

## SECCION DE IMAGENES

SINDROME DE FANCONI-DEBRE-DE TONI  
TUBULOPATIA PROXIMAL PRIMARIA MULTIPLE

- \* Dr. Ramón Santana
- \*\* Dra. Celia Pérez
- \*\* Dra. Edita Aquino
- \*\*\* Dra. Milagros Marchena
- \*\*\* Dra. Argentina Sánchez
- \*\*\*\* Dr. Hugo Mendoza

## RESUMEN

Se presenta y discute un paciente con marcada osteopatía raquíticoide a consecuencia de un defecto tubular proximal renal múltiple y primario (Síndrome de Fanconi-Debré-De Toni) que aunque visto y tratado tardíamente con vitamina D, a altas dosis, mostró una respuesta satisfactoria con gran mejoría de sus actividades vitales.

Síndrome de Fanconi-Debré-De Toni; Raquitismo; Tubulopatía renal.

## SUMMARY

A patient with severe rachitic osteopathy due to a primary and multiple proximal renal tubular defect (Fanconi-Debré-De Toni Syndrome) is presented and discussed; and although was seen and treated very late; she show a good response to large doses of vitamin D, with a great improvement of its vital activities.

Fanconi-Debré-De Toni Syndrome; Rickets; Renal Tubulopathy.

## INTRODUCCION

Los trastornos de transporte a nivel de los túbulos proximales del riñón pueden expresarse por un defecto que afecta la reabsorción de una sola sustancia o a varias; asimismo, pueden obedecer a un defecto congénito en el transporte de membrana propia del túbulo o asociado a otros defectos metabólicos congénitos, o secundarios a trastornos adquiridos (Cuadro I).

Uno de los defectos de transporte más conocidos y de los primeros en estudiarse pertenece al grupo de los

defectos múltiples y primarios, y que se conoce con el nombre de Síndrome de Fanconi o de Fanconi-Debré-De Toni, añadiéndole algunos el nombre de Lignac (Cuadro II).

La observación de una joven con marcado defecto de crecimiento, deformidades de las extremidades y escoliosis, con raquitismo severo evidente, glucosuria, amino-aciduria, hipofosfatemia, acidosis hiperclorémica e hipercalciuria, y buena respuesta a altas dosis de vitamina D, no asociado a un trastorno del metabolismo intermedio detectable, y clasificable como una tubulopatía renal proximal primaria o Síndrome de Fanconi, nos movió a informarlo y revisar el tema.

## CASO CLINICO

Joven femenina de 17 años, natural y residente en Juan López, Moca, República Dominicana, quien consultó por "dolores óseos" y deformaciones de extremidades con

(\*) Adjunto de la Unidad de Estudios Especiales.

(\*\*) Bioanalistas de la Unidad de Estudios Especiales.

(\*\*\*) Adscritos de la Unidad de Estudios Especiales.

(\*\*\*\*) Profesor de Pediatría Universidad Autónoma de Santo Domingo (UASD). Director de la Unidad de Estudios Especiales del Hospital de Niños Dr. Robert Reid Cabral (HRRC), Santo Domingo, República Dominicana.



**Cuadro I**  
**TUBULOPATIAS RENALES PROXIMALES**

**DEFECTOS UNICOS:**

Glucosuria  
Pentosuria  
Fructosuria  
Hipofosfatemia

**DEFECTOS MULTIPLES:****Primarios:**

Síndrome de Fanconi-Debré-De Toni  
Cistinuria  
Cistinosis  
Tirosinosis  
Aminoaciduria dibásica  
Iminoglicinuria familiar  
Malabsorción de metionina  
Enfermedad de Hartnup  
Síndrome de Lowe (óculo-cerebro-renal)  
Síndrome de Luder-Sheldon  
Galactosemia  
Glucogenosis  
Enfermedad de Wilson  
Intolerancia a la fructosa  
Intolerancia a la lactosa  
Osteogenesis imperfecta  
Síndrome de Sjögren  
Anemias hereditarias (Falsemia, Esferocitosis,  
Talasemia)  
Acidosis tubular

**Secundarias:**

Necrosis tubular aguda  
Amiloidosis  
Necrosis hepática  
Hiperparatiroidismo  
Hipokalemia  
Mieloma múltiple  
Síndrome nefrótico  
Malnutrición proteico-calórica  
Síndrome de Reye  
Deficiencias vitamínicas (B<sub>12</sub>, C, D)  
Efectos químicos  
Lisol  
Acido málico  
Tetraciclina vieja  
Salicilatos  
Estreptozotoina  
Metales pesados  
Cadmio  
Plomo  
Mercurio  
Uranio  
Irradiaciones  
Quemaduras graves

retraso en su crecimiento lineal, señalándose el inicio del cuadro clínico a los primeros años de su vida.

Fue producto de un embarazo y parto normales, alimentándose al seno materno hasta los 10 meses de edad. Ha padecido de sarampión y tosferina. A los 9 años de edad fue sometida a intervención quirúrgica por fractura. Escolaridad deficiente, no habiendo pasado del sexto curso de primaria, con asistencia irregular. Menarquía 13 años. Menstruaciones regulares, profusas.

La historia familiar no es contributoria, siendo la paciente la última de 16 hermanos, de los cuales ella es la única afectada, destacándose la existencia de algunos fami-

liares paternos con trastornos mentales. No consanguinidad.

El examen físico mostró una joven femenina con poco desarrollo pondero-estatural, con un peso de 40.5 Lb. (<3 p), talla de 105 cm (< 3 p) y perímetro cefálico de 51 cm (< 3 p). Consciente, alegre, con dificultad marcada para la marcha. Normocéfala. Pálida. Algunas caries dentales. Tanner mamario IV/V; Tanner púbico IV/V.

Extremidades cortas, deformadas, con movimientos limitados en rodillas y hombros.

Los exámenes de laboratorio mostraron Hb 6.4 G%, Ht 26%, conteo normal de glóbulos blancos con fórmula



## Cuadro II SINDROME DE FANCONI

---

### IDIOPATICO:

#### Asociado con defectos congénitos del metabolismo

Cistinosis

Tirosinosis

Intolerancia a la fructosa

Galactosemia

Glicogenosis

Enfermedad de Wilson

Síndrome de Lowe

#### Secundario

Intoxicaciones con metales pesados

Cd, Pb, Hg, Ur

Tetraciclina vieja

Mieloma múltiple

---

normal. Plaquetas normales. Glóbulos rojos falciformes negativo. El extendido de sangre periférica mostró hipocromía y anisocitosis. Glicemia, nitrógeno ureico, creatinina, ácido úrico y hierro sérico dentro de límites normales. Calcio 9.3 a 10 mg/dl; fósforo 1.05 a 2 mg/dl; fosfatasa alcalina 1.2.4 Ud. Sigma (normal 3.4 a 9 Ud); fosfatasa ácida 1.3 Ud. Sigma normal < 0.7 Ud). Cloro 113 mEq, sodio 136 mEq, K 4.1 mEq; CO<sub>2</sub> 14.1 a 19.5 mEq/L; ph 7.33.

El examen de orina mostró permanentemente una densidad de 1017; pH 6.5, glucosuria++, albúmina+ , Sulkovith ++ , aminoaciduria +++++ (Prueba de la Fenilhidrazina).

Un conteo de reticulocitos mostró valores bajos y un estudio de médula ósea mostró cierto grado de hipoplasia de la serie roja. No se percibió la presencia de cristales de cistina en el estudio de médula ósea. Asimismo un estudio con lámpara de hendidura no mostró la presencia de cristales de cistina en córnea.

Los estudios radiográficos mostraron marcada desmineralización, sobre todo a nivel de columna vertebral y pelvis, con escoliosis doble y severa. Numerosas fracturas corticales en costillas y huesos largos. Los húmeros mostraban arqueamiento lateral. Coxa vara. Genu valgo. Ensamblamiento metafisario con imagen irregular y "en copa"

de las líneas metafisarias de los huesos largos (ver figuras 2-11).



**FIG. 1.** Paciente con el Síndrome de Fanconi-Debré-De Toni. Obsérvense las deformaciones de extremidades. En este momento la paciente era incapaz de sostenerse de pie, antes de la terapia con vitamina D a altas dosis.

### EVOLUCION

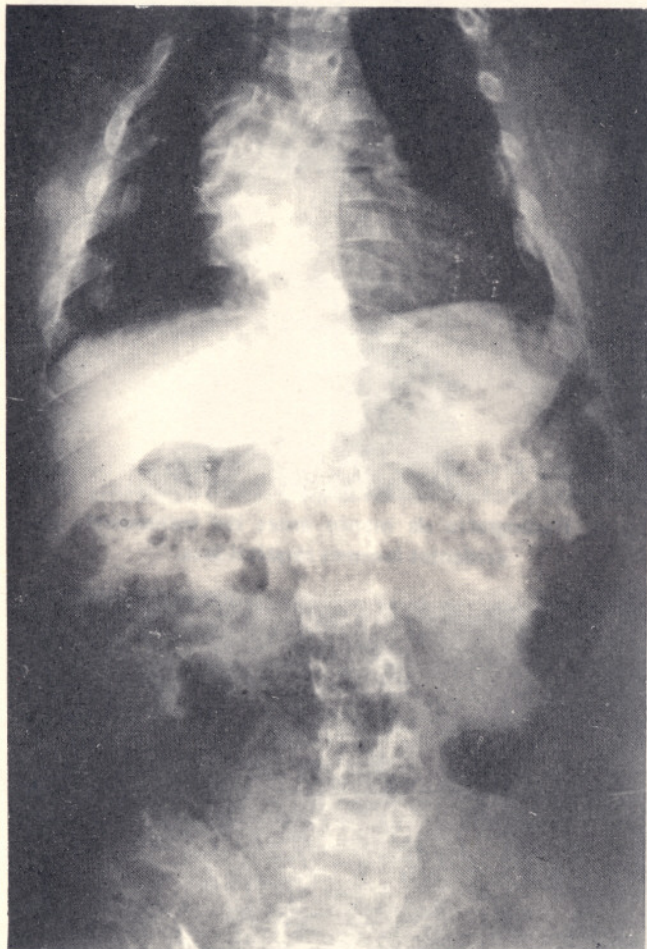
La compatibilidad de los hallazgos con un síndrome tubulopático renal proximal (Síndrome de Fanconi-Debré-De Toni) con marcado cuadro raquítico hipofosfático nos movió a una terapia con altas dosis de vitamina D (50,000 Ud. OD), lo cual mostró sus efectos en corto tiempo al desaparecer los "dolores óseos", y mejorar la actividad del paciente, con mejor calcificación de algunas áreas metafisarias.

La anemia en cambio no mejoró; iniciándose un tratamiento con prednisona con poca mejoría; siguiéndose a intervalo mensual, por 3 meses, con una dosis de testosterona de depósito intramuscular obteniéndose la desaparición de la anemia.

Se continuó el tratamiento base con vitamina D, a altas dosis y solución alcalinizante oral.

El proceso de calcificación mejoró progresivamente conjuntamente con la actividad de la paciente quien volvió a caminar con soltura. En 4 años de observación la mejoría del proceso óseo se mantiene, aunque con poco efecto





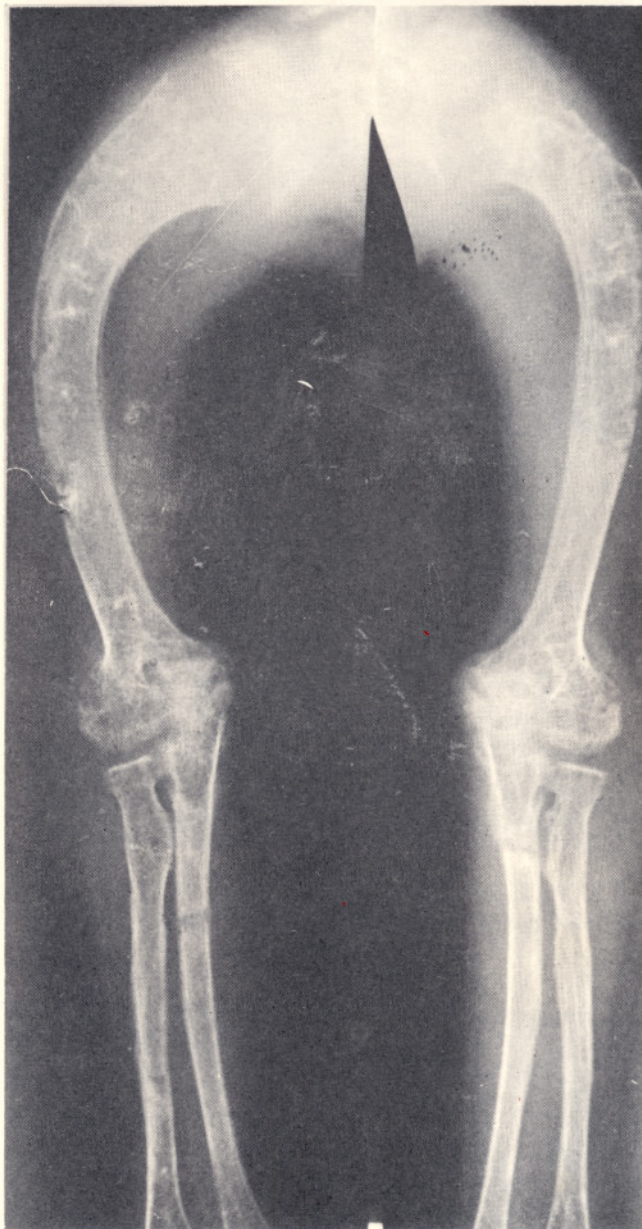
**FIG. 2.** Radiografía mostrando la doble escoliosis y la decalcificación de las vértebras.

sobre la talla. La paciente rechazó las posibilidades de cirugía correctora de sus extremidades. No hay anemia y su vida es activa en el hogar y en su grupo social. Algunos hallazgos urinarios se mantienen sin modificar tales como la glucosuria, aminoaciduria e hipercalcemia.

Los estudios radiográficos muestran los cambios de mejoría durante el proceso de observación y tratamiento.

### COMENTARIOS

Los hallazgos clínicos y de laboratorio concuerdan con la existencia de un defecto tubulopático proximal renal expresado por glucosuria con normoglicemia, hipofosfatemia, acidosis hiperclorémica y aminoaciduria, sin aparente asociación con algún defecto metabólico intermedio que conllevara o se asocie a ello, particularmente cistinosis,



**FIG. 3.** Radiografía de los huesos largos de extremidades superiores mostrando los defectos raquitoides con decalcificación, fracturas, deformaciones, defecto de osificación y ensanchamiento metafisario con irregularidades e imagen en "copa" de las líneas metafisarias.

que constituye el defecto metabólico más frecuentemente responsable de una tubulopatía con las características señaladas, y que nos permiten clasificarla como una tubulopatía primaria proximal idiopática que comúnmente se considera como Síndrome de Fanconi-Debré-De Toni.





FIG. 4. Radiografía de los huesos largos de extremidades superiores donde se demuestra la mejoría después del tratamiento con vitamina D.

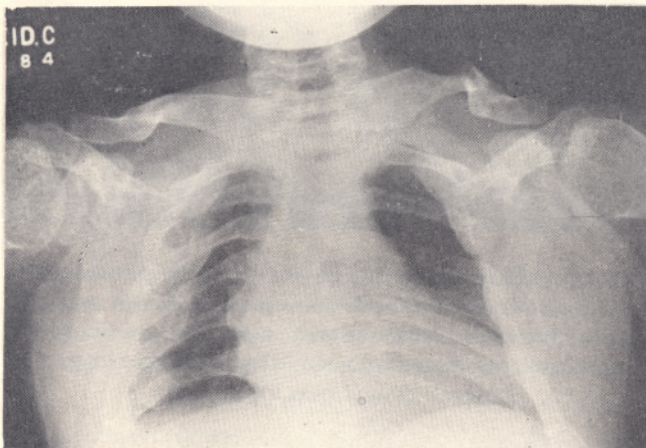


FIG. 5. Radiografía de tórax donde puede apreciarse el proceso de curación ósea, particularmente a nivel de áreas metafisarias superiores de humeros, aunque es aún notoria la delgadez de la cortical y la aparente poca densidad ósea. Las deformaciones de clavículas y caja torácica son notorias.

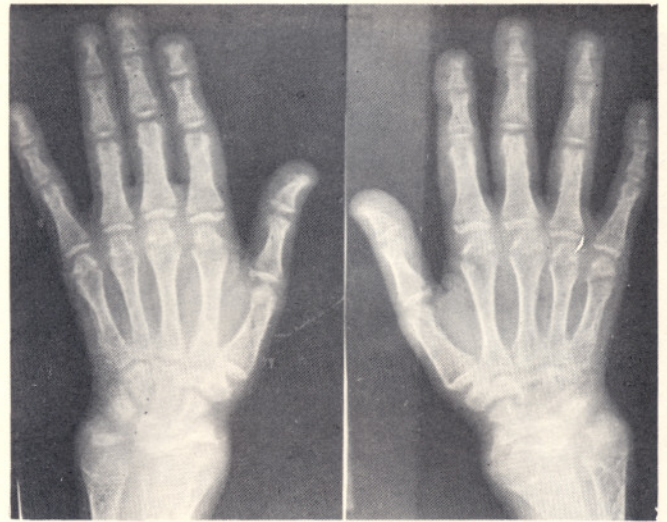


FIG. 6. Radiografía de manos antes del tratamiento con evidentes lesiones raquitoideas.

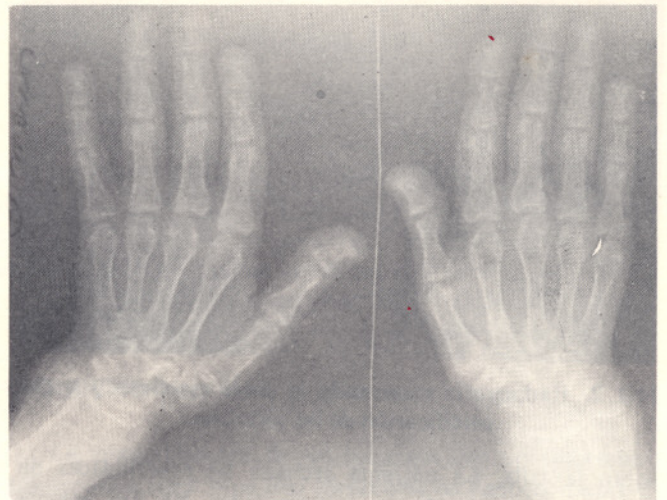
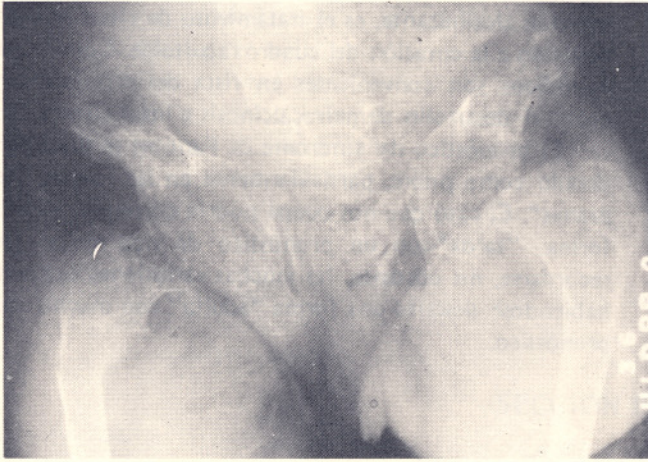


FIG. 7. Radiografía de manos donde se nota la mejoría después del tratamiento con vitamina D.

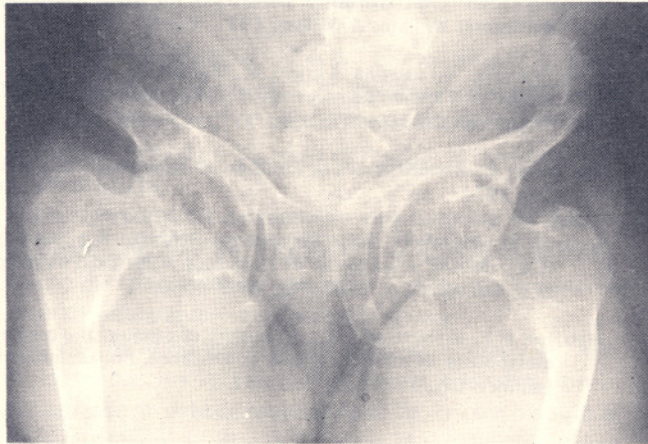
Varios elementos clínicos y evolutivos son dignos de destacarse. Por una parte, la severidad de los trastornos óseos que constituyen la expresión más marcada del cuadro clínico de este paciente y del síndrome; asimismo la dilación que se tuvo para realizar un diagnóstico temprano, que por los resultados obtenidos hacen presumir que de haberse aplicado el tratamiento correcto al inicio de la enfermedad, los resultados hubieran sido potencialmente mayores.

El hallazgo de un estado anémico no ferropénico y sí asociado a hipoplasia medular introduce elementos aparentemente no asociados al síndrome, y aunque se administró testosterona que coincidió con la corrección de la anemia, la influencia de la vitamina D y el proceso de recupera-





**FIG. 8.** Radiografía de la pelvis mostrando la grave descalcificación, defectos metafisarios y deformidades.



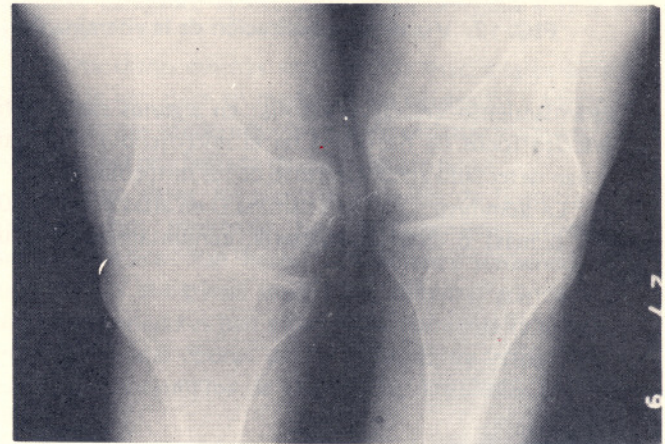
**FIG. 9.** Radiografía de la pelvis donde se aprecia la mejoría del proceso de calcificación después del tratamiento.

ción de la calcificación ósea no puede descartarse como factor primordial en la corrección de la misma.

El problema fundamental del síndrome consiste en un trastorno a nivel de una vía común y final en el transporte de membrana, bien por un defecto estructural o quizás enzimático envolviendo la producción energética. El defecto lleva a la pérdida, por no reabsorción, de glucosa, aminoácidos y fósforo, así como de bicarbonato que da lugar a acidosis. La pérdida de potasio puede ocurrir a consecuencia de las pérdidas de glucosa y bicarbonato. La pérdida de sodio es obligatoria como consecuencia de la pérdida de aniones. La pérdida de calcio es variable. Un defecto de concentración urinario puede observarse a veces, sin explicación clara, así como hiperurisuria.



**FIG. 10.** Radiografía de rodillas con los defectos óseos propios de la enfermedad raquítica: decalcificación, ensanchamiento metafisario, imagen en copa de las líneas metafisarias.



**FIG. 11.** Radiografía de rodillas mostrando la mejoría después del tratamiento.

El cuadro raquitóideo, el más impresionante del defecto en la mayoría de los pacientes con el síndrome, obedece a la acción combinada de la hipofosfatemia y la acidosis, o a la hipofosfatemia sola o quizás debido a un defecto de conversión de ésta a sus metabolitos activos, favorecido por la acidosis (Fig. 12). Las lesiones óseas pueden llevar a colapso epifisario y deformaciones de los huesos largos.

Anatomopatológicamente hay pocos cambios y son inespecíficos. Los túbulos pueden estar alargados, dilatados y con tamaños diferentes; puede observarse a veces



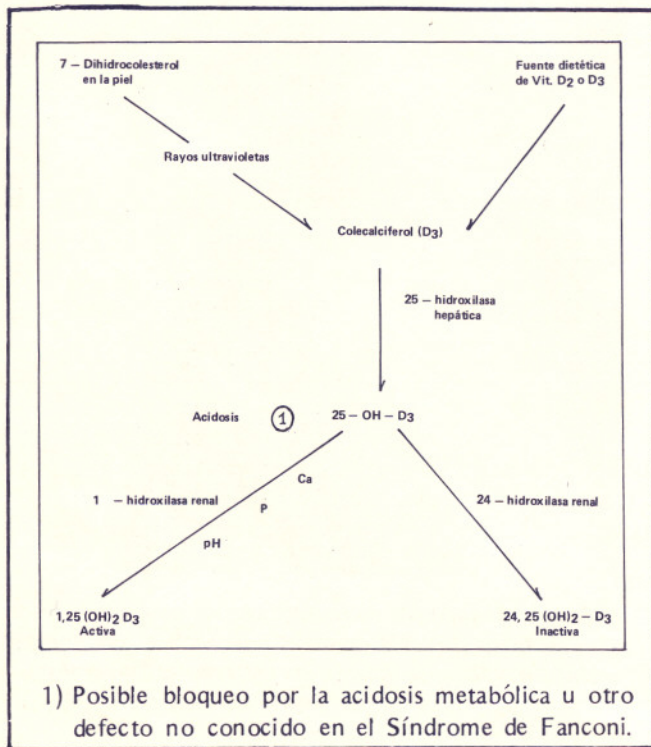


FIG. 12. Vía de metabolización de la vitamina D.

agrandamiento celular y atrofia; en algunos casos se han descrito focos de fibrosis. Con el microscopio electrónico se han detectado agrandamiento de los mitocondrias.

La administración de vitamina D en altas dosis (25,000 Ud. o más) o dihidrotaquisterol, conjuntamente con una

solución alcalinizante, es el tratamiento de elección contribuyendo a la curación del cuadro raquítico. Los controles periódicos son convenientes en vista del pronóstico respecto al desarrollo de nefrocalcinosis e insuficiencia renal.

El pronóstico del síndrome de Fanconi se tiene considerado como pobre, particularmente en las formas "tempranas". El caso que nos ocupa podría corresponder a una forma "tarda" con un pronóstico de vida mejor. Debe recordarse, no obstante, las muchas variaciones existentes, habiéndose descrito una forma "adulta" con mucho mejor pronóstico.

**BIBLIOGRAFIA CONSULTADA**

Edeiken J: Roetgen Diagnosis of Diseases of the Bone. Third edition Baltimore: Williams & Wilkins, 1981, Vol. II.

Ortiz Méndez, V.; Bonilla Aguirre, R.; Factan Baldo J y col.: Síndrome de Fanconi con Cirrosis Hepática. Bol. Med. Hosp. Inf. Méx. 1981; 38:169-175.

Maroteaux P: Bone Diseases of Children. Philadelphia J.B. Lipincott Co., 1979.

Norman M.: Metabolic Bone Diseases in: Behrman R y Vaughan V (Ed.): Nelson's Textbook of Pediatrics. 12th Ed. Philadelphia. W.B. Saunders Co., 1983. Pag. 1659-1660.

Harrison H.E. y Harrison H.C.: Disorders of calcium and phosphate metabolism in childhood and adolescence. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1979; pág. 193-252.