

- Después de la participación en la comisión de diagnóstico prenatal e inclusión en el registro prenatal -114 hasta la fecha-, se programa la primera consulta: anuncio de la enfermedad a la pareja en conjunto con el obstetra, preparación de la primera consulta en el servicio de pediatría, programación del nacimiento, propuesta de una consulta psicológica y con un especialista en genética.
  - Primera Consulta Multidisciplinaria:
    - “Anuncio, información, perspectivas futuras” Con la familia y/o el paciente por separado cuando éste está en edad de comprender.
  - Primer contacto con la enfermera (formada a la educación terapéutica) entrevista de 30min.
  - Consulta específica con el pediatra referente: que es el que se encargará de dicho paciente y el que establecerá el plan terapéutico, asegurará el seguimiento, informará a la familia y la pondrá en contacto con las asociaciones (material informativo, información sobre organización de jornadas)
  - Según las necesidades: consulta nutricional, psicológica, kinesióloga, asistente social, educadores, coordinado por la enfermera referente para que transcurran el mismo día.
  - Programación de la consulta de seguimiento.
  - Síntesis de cada paciente en reunión multidisciplinaria (de los pacientes de la semana).
  - Integración en el Registro epidemiológico.
  - Consulta de transición adolescente/adulto:
- Puesta en contacto del paciente con un nefrólogo adulto, consultas en internancia, preparación del chequeo general y elaboración de la síntesis, consulta psicológica
  - Jornadas bianuales de transición adolescente adulto basadas en la educación para la salud, preparación para el futuro, grupos de intercambio. Visita del Servicio de adultos acompañados por el equipo pediátrico referente.
- 7.Sostén logístico para el diagnóstico genético: en Toulouse.**
- Diagnóstico de anomalías de los genes TCF2, PAX2 y NPHP1.
  - Creación conjunta entre los 4 CDR del: Anuario de exámenes genéticos y laboratorios habilitados en Francia.
- 8.Fomentar la investigación clínica y fundamental es uno de los objetivos primordiales. Actualmente se realizaron 29 publicaciones internacionales y hay 12 proyectos en marcha de los cuales:**
- PHRC (proyecto hospitalario de investigación clínica) nacional 2009: Rituximab y síndrome nefrótico (Limoges-Toulouse)
  - ANR Fibrosis renal de las nefropatías proteinúricas crónicas: Proteomics (Toulouse)
  - Seguimiento longitudinal de cohorte TCF2: evolución extra renal (CDR-SORARE)
  - Diabetes insípida, anomalías del R V2 (Montpellier)
  - PHRC nacional: Patologías perinatales para ello inmunización (Limoges)

- Compliance terapéutica en Trasplante (Toulouse)
- Estudio de la relación entre el fenotipo pre y post natal en la Cistinuria
- En colaboración:
- Estudio de Cohorte TCF2

#### 9.- Perspectivas internacionales.

Proyecto europeo: Líquido Amniótico y proteómica en la displasia renal de diagnóstico prenatal.

Y esto es no más que un comienzo en el que estamos aprendiendo a funcionar en grupo y a caminar juntos, en colaboración permanente. Como consecuencia de la extensión de nuestro trabajo, actualmente participan a nuestras reuniones y por consecuencia en los proyectos en marcha los centros hospitalarios de Marsella, Niza y Poitiers ...

Porque no imaginar, extender los vínculos de colaboración del otro lado de los Pirineos. Las puertas de SORARE, Centro de Referencia del Sud Oeste, están abiertas para avanzar juntos en la lucha contra las enfermedades renales raras.

# Una aproximación al síndrome óculo-cerebro-renal de Lowe

## INTRODUCCIÓN:

El Síndrome de Lowe viene definido como un trastorno de herencia recesiva ligado al cromosoma X, que asocia:

**Anomalías Neurológicas:** Retraso mental, hipotonía, hiporreflexia o arreflexia

**Anomalías Oculares:** Cataratas congénitas, opacidades del cristalino, glaucoma, nistagmus

**Anomalías Renales:** Tubulopatía compleja (1,2,3,4).

En ausencia de tratamiento aparece un raquitismo y un retraso de crecimiento (4).

La evolución parece cursar en tres periodos (1,5), uno de latencia hasta los seis meses, otro de evolución de los síntomas hasta los 5 o 6 años y un

tercer periodo a partir de esa edad, de estabilización.

Descrito por primera vez en 1951 por Charles Lowe. En España su incidencia, según datos del ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas) se estima en 0,013 casos por 10.000 recién nacidos vivos (6).

## CLÍNICA:

Clínicamente desde los primeros meses de vida cursa con alteraciones oculares y retraso mental acusado y progresivo, la hipotonía e hiporreflexia son los síntomas más llamativos y graves durante el primer año y son, junto a las anomalías oculares, especialmente el nistagmus, los que hacen pensar en el diagnóstico de S. De Lowe. El retraso ponderal y el retraso del crecimiento durante ese periodo apoyan la sospecha. Puede presen-

tarse con diferentes combinaciones de las manifestaciones clínicas fundamentales, siendo constante en todos los casos la aparición de cataratas congénitas bilaterales nucleares y densas, microftalmía, glaucoma y no siempre ausencia de cejas. Las anomalías de la conducta descritas pueden estar relacionadas con la dificultad de relacionarse con el entorno que representa la escasa visión que tienen estos pacientes en general y el acoso médico al que se les somete hasta conseguir un diagnóstico certero.

Existe discrepancia sobre la magnitud de la afectación renal, que podría ser desde una tubulopatía compleja (1), incluso una tubulopatía de Fanconi completa (7), hasta la progresión a insuficiencia renal (2), espontánea o provocada por accidentes durante su evolución (necrosis cortical por rhabdomiólisis) (3).

En general, en nuestra experiencia, la afectación renal comporta una acidosis metabólica que requiere corrección, un raquitismo difícil de manejar con metabolitos de la vitamina D y aportes de calcio oral y una aminoaciduria generalizada, proteinuria de perfil tubular, hipercalcemia y nefrocalcinosis ecográfica. La hipercalcemia y sus secuelas (nefrocalcinosis y nefrolitiasis) no es una característica siempre descrita como típica del síndrome y en ocasiones se cita como una complicación de la vitamino-terapia del raquitismo acompañante y de los aportes extras de calcio. Sin embargo hay autores que consideran la hipercalcemia como uno de los hallazgos que confirman el diagnóstico (7). En nuestra experiencia el S. de Lowe se presenta con hipercalcemia (8), que puede detectarse en el momento del diagnóstico o aparecer durante la evolución. La dificultad de manejar estos parámetros alterados condiciona el desarrollo ponderal y la función renal futura, en relación estrecha con la progresión de la nefrocalcinosis y la cantidad de la proteinuria, aparte de otros mecanismos moleculares y metabólicos que puedan influir y menos tratables.

Pueden aparecer síntomas clínicos como poliuria, polidipsia o incluso anorexia pertinaz.

#### ETIOPATOGENIA:

Se trata de una enfermedad genética, de herencia recesiva ligada al cromosoma X, habiéndose identificado el locus causal del defecto genético en la región q26 (Xq25-26.1) y el gen causante (OCRL1) codifica un enzima que

controla los fosfolípidos de la membrana celular: inositol polifosfato 5 fosfatasa (6). Este enzima participa en la regulación del transporte de determinadas sustancias a través de la membrana celular y en la regulación del citoesqueleto de actina, red de fibras que componen la estructura de esa membrana. El citoesqueleto de actina tiene varias funciones críticas, incluyendo la determinación de la forma celular y que permite a las células moverse. La acción de este enzima tiene lugar a nivel de todas las células de todos los tejidos.

Algunas mutaciones en el gen OCRL pueden provocar ausencia de producción del enzima. Otras mutaciones pueden reducir o eliminar la actividad del enzima o impedir su interacción con otras proteínas dentro de la célula.

No está claro por qué las alteraciones están limitadas al cerebro, riñones y ojos. Es posible que otros enzimas sean capaces de compensar el defecto del enzima en los tejidos no afectados.

Las mutaciones en OCRL, pueden ocurrir en personas con fenotipo de enfermedad de Dent, otra tubulopatía que se caracteriza sobre todo por presentar hipercalcemia y litiasis y por tanto con afectación solo renal. Mutaciones en el gen que codifica el CLCN-5 caracterizarían la Enfermedad de Dent. Más recientemente se han clarificado nuevos aspectos relacionados con el gen promotor CLC5, localizado en el cromosoma X (Xp11.22).

Se han encontrado mutaciones en el gen OCRL en cinco de 13 familias con

enfermedad de Dent, que no tenían mutaciones en CLCN5 (9). Estos pacientes no tienen cataratas, acidosis tubular renal ni las alteraciones neurológicas que son características del síndrome de Lowe.

El hecho de que existan algunas mujeres con afectación clínica compatible con S. De Lowe sugiere otro patrón de herencia, excepcional, de tipo autosómico recesivo (6).

#### PERSPECTIVAS:

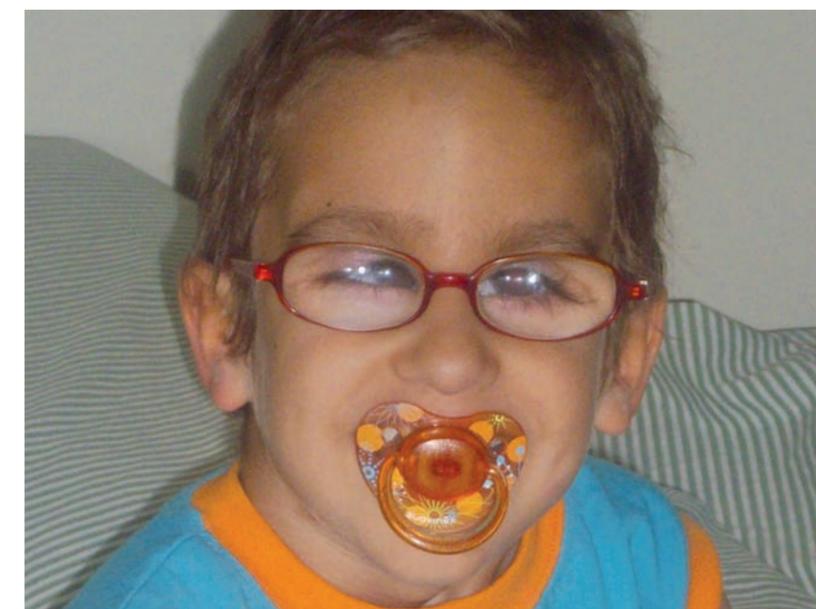
Las mejoras generales en la asistencia sanitaria pediátrica y la continua aparición de nuevos fármacos mejora el pronóstico de estos pacientes, aunque el tratamiento es sintomático por el momento y aún no existe una terapia génica disponible.

Existe la posibilidad de hacer estudio genético en determinados centros europeos como ya hemos mencionado (10) y también existiría la posibilidad de estudio prenatal y, excepcionalmente, preimplantacional.

El retraso de crecimiento que presentan los niños afectados de S. De Lowe podría tener una buena respuesta a la hormona de crecimiento (GH), que también contribuiría a mejorar el trastorno en el metabolismo fosfocálcico de estos pacientes, muy difícil de tratar. Aunque existen testimonios aislados de su efectividad en la curva de crecimiento e incluso en una cierta mejoría neurológica del síndrome no hay ensayos clínicos ni series de pacientes tratados que permitan asegurar la eficacia del tratamiento. La rareza de este síndrome y la ausencia de insuficiencia

renal hasta fases avanzadas no permiten que se pueda acceder al tratamiento a través de los nefrólogos que tratan la complicación más importante, la enfermedad renal, lo que convierte a estos niños en desfavorecidos terapéuticos.

Las asociaciones de pacientes con enfermedades raras deben esforzarse en conseguir que esta situación de desventaja terapéutica deje de ser un problema que grave todavía más las consecuencias de este tipo de patologías. Las administraciones deberían mostrarse más solidarias con la indefensión de las familias y favorecer todo tipo de terapéutica posible, aunque eso signifique un gasto.



#### BIBLIOGRAFIA

1. ROYER P, MANIGNE P, NIAUDET P: Tubulopathies héréditaires. En Royer P, Habib R, Mathieu H, Broyer M eds.: Néphrologie Pédiatrique, Flammarion Médecine-Sciences. Paris, 1983, 89-91.
2. CHARNAS LR, BERNARDINI I, RADER D, HOEG JM, GAHL WA: Clinical and laboratory findings in the Oculocerebrorenal Syndrome of Lowe, with special reference to growth and renal function. N Engl J Med, 1991; 324: 1318-25.
3. FIVUSH BA, RACUSEN LC, CHISTENSON MJ, OLSON JL: Acute Tubular Necrosis Associated With Lowe's Syndrome: Possible Role of Rhabdomyolysis. Am J Kidney Dis. 1992; 20: 396-9.
4. LACHAUXA, DAVID L, DESCOS B, SCHERRER M, HERMIER M: Le syndrome oculo-cérébro-rénal chez une fille. Arch Fr Pédiatr, 1986; 43: 67-70.
5. LOUGHEAD JL, MIMOUNI F, SHILING S, WOOD BP: Radiological cases of the month. Lowe (oculocerebrorenal) syndrome. Am J Dis Child. 1992; 146: 1209-10.
6. <http://www.enfermedades-raras.org/es/default.htm>. Autores y fecha de última revisión: Drs. M. Izquierdo, A. Avellaneda; Febrero-2004
7. Sliman GA, Winters WD, Shaw DWW, Avner ED. Hypercalcemia an nephrocalcinosis in the Oculocerebrorenal Syndrome. J Urol 1995; 153: 1244-1246.
8. Camacho JA, Vilaseca MA, Bosch MT, Giménez A, Amat A, García L. Nefropatía del Síndrome de Lowe. Archivos de pediatría 1996; 47(2): 92-94.
9. Hoopes RR Jr, Shrimpton AE, Knohl SJ, Hueber P, Hoppe B, Matyus J, Simckes A, Tasic V, Toenshoff B, Suchy SF, Nussbaum RL, Scheinman SJ.
10. Dent Disease with mutations in OCRL1. Am J Hum Genet. 2005; 76: 260-7.
11. Genetics Home Reference. <http://ghr.nlm.nih.gov/condition=lowesyndrome>.