular(2). Estas alteraciones moleculares originan vacuolización de los lisosomas y trastornos celulares acompañados de patología celular y de enfermedad clínica, dependiendo que tan importante sea la deficiencia de la actividad enzimática será la gravedad de las manifestaciones clínicas e incluso de patología renal. La sialidosis se hereda en forma autosómica recesiva y se ha localizado el gen que codifica para esta enzima a nivel del péptido terminal de la zona 23 del brazo corto del cromosoma 10 (10pter-q23)(2,3). La sialidosis se clasifica en base al fenotipo; existen dos tipos, la sialidosis tipo I o normosomática y la sialidosis tipo II o dismórfica. La sialidosis tipo I también se conoce como el síndrome de epilepsia mioclónica y manchas rojo cereza, se manifiesta en la segunda década de la vida y dentro del espectro clínico de la sialidosis es la forma más leve y se presenta con fenotipo normal, epilepsia mioclónica y disminución de la agudeza visual debido a la formación de manchas rojo cereza en la fóvea central de la retina. En la sialidosis tipo II o dismórfica encontramos el espectro más variado y grave de la enfermedad, se presenta desde etapas tempranas de la vida y existen la variedad infantil temprana o congénita, la variedad infantil tardía que se hace evidente en el primer año de edad y la forma juvenil aparece entre los 5 y 7 años de edad; las formas infantil temprana e infantil tardía son las que se caracterizan por síndrome nefrótico de evolución progresiva, grave y el pronóstico para la vida es fatal a corto plazo. Clínicamente la sialidosis tipo II se acompaña de facies dismórfica, retraso en el desarrollo psicomotor, anemia, infecciones frecuentes de vías respiratorias bajas, disostosis múltiples, proteinuria masiva, edema generalizado, ascitis, derrame pleural, derrame pericárdico, cardiomegalia, hepatoesplenomegalia, nefromegalia, adenomegalias generalizadas e histopatológicamente se observa un infiltrado difuso de linfocitos vacuolados y macrófagos espumosos que infiltran todos los tejidos así como vacuolización difusa de las células del parénquima y mesénquima de médula ósea, hígado, bazo, ganglios linfáticos, sistema nervioso central, corazón, pulmones, aparato musculoesquelético, riñones, gónadas, serosas y su evolución es fatal dentro de los primeros 2 años de edad(1-9).

El diagnóstico se hace en base a la sospecha clínica además de realizar determinaciones de sialiloligosacáridos en orina que se encuentran elevados más de 100 veces el valor normal y el diagnóstico definitivo es mediante el ensayo enzimático en cultivo de fibroblastos del paciente o cultivo de linfocitos en donde la actividad de la enzima α -neuraminidasa se encuentra disminuida a menos del 5% de lo normal(4). El diagnóstico prenatal únicamente se ha hecho cuando se tiene la sospecha diagnóstica por antecedente de productos previos con diagnóstico de la enfermedad y determinando sialiloligosacáridos en líquido amniótico y cultivo de leucocitos del líquido amniótico en donde se puede realizar el ensayo enzimático(7,8).

CASO CLÍNICO

Lactante mayor masculino de 13 meses de edad. Padres sanos sin antecedente de consanguinidad, hermana de 5 años sana. Presentó historia de talla baja, retraso psicomotor, anemia grave, 2 cuadros de bronconeumonía a los 4 y 7 meses de edad y edema desde el segundo mes de edad que fue progresivo hasta llegar a edema generalizado y ascitis a los 11 meses. El examen físico de ingreso mostró, peso 11kg, talla 71cm (bajo el percentil 3), perímetro cefálico 49cm (percentil 50); signos vitales, frecuencia cardíaca 120x', frecuencia respiratoria 40x', presión arterial 100/60mmHg, temperatura 37°C; facies tosca, braquicefalia, puente nasal aplanado, narinas antevertidas, proptosis leve, pestañas largas, labios gruesos, opacidad corneal, cuello corto, tórax aplanado, cardiomegalia, ascitis a tensión, hernia umbilical, hepatoesplenomegalia, genitales masculinos con gran edema escrotal, edema en extremidades, insuficiencia respiratoria tipo II con hipoxemia de 35 U torr y PaCO₂ 60U torr. Los exámenes de laboratorio iniciales: biometría hemática, hemoglobina 10gm/dl, hematócrito 30%, leucocitos 13000/mm³, segmentados 66%, linfocitos 24%, monocitos 8%, bandos 2%, plaquetas 120 000/mm³, segmentados vacuolados; tiempo de protrombina 28%, tiempo parcial de tromboplastina sin coagular a los 120", fibrinógeno 181mg/dl; química sanguínea con creatinina sérica 0.6mg/dl, urea 66mg/dl, colesterol 141mg/dl, proteínas séricas totales 4.2gm/dl, albúmina sérica 2.52gm/dl, globulinas 1.68gm/dl, glucemia 78mg/dl; electrolitos séricos sodio 139mEq/l, potasio 5.2mEq/l, CO₂T 22mEq/l, calcio 7.1mg/dl; examen general de orina pH: 5.0, densidad urinaria 1.035, albuminuria +++++, hemoglobinuria +++++, eritrocitos incontables, leucocitos 55 x campo, sedimento urinario con leucocitos vacuolados; radiografía de tórax cardiomegalia grado II y elevación de ambos hemidiafragmas; electrocardiograma mostró hipertrofia de ventrículo izquierdo y dilatación de cavidades derechas.

Los diagnósticos realizados a su ingreso fueron insuficiencia respiratoria tipo II, síndrome nefrótico del primer año de la vida, hepatoesplenomegalia en estudio, síndrome infiltrativo, probable error innato del metabolismo, cardiomegalia a expensas de hipertrofia de ventrículo izquierdo y dilatación de ventrículo derecho con probable miocardiopatía.

Se manejó con ventilación asistida controlada, albúmina humana pobre en sodio y diuréticos potentes (metolazona y bumetanida). En su evolución desarrolló insuficiencia cardíaca y posteriormente choque cardiogénico sin responder a la terapia de apoyo, desarrolló coagulopatía por consumo, hemorragia pulmonar, eventos de bradicardia y la muerte fue atribuida directamente a hemorragia pulmonar y choque cardiogénico.

ESTA TESIS NO PUEDE SER REPRODUCIDA SIN EL CONSENTIMIENTO DE LA BIBLIOTECA

La necropsia mostró al examen macroscópico (fig. 1,2) la disostosis del cráneo, el edema generalizado, ascitis, derrame pleural, nefromegalia, hepatomegalia, adenomegalias generalizadas, en las cavidades del corazón se encontró dilatación de cavidades derechas e hipertrofia de cavidades izquierdas, en pulmones se observó hemorragia pulmonar y congestión del parénquima.

A la microscopía óptica se observó que existía infiltración difusa y extensa por macrófagos espumosos y linfocitos vacuolados en los siguientes órganos: hígado, bazo, riñones, médula ósea, pulmones, ganglios linfáticos, testículos, meninges y plexos corooides; además presentó vacuolización difusa de células ganglionares en el plexo mesentérico y de ganglios raquídeos, así como también, vacuolización de neuronas a nivel del tallo cerebral, núcleos basales y con menor extensión hacia corteza cerebral.

El estudio de microscopía electrónica que se realizó en tejido renal y hepático (fig. 3,4) demostró en células del mesénquima y en células epiteliales la presencia de múltiples vacuolas de tamaño y forma homogéneas rodeadas por membrana (lisosomas), que se encontraban ocupadas por un material amorfo o de aspecto vacío, que distorciónan la arquitectura normal del tejido.

DISCUSIÓN

En este caso, el retraso en el desarrollo, la detención del crecimiento, la facies típica, la braquicefalia, el cuello corto, el tórax aplanado indican la afección clínica del sistema nervioso central y el aparato musculoesquelético (disostosis múltiple). El síndrome infiltrativo que presentó con antecedente de anemia grave y los cuadros infreciosos de vías respiratorias inferiores así como plaquetopenia, hepatoesplenomegalia, adenomegalias generalizadas, los leucocitos vacuolados de sangre periférica y sedimento urinario hablan de las alteraciones del sistema reticuloendotelial en médula ósea y del estado de inmunocompromiso que presentó este paciente.

El síndrome nefrótico que clínicamente se manifestó desde los 2 meses de edad con la aparición de edema leve en extremidades inferiores que aumentó progresivamente hasta llegar a edema generalizado y ascitis importante con compromiso ventilatorio fué incompleto ya que presentó proteinuria masiva, edema generalizado sin hipercolesterolemia y albúmina sérica por arriba de 2,5gm/dl, se puede clasificar dentro del síndrome nefrótico del primer año de la vida y dentro del síndrome nefrótico congénito por presentarse antes de los 3 meses de edad. Con todas las manifestaciones clínicas se abordó como síndrome nefrótico secundario, se descartaron las causas más frecuentes como son infecciones congénitas (toxoplasmosis, sífilis, rubéola, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o por citomegalovirus) y causas metabólicas entre otras como son los errores innatos del metabolismo llegando al diagnóstico de sialidosis tipo II (nefrosialidosis) en base al cuadro clínico y los datos de autopsia.

El defecto específico en la sialidosis es la deficiencia de la actividad de la enzima alfa neuraminidasa que impide que se realice el rompimiento de las uniones terminales de ácido siálico α 2-3 y α 2-6 de varios oligosacáridos y glicopéptidos, ocasionando un bloqueo enzimático y por consiguiente acumulación de sustratos dentro de los lisosomas, formando vacuolas uniformes y de tamaño homogéneo que se observan tanto en células epiteliales como del mesénquima, lo cual explica la presencia de macrófagos espumosos y linfocitos vacuolados específicamente en los órganos y sistemas afectados y a su vez explica las alteraciones subcelulares que tienen lugar a este nivel y las manifestaciones clínicas que se derivan de este trastorno del metabolismo.

Aylsworth y cols., proponen que las manifestaciones de enfermedad renal son debido a la disminución de sialosacáridos y sialopéptidos de la membrana basal glomerular, lo cual altera su barrera electrostática y da origen a proteinuria masiva e hipoalbuminemia, así mismo, la formación de ascitis y derrame pleural que se presentan aun antes de haber desarrollado el síndrome nefrótico, podría explicarse en base al deficiente contenido de componentes sialilados de las membranas pleural y peritoneal que permite la acumulación de lípido en estos sitios.

El diagnóstico de sialidosis se realiza por las manifestaciones clínicas de afección sistémica e involucro renal, y exámenes de laboratorio como la determinación de sialil-oligosacáridos en orina por electroforesis en donde se han reportado valores hasta 100 veces más elevados. Finalmente se confirma el diagnóstico con cultivo de fibroblastos al determinar que la actividad enzimática de la α -neuraminidasa se encuentra disminuida más del 95%(4). Generalmente en los padres se detecta aproximadamente el 50% de actividad de la neuraminidasa lo cual es suficiente para no dar origen a manifestaciones clínicas. Las alteraciones histopatológicas encontradas en este caso son las que se describen típicamente en la sialidosis tanto a la microscopía óptica como a la microscopía electrónica(2).

CONCLUSIÓN

Se presentó un caso de síndrome nefrótico del primer año de la vida asociado a un síndrome infiltrativo secundario a un error innato del metabolismo de las glucoproteínas como es la sialidosis tipo II, el diagnóstico se realizó en base al cuadro clínico y los datos de autopsia.

La nefropatía que se presenta en la sialidosis tipo II es una patología rara que debe estar considerada dentro del diagnóstico diferencial del síndrome nefrótico del primer año de la vida asociado a un síndrome infiltrativo sugerente de enfermedad por almacenamiento de los lisosomas.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Crabowski,GA., Desnick,RJ.,Ludman,MD. y col. The kidney in metabolic disorders. Diseases of lysosomes and peroxisomes. In:Pediatric kidney diseases. Edelman,Ch M.,2nd. Edt. Vol.2., Little,brown and company, library of congress.1992.
- 2.- Thomas,GH. Heudet, AL. Disorders of glycoprotein. Degradation and structure: mannosidosis, fucosidosis, sialilosis,aspartylglycosaminuria and carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. In: The metabolic basis of inherited diseases, chapter 81. 8th edn. New York. Mc graw-Hill Book Co. 1994; 2529-2548.
- 3.- Aylswort, AS. Thomas, GH. Hood,JL. Malouf, N. Libert, J. A severe infantile sialidosis: Clinical, biochemical and microscopic features. *J. Pediatrics.* 96(4):662-668, 1980.
- 4.- Lowden, JA. And O'Brien, JS. Sialidosis. A review of human neuraminidase deficiency. *Am. J. Hum. Genet.* 31: 1-18, 1979.
- 5.- Beck,M. Bender, SW. Reiter,HL. Otto,W. Neuraminidase deficiency presenting as non-immune hydrops fetalis. *Eur. J. Pediatr.* 143:135-139, 1984.
- 6.- Riehes, WG.,G. R. Smuckler,EA. A severe infantil mucopolipidosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 107: 147-152, 1983.
- 7.- Johnson, WG., Thomas,GH., Miranda,AF., y cols. Congenital sialidosis: biochemical studies; clinical spectrum in four sib; two successful prenatal diagnoses. *Am J. Hum. Genet.* 32: 43A, 1980.
- 8.- Sasagasaki,N., Miyahara,S., Saito,N.,y col. Prenatal diagnosis of congenital sialidosis. *Clinical Genetics.* 44: 8-11, 1993.
- 9.- Hildebrandt, F. Genetic renal diseases in children. *Current Opinion in Pediatrics.* 7: 182-191, 1995.