

NEFROPATÍAS CONGÉNITAS Y HEREDITARIAS 20

Coordinador

S. Málaga Guerrero

Servicio de Nefrología Pediátrica
Hospital Central de Asturias. Universidad de Oviedo

Expertos

N. Gallego Cobo

Servicio de Nefrología
Hospital Ramón y Cajal. Madrid

A. Gonzalo Fonrodona

Servicio de Nefrología
Hospital Ramón y Cajal. Madrid

R. Torra Balcells

Servicio de Nefrología
Hospital Clínic. Barcelona

ENFERMEDADES RENALES QUÍSTICAS

Se trata de un heterogéneo grupo de síndromes clínicos, anatomopatológicos, radiológicos y genéticos que tienen en común la existencia de quistes en ambos riñones y que constituyen cerca del 5% de los casos de insuficiencia renal terminal. La falta de criterios uniformes en la definición y descripción de las diferentes entidades ha producido cierta confusión en su clasificación y diagnóstico. La tabla 20.1 recoge una sencilla sistematización de las enfermedades quísticas renales más frecuentes.

TABLA 20.1. ENFERMEDADES QUÍSTICAS RENALES: CLASIFICACIÓN

Displasia renal

- Displasia renal multiquística

Enfermedad renal poliquística

- Autosómica recesiva (tipo infantil)
- Autosómica dominante (tipo adulto)

Quistes renales asociados a síndromes hereditarios

Quistes corticales renales

Enfermedad renal quística juvenil (nephronoptosis juvenil)

Quistes renales parenquimatosos diversos

Quistes renales extraparenquimatosos

ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA RECESIVA

Es un trastorno del desarrollo embrionario en la ramificación del sistema tubular del riñón y de los conductos biliares del hígado. Se considera la enfermedad quística renal más frecuente en la edad pediátrica; la incidencia aproximada es de 1/6.000-1/55.000.

Genética. Su carácter de enfermedad autosómica recesiva implica que los padres no están afectados, pero tienen un 25% de posibilidades de transmitir la enfermedad. Recientemente se ha localizado un gen para esta enfermedad en el brazo corto del cromosoma 6 (región 6p21); no se ha observado hasta el momento heterogenicidad genética.

Anatomía patológica. Se constata un mayor tamaño de los riñones y conservación de la estructura general. Debajo de la cápsula se visualizan múltiples microquistes distribuidos irregularmente. El hígado, también de mayor tamaño, se muestra duro y de superficie lisa. Microscópicamente aparecen dilataciones quísticas recubiertas por un epitelio aplanado. Las lesiones hepáticas son de fibrosis congénita y fibroadenomatosis de las vías biliares.

Modalidades de presentación clínica. Aunque la enfermedad renal poliquística autosómica recesiva (PQRAR) se manifiesta clínicamente a cualquier edad, suele hacerlo en fases tempranas de la vida (forma perinatal), durante la infancia (forma infantil) o en el transcurso de la adolescencia (forma juvenil). La clínica inicial depende de la edad. Así, en el período de recién nacido aparece como una gran masa abdominal y distrés respiratorio importante. Aunque la insuficiencia renal no es frecuente en esta etapa de la vida, ya se observa hipertensión portal. A partir del primer año, la nefromegalia y los signos clínicos de fibrosis hepática se constatan en uno de cada dos pacientes, hipertensión arterial en el 70% e infección urinaria en el 30%. Uno de cada cuatro enfermos presenta retraso del crecimiento.

Diagnóstico. Se establece mediante técnicas de imagen, sobre todo la ecografía, que permite detectar los quistes renales y la fibrosis hepática en los sujetos afectados y confirmar la normalidad de los progenitores. En situaciones especiales, está indicada la biopsia renal y/o hepática. A pesar de ello, el diagnóstico diferencial durante la infancia entre la poliquistosis renal autosómica dominante y la PQRAR es muy difícil y sólo el estudio genético molecular es definitivo a este respecto.

Pronóstico. Se ha establecido una supervivencia global a los 15 años del 46%, que alcanza el 79% si se tienen en cuenta exclusivamente los enfermos que superan el primer año de vida. Según datos de la EDTA, se trata de la nefropatía hereditaria que conduce a la insuficiencia renal terminal con menor frecuencia en la edad pediátrica (1,2%).

Tratamiento. Depende de la secuencia de las complicaciones y la insuficiencia renal. El trasplante, una vez instaurada la insuficiencia renal terminal, es el tratamiento de elección.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Berstein J. A classification of renal cysts. En: Gardner Kd, ed. Diseases of the kidney, Nueva York: J Willey Biomedical Publication, 1976; 7:30.
- Kaplan BS, Fay J, Shah V et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 1989; 3:43-49.
- Zerres K, Mücher G, Bachner L et al. Mapping of the gene for autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) to chromosome 6p21-cen. *Nature Genet* 1994; 7:429-432.
- Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Deget F et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease in 115 children: clinical presentation, course and influence of gender. *Acta Paediatr* 1996; 85:437-445.

ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA DOMINANTE

La enfermedad renal poliquística autosómica dominante (PRAD) es una enfermedad multiorgánica que se caracteriza por un progresivo crecimiento y desarrollo de los quistes renales que destruyen el parénquima funcional y conducen a la insuficiencia renal crónica terminal a los 40-50 años. Es la enfermedad hereditaria más frecuente, ya que el uno por mil de la población es portadora del gen mutante y representa el 10% de los pacientes en diálisis. En el momento actual, no existe tratamiento ni posibilidades de prevención del proceso de formación y crecimiento de los quistes.

Genética. La enfermedad se produce por mutaciones en al menos dos genes. El gen designado *PKD1* localizado en el cromosoma 16 (*16p13.3*) es responsable de la enfermedad en el 85% de las familias. El gen *PKD2*, localizado en el cromosoma 4 (*4q21-23*), se considera responsable de ésta en el 10% de las familias. Hay una posible tercera forma no ligada al cromosoma 16 ni al 4. Esta heterogenicidad genética tiene una correspondencia fenotípica:

la forma *PKD1* es más grave (edad media en diálisis a los 56 años) que la *PKD2* (edad media en diálisis a los 71 años).

El gen *PKD1*, de 46 exones, se extiende sobre 52 kb de ADN genómico. La proteína *PKD1*, la poliquistina, parece implicada en interacciones célula-célula y célula-matriz extracelular.

Clinica. La enfermedad es asintomática en el 50% de los casos. En general, los primeros síntomas aparecen en la tercera o cuarta décadas (tabla 20.2) y la hipertensión es la manifestación más frecuente y el factor al que se le atribuye el deterioro de la función renal y el agravamiento de la insuficiencia renal ya establecida. Hay que tener en consideración las manifestaciones clínicas de las anomalías asociadas a esta enfermedad (tablas 20.3 y 20.4).

TABLA 20.2. ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA DOMINANTE

Hipertensión arterial
 Infección urinaria
 Hematuria macroscópica
 Cólico renal
 Litiasis renal
 Pielonefritis
 Infección del quiste

TABLA 20.3. ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA DOMINANTE. ANOMALÍAS ASOCIADAS

Quísticas

- Quistes hepáticos
- Quistes pancreáticos
- Quistes aracnoideos
- Quistes ováricos

No quísticas

- Divertículos en el colon
 - Prolapso de la mitral
 - Aneurisma de la aorta abdominal
 - Aneurismas intracraneales
-

TABLA 20.4. ENFERMEDAD HEPÁTICA POLIQUÍSTICA SINTOMÁTICA

Complicaciones

- Hemorragia
- Rotura
- Infección

Asociaciones raras

- Dilatación de los conductos biliares
- Fibrosis hepática congénita
- Colangiocarcinoma

Efecto de masa (poliquistosis hepática masiva)

- Aumento de la presión abdominal
- Distensión abdominal, dolor
- Disnea, ortopnea, fracturas costales
- Pirosis, vómitos
- Hernias, prolapso uterino
- Ictericia obstructiva

Diagnóstico. Se realiza mediante ecografía. En caso de historia familiar positiva, el diagnóstico se establece en función de la edad y del número de quistes. En personas de menos de 30 años: dos quistes (unilaterales o bilaterales); pacientes entre 30 y 59 años: dos quistes en cada riñón; mayores de 60 años: al menos cuatro quistes en cada riñón.

Consejo genético. Cada hijo de un padre afectado tiene el 50% de probabilidades de presentar la enfermedad a lo largo de la vida. En general, padres convenientemente informados mediante consejo genético no alteran sus planes reproductivos por una enfermedad de comienzo tardío. Sin embargo, en otros casos, no hay un adecuado conocimiento de la enfermedad y sus implicaciones y, como existe un largo periodo presintomático, el diagnóstico se realiza cuando ya tienen descendientes. Se recomienda el diagnóstico precoz en adultos con historia familiar mediante ecografía.

Tratamiento. Debe instaurarse precozmente el tratamiento antihipertensivo para mantener cifras de presión arterial inferiores a 140/90 mmHg. Los fármacos de elección son los inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina o los antagonistas de los receptores AT2 de la angiotensina.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Dalgaard OZ. Polycystic disease of the kidney. En: Strauss MB & Welt LG, eds. Diseases of the kidney. Boston: Little Brown and Co., 1971; 1223-1258.
- Gonzalo A, Gallego A, Orte L, Rivera M, Ortuño J. Asymptomatic complications of autosomal dominant polycystic kidney disease. J Nephrol 1995; 8:202-205.
- Gonzalo A, Gallego A, Rivera M, Orte L, Ortuño J. Influence of hypertension on early renal insufficiency in autosomal dominant polycystic kidney disease. Nephron 1996; 72:225-230.
- Zeier M, Geberth S, Ritz E, Jaeger T, Waldherr R. Adult dominant polycystic kidney disease. Clinical problems. Nephron 1988; 49:177-183.

NEFRONOPTISIS JUVENIL

Se trata de una nefropatía hereditaria caracterizada por quistes en la médula renal. Descrita inicialmente en el niño con el término de nefronoptisis juvenil, se observó también en el adulto joven con el nombre de enfermedad quística medular. Se manifiesta clínicamente durante la infancia y suele conducir a insuficiencia renal terminal antes de alcanzar la adolescencia.

Genética. Existen dos formas de transmisión hereditaria. La autosómica dominante es más frecuente en el adulto joven y no se asocia a manifestaciones extrarrenales. La autosómica recesiva, más habitual en el niño, se observa acompañando a otras anomalías extrarrenales: degeneración tapetoretiniana (síndrome de Senior-Loken), retraso mental, ataxia cerebelosa, anomalías esqueléticas y fibrosis hepática.

En los últimos años se ha localizado un gen para esta enfermedad en el cromosoma 2p; no se ha constatado ninguna relación entre esta región y las familias portadoras del síndrome de Senior-Loken. Se ha descrito otra forma fenotípica de nefronoptisis en lactantes con rápida progresión hacia la insuficiencia renal terminal, lo cual sugiere heterogenicidad genética.

Anatomía patológica. Los riñones son de pequeño tamaño, aspecto pálido y superficie granulosa. Histológicamente se manifiesta como una nefropatía intersticial difusa de evolución crónica, que se caracteriza por la presencia de múltiples quistes en la zona medular a veces visibles a simple vista.

Clínica. Se funda en la existencia de poliuria debida a la pérdida progresiva de la capacidad de concentración renal como consecuencia de la locali-

zación de los quistes en la región medular. En el 50% de los casos se inicia la sintomatología entre los 3-7 años de vida, aunque el diagnóstico suele realizarse varios años más tarde. La polidipsia que acompaña a la poliuria es tan importante que obliga al niño a levantarse por las noches para beber y explica la importante anorexia que presentan estos enfermos. El retraso en el crecimiento es un hallazgo frecuente. Analíticamente se constata incremento en la excreción urinaria de sodio y acidosis metabólica. La anemia aparece una vez instaurada la insuficiencia renal, aunque es frecuente que el fracaso renal terminal se produzca en la adolescencia.

Pronóstico. La evolución a la insuficiencia renal terminal es la norma tras un seguimiento medio de 6 años desde la aparición de los primeros síntomas.

Tratamiento. Consiste en mantener un adecuado estado de hidratación, mediante aporte de agua y sal a demanda, así como corregir la acidosis metabólica y la hipopotasemia. Una vez que se instaura la insuficiencia renal terminal, el trasplante es el tratamiento de elección, ya que no se han descrito recidivas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Antignac C et al. A gene for familial juvenile nephronophthisis maps to chromosome 2p. *Nature Genetics* 1993; 3:342-345.
- Antignac C. Genetic heterogeneity in medullary cystic disease. *Kidney Int* 1995; 47: 730-731.
- Kleinkenecht C, Habib R. Nephronophthisis. En: *Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford, Oxford University Press 1992; 2188-2197.
- Konrad M, Saunier S, Heidet L et al. Large homozygous deletions of the 2q13 region are a major cause of juvenile nephronophthisis. *Human Mol Genet* 1996; 5:367-371.

DISPLASIAS

Es una diferenciación anormal del tejido metanéfrico junto con desestructuración renal de varios grados. Su diagnóstico es histológico y se caracteriza por la presencia de túbulos primarios, rodeados de anillos fibromusculares en los que se aprecia cartilago. También hay glomérulos primarios y se observan quistes.

Anatomía patológica. Puede ser unilateral o bilateral, segmentaria o difusa, asociarse o no con malformaciones urológicas y síndromes definidos. Los riño-

nes son sólidos o quísticos, grandes o pequeños, con forma renal conservada o no. Desde un punto de vista histológico se caracteriza por las anomalías descritas. Los túbulos colectores tienen un epitelio columnar indiferenciado.

Displasia obstructiva. La obstrucción urológica causa con frecuencia displasia renal. Se observan quistes de la zona periférica de la corteza renal y las pirámides están mal diferenciadas. Si la obstrucción es bilateral la displasia también y, si es unilateral, sólo afecta ese lado. También hay formas segmentarias. La clínica es la infección y el tratamiento que se aplica es la desobstrucción.

Displasia multiquistica y aplásica. Es una falta de desarrollo normal pielocalicial; la organización lobular está alterada. En la multiquistica, el riñón es muy grande y está distorsionado por los quistes. En la aplásica es pequeño y sólido. Ambos tipos son afuncionantes, con atresia pieloureteral o ausencia de uréter. Pueden ser unilaterales o bilaterales. El diagnóstico es ecográfico. La clínica es de masa abdominal, con dolor y, raramente, hipertensión arterial. La nefrectomía, hasta hace unos años considerada el tratamiento de elección, ya no se considera tan necesaria.

Displasia difusa. No se asocia a obstrucción. Los riñones son grandes y esponjosos. La causa es un desarrollo medular deficiente, con elementos ductales dilatados que constituyen los quistes. En los recién nacidos provocan compresión pulmonar y pueden cursar con insuficiencia renal precoz. Por lo general se asocia a síndromes malformativos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Berstein J. Renal Hypoplasia and dysplasia. En: Edelman CM Jr, ed. *Pediatric Kidney Disease*. Boston: Little Brown and Company, 1992; 1121-1137.
- Resnick J, Vernier RL. Renal cystic diseases and renal dysplasia. En: Holliday MA, Barrat TM, Vernier RL, eds. *Pediatric Nephrology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1987; 371-383.

OLIGOMEGANEFRONIA

La oligomeganefronia es un tipo de hipoplasia renal. El número de nefronas es escaso y son de gran tamaño, por lo que su diagnóstico es histológico. Es una de las causas principales de uremia congénita.

Anatomía patológica. Desde un punto de vista macroscópico los riñones son muy pequeños, pesan unos 20 g; son pálidos y su superficie es granulosa. No suelen evidenciarse alteraciones urológicas o vasculares. El número de lobulaciones es inferior al normal. Con frecuencia es bilateral pero también se asocia a agenesia contralateral. Microscópicamente, el número de glomérulos por campo es unas cinco veces inferior a lo normal, con un diámetro de 250 a 325 μ (el normal es entre 100-150). El volumen glomerular es de siete a diez veces el habitual. También los túbulos son muy largos y anchos y el aparato yuxtamedular es hipertrófico. El intersticio es normal pero, en fases posteriores, se fibrosa.

Clínica. Aparece en los primeros dos años de la vida y, a veces, en los primeros meses o días. Un 25% de los casos empiezan más tarde. Se caracteriza por poliuria, polidipsia, tendencia a la deshidratación, poca ganancia ponderal y fiebre. La insuficiencia renal es precoz, con déficit de la capacidad de concentración, proteinuria y acidosis metabólica. Después de esta primera manifestación la insuficiencia renal se estabiliza y la llegada a la insuficiencia renal terminal se retrasa hasta el inicio de la segunda década. La enfermedad no es hereditaria; se observa con más frecuencia en varones.

Tratamiento. Consiste en cuidar el equilibrio hidroelectrolítico y el tratamiento de la insuficiencia renal crónica.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Broyer M, Soto B, Gagnadoux MF et al. Oligomeganephronic renal hypoplasia. En: Grünfeld JP, Bach JF, Kreis H, Maxwell MH, eds. *Advances in Nephrology* 1997; 26:47-63.
- Royer P. L'oligomeganéphronie. En: Hamburger J, Crosnier J, Grünfeld JP, eds. *Néphrologie*. París: Flammarion Medicine-Sciences, 1979; 1043-1047.

SÍNDROME DE ALPORT

La asociación de nefritis hereditaria y sordera fue reconocida por Alport en 1927. Las anomalías clínicas y patológicas del síndrome de Alport (SA) incluyen: hematuria persistente e insuficiencia renal crónica, sordera neurosensorial, anomalías oculares y adelgazamiento y engrosamiento junto con laminación de la membrana basal glomerular. En casos raros, se asocia a leiomiomatosis o anomalías hematológicas. Las técnicas de genética molecular

han cambiado radicalmente la visión del SA durante los últimos años. Se creía que la herencia del síndrome de Alport era de tipo autosómico dominante; en los años noventa se estableció que la herencia de esta enfermedad era dominante ligada al sexo y, por lo tanto, que el gen causante debía estar localizado en el cromosoma X. También se identificaron familias en las que esta enfermedad se heredaba de forma autosómica recesiva o autosómica dominante (fig. 20.1).

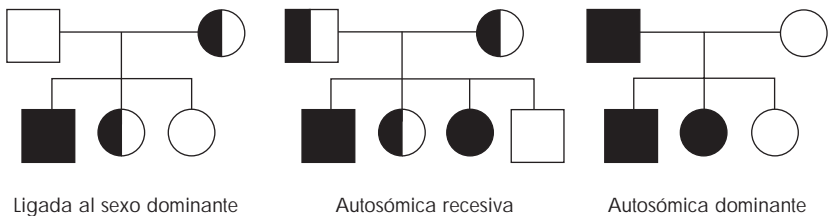
A principios de la década de los noventa, se identificó el gen *COL4A5* como causante de la enfermedad (en la banda *Xq22*). Se trata de un gen del colágeno, exactamente de una cadena del colágeno tipo IV. En 1994, se localizó un segundo *locus* para el síndrome de Alport autosómico recesivo en la banda *2q35-37* (*COL4A3*, *COL4A4*), y en 1997 se localizó también en esta región el SA autosómico dominante. Alrededor de un 85% de los casos de SA están ligados al sexo; el resto es de tipo autosómico.

No existe un tratamiento eficaz para la enfermedad.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

- Antecedentes familiares de nefritis o hematuria en familiar de primer grado o en familiar varón por vía siempre materna.
- Hematuria persistente sin evidencia de otra causa de hematuria (hematuria familiar benigna, poliquistosis renal, nefropatía IgA).
- Sordera bilateral neurosensorial (2.000-8.000 Hz) progresiva, ausente en la infancia y, por lo general, establecida antes de los 30 años.
- Mutación en alguno de estos genes: *COL4A3*, *COL4A4* o *COL4A5*.

FIGURA 20.1.



Patrones de herencia del síndrome de Alport.

- Evidencia inmunohistoquímica de falta del epítipo del síndrome de Alport en las membranas basales glomerulares, epidérmicas o en ambas.
- Cambios ultraestructurales de la membrana basal glomerular: adelgazamiento, engrosamiento, laminación.
- Lesiones oculares: lenticono anterior, catarata subcapsular posterior, distrofia polimórfica posterior.
- Insuficiencia renal crónica en el probando o en al menos dos familiares.
- Macrotrombocitopenia o inclusiones granulocíticas.
- Leiomiomatosis difusa del esófago, genitales femeninos o ambos.

Para establecer el diagnóstico de síndrome de Alport en una familia son necesarios cuatro de estos criterios. No es preciso que todos se den en el mismo miembro de la familia, pero se debe ser muy cauto al considerar familiares con hematuria, insuficiencia renal crónica tardía o sordera no filiadas. Para diagnosticar a un individuo de síndrome de Alport, la enfermedad debe estar presente en la familia, el individuo debe hallarse en la línea de descendencia adecuada según el patrón de herencia postulado y debe satisfacer un criterio del 2 al 10 para el diagnóstico de SA probable y dos criterios para el diagnóstico de SA certero. Para diagnosticar a un sujeto de SA sin antecedentes familiares se cumplirán al menos cuatro de los criterios mencionados.

BIOPSIA RENAL

Microscopia óptica. Es inespecífica. En fases precoces de la enfermedad es casi normal. En fases más avanzadas, se aprecian células espumosas, esclerosis glomerular y fibrosis progresiva.

Microscopia electrónica. Aunque no es patognomónica de la enfermedad es muy sugestiva. La membrana basal glomerular aparece con engrosamientos y adelgazamientos y áreas de laminación.

Inmunofluorescencia. Negativa. Ocasionalmente se detectan depósitos de Ig y complemento inespecíficos.

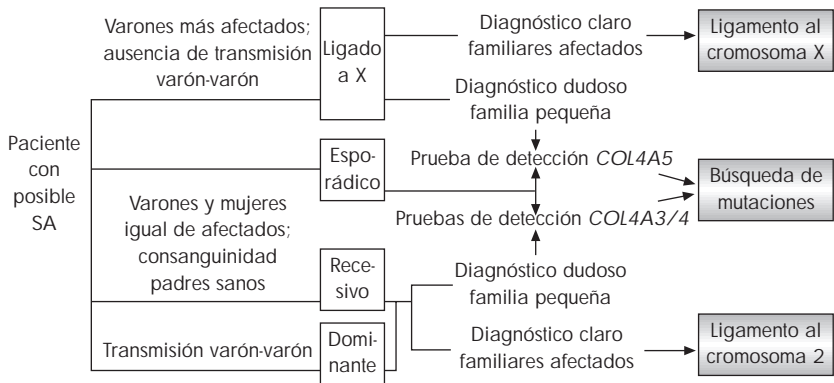
Inmunohistoquímica. Los varones con SA ligado al sexo muestran una ausencia de cadenas omega 3, omega 4 y omega 5 en la membrana basal glomerular. También se detecta una ausencia de omega 4 y omega 5 en la piel. En

las formas autosómicas y en las mujeres portadoras de la enfermedad, los hallazgos inmunohistoquímicos son menos concluyentes.

DIAGNÓSTICO MOLECULAR

Existen dos formas de realizar el diagnóstico molecular de este síndrome y de la mayoría de enfermedades hereditarias: el diagnóstico directo (identificación de la mutación causante de la enfermedad en un individuo aislado) o el diagnóstico indirecto (análisis de ligamento con marcadores genéticos de la región donde se halla el gen). El primer diagnóstico tiene la ventaja que permite diagnosticar casos aislados, dudosos, etc., pero en el caso del SA el procedimiento es muy complejo dado el gran tamaño del gen y la ausencia de una mutación preferente. El segundo tipo de diagnóstico precisa el diagnóstico de certeza de la enfermedad en la familia, de la existencia de varios afectados en la familia y de su colaboración, pero técnicamente es más rápido y fácil (fig. 20.2).

FIGURA 20.2.



Algoritmo del diagnóstico molecular en el síndrome de Alport.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Kashtan CE, Michael AF. Alport syndrome. *Kidney Int* 1996; 50:1445-1463.