

Síndrome nefrótico secundario en neurofibromatosis tipo 1. A propósito de dos casos

Secondary glomerulonephritis in neurofibromatosis type 1. Two case reports

<https://doi.org/10.23938/ASSN.0720>

A. Orera^{1*}, S. Lacarra^{2*}, L. Fernández³, N Gómez³, M.F. Slon³, J. Manrique³

RESUMEN

La Neurofibromatosis tipo I (NF-1) es un desorden neurocutáneo, autosómico dominante, con clínica multisistémica y de diagnóstico clínico. Hay escasas publicaciones sobre la afectación renal de esta enfermedad, siendo la patología vascular renal y los tumores suprarrenales las más frecuentes, mientras que los casos descritos de afectación glomerular son excepcionales.

A pesar de su rareza, se han sugerido mecanismos moleculares etiológicos comunes en la NF-1 y el síndrome nefrótico, que incluyen la vía intracelular mTOR, para explicar la asociación entre ambas patologías.

Presentamos dos casos de afectación renal en forma de síndrome nefrótico en pacientes con diagnóstico de NF-1. El primer caso es una mujer de 41 años diagnosticada de NF-1 durante el estudio de un síndrome nefrótico córtico-resistente, con diagnóstico de cambios mínimos en la biopsia renal; el segundo es otra mujer de 71 años con antecedente de NF-1, con síndrome nefrótico y amiloidosis renal secundaria.

Palabras clave. Neurofibromatosis tipo 1. Enfermedad de cambios mínimos. Amiloidosis secundaria. Síndrome nefrótico.

ABSTRACT

Neurofibromatosis type 1 (NF-1) is an autosomal dominant neurocutaneous disorder with systemic clinical manifestations. There are few publications about the renal effects of this disease, with renal vascular disease and adrenal tumors being the most frequent forms of renal involvement, while cases describing glomerular effects are exceptional.

Despite the lack of published information, common molecular mechanisms in both NF-1 and nephrotic syndrome, involving the mTOR pathway, were suggested to explain a possible association between both pathologies.

We present two cases of renal involvement in the form of nephrotic syndrome in patients diagnosed with NF1. A 41-year-old female was diagnosed of NF-1 in the context of a nephrotic syndrome with resistance to steroid treatment; the renal biopsy revealed a diagnosis of minimal changes disease. The second case is other 71-year-old woman with a history of NF-1, who presented a nephrotic syndrome and secondary renal amyloidosis.

Keywords. Neurofibromatosis type 1. Minimal change disease. Secondary amyloidosis. Nephrotic syndrome.

An. Sist. Sanit. Navar. 2019; 42 (3): 345-349

1. Servicio de Medicina Intensiva. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.
 2. Servicio de Urología. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.
 3. Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.
- * AO y SL han contribuido igualmente en este artículo.

Correspondencia:

Joaquín Manrique
Servicio de Nefrología
Complejo Hospitalario de Navarra
Irunlarrea, 3
31008 Pamplona
E-mail: jmanrique@navarra.es

Recepción: 13/02/2019
Aceptación provisional: 20/05/2019
Aceptación definitiva: 04/09/2019

INTRODUCCIÓN

La Neurofibromatosis tipo I (NF-1) o enfermedad de von Recklinghausen es una enfermedad genética autosómica dominante, aunque hasta el 50% de los casos puede darse de manera esporádica, que ocurre en aproximadamente uno de cada 3.000 nacidos vivos. Está causada por una alteración en el gen *Nf-1* del cromosoma 17 que codifica la neurofibromina, proteína responsable de mecanismos de control encargados de la regulación de la división celular¹. El diagnóstico de esta patología es clínico: se presenta con neurofibromas en cualquier localización corporal, manchas café con leche, efélides en axilas e ingles, o neoplasias a nivel del sistema nervioso central (frecuentemente gliomas de nervio óptico), y los pacientes afectados presentan con frecuencia pequeños hamartomas del iris (nódulos de Lisch) o lesiones displásicas óseas. La afectación renal secundaria en estos pacientes es rara y, aunque se han descrito algunos casos de enfermedad glomerular, la asociación a patología vascular renal y la predisposición al desarrollo de tu-

more neuroendocrinos a nivel suprarrenal (feocromocitomas), por mecanismos no claramente explicados hasta el momento^{2,3}, han sido las observaciones más frecuentes.

Presentamos dos casos de síndrome nefrótico en pacientes con diagnóstico de NF-1.

CASO CLÍNICO 1

Mujer de 41 años con antecedentes de dislipemia en tratamiento con estatinas y manchas cutáneas tipo café con leche desde el nacimiento al igual que su padre y hermano (Fig. 1A). Fue diagnosticada de enfermedad de cambios mínimos por la demostración de fusión de podocitos con inmunofluorescencia negativa mediante biopsia renal (Fig. 2) seis años antes, por un cuadro de síndrome nefrótico (proteinuria de 8 g en 24 horas, sin hematuria) de debut agudo, con función renal y presión arterial normales, tras haberse descartado razonablemente causas tóxicas, neoplasias o infecciones concomitantes y etiología autoinmune (lupus, vasculitis o mieloma múltiple). Recibió tratamiento esteroideo (1 mg/kg/día) durante tres meses, con remisión clínica pero sin remisión completa de la proteinuria (persistencia de 4,1 g en 24 horas).



Figura 1. Manifestaciones de la neurofibromatosis tipo I. A. Manchas cutáneas café con leche. B. Neurofibromas en zona axilar C. Nódulos de Lisch.

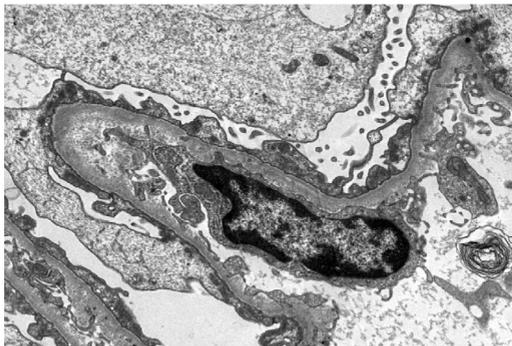


Figura 2. Alteración renal por enfermedad de cambios mínimos: fusión podocitaria con fusión pedicelar y transformación en una gruesa lámina citoplasmática de pedicelos que reviste el polo externo de la membrana basal glomerular. Microscopía electrónica de transmisión, 5.500x.

En el seguimiento posterior se observó la aparición de lesiones cutáneas de pequeño tamaño y rápido crecimiento, compatibles con neurofibromas (Fig. 1B), y lesiones en iris no objetivadas previamente (Fig. 1C), altamente sugestivas de NF-1, por lo que se estableció el diagnóstico clínico, sin evidencias de afectación del sistema nervioso central.

A los cuatro meses de la suspensión de los esteroides presentó su primera recidiva clínica y un repunte en la proteinuria, recibiendo de nuevo tratamiento esteroideo. Tras dos brotes posteriores en meses siguientes, con respuesta parcial (proteinurias residuales de 2 a 3 g en 24 horas), se consideró a la paciente corticorresistente, por lo que se inició tratamiento con ciclosporina (CsA) en combinación con dosis bajas de esteroides. Sin embargo, en los años sucesivos ha presentado cuatro brotes de síndrome nefrótico sin conseguir la retirada completa de los esteroides.

A los tres años del diagnóstico tuvo un embarazo a término, con un niño sano y un aumento importante de la proteinuria hasta 6,5 g en 24 horas, que requirió de nuevo el aumento de la dosis de esteroides. La función renal se ha mantenido normal hasta la actualidad, en que presenta una proteinuria menor de 1 g en 24 horas, en tratamiento con CsA y prednisona 5 mg al día.

CASO CLÍNICO 2

Mujer de 71 años con antecedente de sarcoma de partes blandas en muslo derecho tratado con radioterapia, cirugía y quimioterapia en el contexto de un diagnóstico clínico previo de NF-1 (presencia de neurofibromas generalizados por todo el cuerpo). Fue valorada en el servicio de Nefrología por síndrome nefrótico junto con insuficiencia renal progresiva. La biopsia renal reveló depósitos amiloideos de proteína de tipo AA a nivel glomerular y en los vasos, con confirmación inmunohistoquímica (Fig. 3) y compatible con diagnóstico de glomerulopatía por amiloidosis secundaria; se descartó depósito amiloideo en otros órganos (a nivel cardíaco o neurológico).

No recibió tratamiento específico y durante el seguimiento posterior la función renal siguió empeorando progresivamente, acompañada en todo momento de proteinuria en rango nefrótico. A los dos años de seguimiento, y en situación de enfermedad renal crónica estadio 4, presentó una masa tumoral a nivel sacro con origen en la vaina del nervio periférico acompañada de destrucción ósea local y metástasis a distancia, que abocó en el fallecimiento de la paciente a pesar del tratamiento con radioterapia.

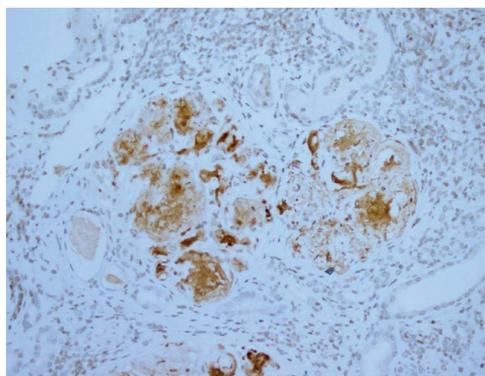
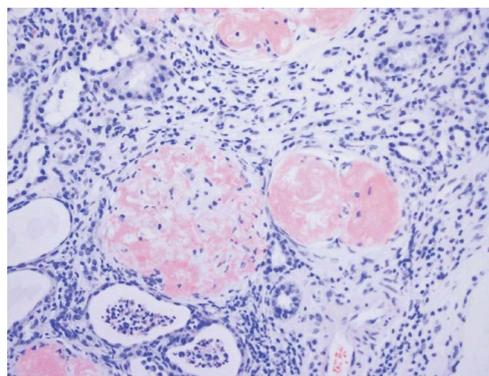


Figura 3. Depósito amiloideo (material hialino acelular) que ocupa glomerulos renales. **A.** Rojo Congo, 200x. **B.** Inmunohistoquímica para proteína amiloide AA, 200x.

DISCUSIÓN

La NF-1 es una enfermedad autosómica dominante que resulta de la desregulación de la vía de activación PI3K/AKT/mTOR causada por la mutación en el gen *Nf-1* en el cromosoma 17q11.2⁴. La forma más fre-

cuenta de afectación renal secundaria a la NF-1 es la vascular, en forma de estenosis de la arteria renal de forma uni o bilateral^{3,5}. Una de las formas de presentación más típica de NF-1 es la hipertensión arterial en niños por afectación de la vascularización renal³. Excepcionalmente, se han descrito

casos de compresión de la vena renal secundarios a un neurofibroma⁶, o a un aneurisma en la arteria renal secundaria a NF-1⁷.

Las descripciones de afectación glomerular en la NF-1 son escasas, e incluyen casos aislados de glomerulosclerosis segmentaria y focal (GSFS)⁸, nefropatía membranosa (NM)^{5,9,10}, nefropatía por IgA¹¹ y enfermedad por cambios mínimos (ECM)¹².

Presentamos dos casos de síndrome nefrótico en pacientes con diagnóstico de NF-1. La ECM es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en niños y una de las más comunes en adultos, cuya característica clínica principal es la fusión podocitaria, visible mediante microscopía electrónica, perdiéndose la integridad de la barrera de filtración glomerular; los mecanismos propuestos incluyen la existencia de algún factor circulante producido por la disfunción de células T¹³. Las formas secundarias se han asociado a causas farmacológicas, infecciosas, paraneoplásicas, o alérgicas, aunque la NF-1 no se había descrito previamente¹⁴. En nuestro caso, el diagnóstico de ECM fue histológico, demostrando la fusión de pedicelos mediante microscopía electrónica con un riñón ópticamente normal e inmunofluorescencia negativa, características que la diferencian de la GSFS. La amiloidosis secundaria, causada por el por depósito extracelular de fragmentos de proteína de tipo amiloide AA, está asociada a enfermedades inflamatorias de curso crónico¹⁵. La asociación de NF-1 y ECM es anecdótica en la bibliografía consultada¹⁶. También son escasas las descripciones de asociación de NF-1 y amiloidosis secundaria; De Schepper y col, en un estudio sobre la etiopatogenia de la pigmentación de la piel en los pacientes con NF-1, describen la interacción entre la proteína precursora de amiloide y la GTPasa activada por el dominio de la proteína transmembrana neurofibromina 1¹⁷ (codificada por el gen mutado *Nf-1*¹⁸).

La neurofibromina 1 se encarga de la regulación de la GTPasa que regula la actividad de las proteínas *ras*, implicadas en mecanismos de supresión tumoral, inactivando a su vez un tipo de proto-oncogén conocido como p21-*ras*¹². Estas proteínas

tipo *ras* contribuyen al balance homeostático de los podocitos glomerulares. Por este motivo, se ha descrito una regulación aumentada de *ras* en la NF-1, que podría ser la responsable de inducir la activación de las vías de señalización del factor de crecimiento totipotencial SCF/c-kit, mTOR y MAPK¹⁶, que se ha asociado a una reducción en el número de nefronas y en el desarrollo de glomerulosclerosis e insuficiencia renal en modelos animales y humanos^{19,20}. La neurofibromina 1 podría ser responsable de la regulación de mTOR por esta vía, y se ha descrito una reducción en el volumen de astrocitos y de otros tumores asociados en pacientes en tratamiento con everolimus (inhibidor mTOR)⁴. Ito y col mostraron que la activación del complejo mTOR-1 induce alteración en las propiedades de algunas proteínas, e incluso influye en la localización de la nefrina en el podocito, lo que conllevaría al desarrollo de proteinuria en modelos animales de glomerulonefritis de cambios mínimos²¹.

Existen en la actualidad muy pocas publicaciones de casos de glomerulonefritis secundaria asociada a NF-1, y aunque en nuestros casos la asociación de ambas entidades se hizo por la coexistencia clínica, resulta muy complicado establecer patrones de desarrollo y mecanismos patofisiológicos que definan esta asociación.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. JM Elizalde Eguinoa, del Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario de Navarra, la cesión de las imágenes correspondientes al diagnóstico histológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. JETT K, FRIEDMAN JM. Clinical and genetic aspects of Neurofibromatosis. *Genet Med* 2010; 12: 1-11. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181bf15e3>
2. UEDA K, AWAZU M, KONISHI Y. Persistent hypertension despite successful dilation of a stenotic renal artery in a boy with neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet A* 2013;

- 161A: 1154-1157. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35829>
3. DUAN L, FENG K, TONG A. Renal artery stenosis due to neurofibromatosis type I: case report and literature review. *Eur J Med Res* 2014; 19: 1. <https://doi.org/10.1186/2047-783X-19-17>.
 4. FRANZ DN, WEISS BD. Molecular therapies for tuberous sclerosis and neurofibromatosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; 12: 294-301. <https://doi.org/10.1007/s11910-012-0269-4>
 5. SHIBATA T, KUDOH K, ISHII T. A case of membranous nephropathy associated with von Recklinghausen's disease. *Kidney Dial* 1990; 29: 145-148.
 6. DE CARIDI G, MASSARA M, SPINELLI F. Uncommon case of symptomatic left renal vein compression caused by neurofibroma. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2016; 24: 492. <https://doi.org/10.1177/0218492315573675>
 7. GUI X, ZHENG Y. Renal artery aneurysm at the hilum secondary to neurofibromatosis type I. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015; 49: 464. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.01.022>
 8. GERSCH, M. S, TALOR, Z. Focal segmental glomerular sclerosis in a patient with neurofibromatosis type I. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 17-19. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.09.017>
 9. TOTH T, TRINN C, SIMON L, NAGY J. A case of membranous glomerulonephritis associated with Recklinghausen's neurofibromatosis. *Clin Nephrol* 1996; 4: 271-272.
 10. KOKUBO T, HIKI Y, HORII A, KOBAYASHI Y. RECKLINGHAUSEN'S neurofibromatosis associated with membranous nephropathy. *Nephron* 1993; 6: 486. <https://doi.org/10.1159/000187543>
 11. TANIGUCHI Y, YORIOKA N, KANBE M, OKUSHIN S, ODA H, NISHIDA Y et al. Parent and child cases of IgA nephropathy associated with von Recklinghausen's disease. *Nephron* 1997; 75: 113-114. <https://doi.org/10.1159/000189515>
 12. HYUN JI, MIN JW, LEE HM. Minimal changes nephrotic syndrome showing complete remission after resection of a neurofibroma in a type I neurofibromatosis patient. *Korean J Intern Med* 2017; 32: 186-189. <https://doi.org/10.3904/kjim.2015.016>
 13. VIVARELLI M, MASELLA L, RUGGIERO B. Minimal Change Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 332-345.
 14. GLASSOCK RJ. Secondary minimal changes disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 52-58.
 15. DOGAN A. Classification of amyloidosis by mass spectrometry-based proteomics. En: *Amyloid and related disorders. Surgical Pathology and clinical correlations*. Pickens MM, Dogan A, Herrera GA. Cham: Humana Press, 2012: 261-272. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-389-3_21
 16. HSUEH YP, ROBERTS AM, VOLTA M. Bipartite Interaction between neurofibromatosis type I protein (neurofibromin) and syndecan transmembrane heparan sulfate proteoglycans. *J Neurosci* 2001; 21: 3764-3770. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.21-11-03764.2001>
 17. DE SCHEPPER S, BOUCNEAU J, WESTBROEK W, MOMMAAS M, ONDERWATER J, MESSIAEN L et al. Neurofibromatosis type I protein and amyloid precursor protein interact in normal human melanocytes and colocalize with melanosomes. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 653-659. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700087>
 18. ABRAMOWICZ S, GOS M. Neurofibromin in neurofibromatosis type I- mutations in NF1 genes as a cause of disease. *Dev Period Med* 2014; 18: 297-306.
 19. AFSHINIA F, VEGA-WARNER V, KILLEN P. Focal segmental glomerulosclerosis in association with neurofibromatosis type I: a case report and proposed molecular pathways. *Clin Kidney J* 2013; 6: 208-210. <https://doi.org/10.1093/ckj/sft010>
 20. GODEL M, HARTLEBEN B, HERBACH N, LIU S, ZSCHIEDRICH S, LU S et al. Role of mTOR in podocyte function and diabetic nephropathy in humans and mice. *J Clin Invest* 2011; 121: 2197-2209. <https://doi.org/10.1172/jci44774>
 21. ITO N. mTOR activation triggers the unfolded protein response in podocytes and leads to nephrotic syndrome. *Lab Invest* 2011; 91: 1584-1595. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2011.135>

