

# Enfermedades quísticas renales

*Ainhoa Iceta Lizarraga, Iosune Hualde e Inmaculada Nadal*

Nefrología Pediátrica

Hospital Virgen del Camino, Pamplona

Consisten en un grupo heterogéneo de procesos clinicopatológicos que dan lugar a formaciones quísticas renales. Se pueden clasificar en función de su aparición hereditaria o esporádica, de su localización anatómica, en relación con la asociación con síndromes polimalformativos o con elementos displásicos. Tienen un amplio rango en cuanto a la aparición de la clínica, ya que oscila entre la época perinatal hasta la edad

adulta en algunos casos. Los quistes pueden ser únicos o múltiples y el grado de morbilidad que pueden producir oscila entre ser insignificante a ser causantes de insuficiencia renal. Todos ellos se resumen en la Tabla I.<sup>1</sup>

Vamos a detallar, de todas ellas, las enfermedades que mayor importancia clínica tienen, comenzando por la Enfermedad renal poliquística.

## Enfermedad renal poliquística

### Poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD)

Se define como un trastorno multisistémico en el que aparecen y se desarrollan quistes en el tejido renal, que progresivamente ocupan el parénquima normal junto con zonas de fibrosis e inflamación intersticial. Es frecuente que se acompañen de quistes en otros órganos o que se asocien anomalías vasculares (aneurismas intracraneales, aneurisma disecante torácico, prolapso de la válvula mitral).<sup>1,2,3</sup>

La PQRAD tiene una **incidencia** de 1 de cada 400-1000 recién nacidos vivos, siendo por ello, una de las enfermedades monogénicas más frecuentes. Por esa razón, aunque se considere una enfermedad del adulto, las técnicas modernas de ultrasonografía y de genética permiten diagnosticarla en el niño asintomático. Es por ello, que en la actuali-

dad se diagnostica más la PQRAD que la Poliquistosis Renal Autosómica Recesiva (PQRAR), en la edad pediátrica.

En cuanto a la **etiología**, se sabe que está causada por mutaciones de al menos, dos genes diferentes. En aproximadamente el 85% de las familias de origen caucásico que están afectas la enfermedad está ligada al gen PKD1, ubicado en el brazo corto del cromosoma 16 (16p 13.3-p13.12), descubierto en 1994. Este gen asocia un debut más precoz de la enfermedad y una evolución más severa. El PKD2 es el gen responsable en el 10-15% de los casos, situado en el brazo largo del cromosoma 4 y descubierto en 1996.

Los genes PKD1 y PKD2 codifican las proteínas llamadas poliquistina 1 y 2 respectivamente, cuyo papel en la **etiopatogenia** de los quistes no está claramente dilucidado,

Tabla I. Enfermedades quísticas renales

**1-Enfermedades quísticas renales:***a) Enfermedad poliquística:*

- Poliquistosis renal autosómica recesiva
- Poliquistosis renal autosómica dominante

*b) Enfermedad glomeruloquística*

- Quistes glomerulares no sindrómicos:
  - Enfermedad glomeruloquística autosómica dominante
  - Enfermedad glomeruloquística esporádica
  - Hipoplasia glomeruloquística familiar
- Asociada con síndromes polimalformativos:
  - Esclerosis tuberosa
  - Sind. Hepatocerebrorrenal de Zellweger
  - Trisomía 13
  - Sind. Oro-facial-digital tipo I
  - Sind. Braquimesomelia-renal
  - Sind. Costillas cortas-Polidactilia tipo Majeswski

*c) Quistes renales en síndromes malformativos hereditarios*

- Esclerosis tuberosa
- Sind. Von Hippel-Lindau
- Sind. Hepatocerebrorrenal de Zellweger
- Displasia torácica asfixiante tipo Jeune
- Microquistes corticales en síndromes polimalformativos
- Sind. Costillas cortas-Polidactilia tipo Majeswski

**2. Quistes medulares renales:**

- Nefronoptosis
- Enfermedad quística medular autosómica dominante
- Riñón en esponja medular

**3. Quistes unilaterales, localizados, segmentarios: quistes renales simples****4. Enfermedad renal quística adquirida**

pero parece que intervienen en la regulación del transporte de cationes, en los procesos de tubulogénesis, en la adhesión y apoptosis celular.<sup>4</sup>

La **clínica** en el niño con PQRAD se puede manifestar como tres formas clínicas distintas: PQRAD presintomática, PQRAD de debut precoz y PQRAD sintomática, siendo

esta última modalidad la que aparece en la edad adulta y más frecuente. Ver Tabla II .

La ecografía de alta resolución constituye el método de **diagnóstico** más utilizado<sup>5</sup> por su sensibilidad, inocuidad y disponibilidad y es informativa de la severidad de la enfermedad. Los hallazgos difieren según las edades. Los criterios diagnósticos ecográficos aceptados son: existencia de al menos dos quistes en un riñón o un quiste en cada riñón en pacientes menores de 30 años, la presencia de dos quistes en cada riñón en pacientes entre 30-59 años, o el que haya cuatro quistes en cada riñón en los mayores de 60 años.

En cuanto al **diagnóstico prenatal**, se basa en la aparición de riñones hiperecogénicos con o sin quistes y en la afectación bilateral renal quística compatible con la enfermedad en uno de los progenitores. Se recomienda el diagnóstico genético prenatal en aquellas fa-

milias con riesgo elevado de recurrencia de la forma precoz y severa de la enfermedad.

En el **diagnóstico diferencial** se deben tener en cuenta, además de la PQRAR (ver Tabla III), la hidronefrosis, la displasia renal multi-quística, el nefroma quístico y el tumor de Wilms quístico. Es además fundamental conocer el grado de afectación de los familiares directos y es importante descartar la esclerosis tuberosa, en aquellos casos en los que los familiares no presenten quistes.

Los factores que influyen en la progresión de la enfermedad y que empeoran el pronóstico son los siguientes: nefromegalia precoz, aparición de más de 10 quistes renales antes de los 12 años de edad y presión arterial superior al percentil 75 para edad, talla y sexo. La mitad de los pacientes acaban en insuficiencia renal a los 60 años de vida.

Tabla II. Características clínicas en el niño en la PQRAD

Presintomática	Debut precoz	Sintomática
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Detección casual o screening familiar</li> <li>-El 60% de los portadores de PKD1 tienen quistes en ecografía a los 5 años</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Quistes en el primer año de vida</li> <li>-Forma severa, con HTA y fallo renal precoz</li> <li>-Mutaciones gen PKD1</li> <li>-Recurrencia del 45% en hermanos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Quistes renales</li> <li>-Nefromegalia</li> <li>-Hipertensión arterial 36%</li> <li>-Hematuria 17%</li> <li>-Dolor lumbar</li> <li>-Proteinuria</li> <li>-Nefrolitiasis</li> <li>- Infección, rotura de quistes</li> <li>-Insuficiencia renal crónica</li> <li>-Cardiovascular               <ul style="list-style-type: none"> <li>-Aneurismas intracraneales</li> </ul> </li> <li>-Prolapso v. Mitral 12%</li> <li>-Hipertrofia ventricular izda</li> <li>-Quistes en otros órganos</li> </ul>

Tabla III. Diagnóstico diferencial entre PQRAD/ PQRAR

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS		
Similares	Sugestivos PQRAR	Sugestivos PQRAD
Riñones aumentados	Presentación neonatal	Historia familiar similar
Hipertensión	Progresión hacia enfermedad renal terminal	Quistes extrarrenales
Defectos de concentración	Historia familiar negativa	Aneurismas cerebrales
	Hepatoesplenomegalia	Presentación renal unilateral
	Hipertensión portal y varices esofágicas	Hematuria
		Infección tracto urinario
		Colangitis bacteriana

El **tratamiento** está dirigido a minimizar las complicaciones que pueden surgir, tanto renales como extrarrenales:

- Control precoz de la hipertensión arterial. No hay evidencias en cuanto a eficacia de los distintos fármacos.
- Tratamiento de la rotura e infección de los quistes, con reposo, líquidos, antibióticos etc.
- Prevención de la litiasis con citrato potásico
- Tratamiento médico habitual de la insuficiencia renal crónica.

### Poliquistosis renal autosómica recesiva (PQRAR)

Se caracteriza porque presenta una combinación variable de quistes múltiples en ambos riñones y fibrosis hepática congénita. Tiene una incidencia de 1:20.000 recién nacidos vivos y se manifiesta produciendo una patología severa durante la gestación o en los primeros meses de vida, raramente en la adolescencia.

En la **etiología** está implicado un gen localizado en el brazo corto del cromosoma 6-6p21.1-p12, llamado PKHD 1. Las diferentes expresiones fenotípicas de esta enfermedad, se deben a mutaciones múltiples de este gen

<sup>4,6,7</sup>. Se sabe que codifica una proteína llamada *fibrocistina* que ha sido identificada en los órganos que se afectan por la enfermedad (hígado, riñones y páncreas), siendo su papel fundamental en la diferenciación de los túbulos renales y vías biliares.

La PQRAR se caracteriza por la dilatación variable de los túbulos colectores y de los ductos biliares. Es por ello típica la aparición de unos riñones voluminosos con numerosos microquistes inferiores a tres milímetros, que corresponden a túbulos colectores dilatados por fluido acumulado en su interior. Los numerosos quistes ejercen un efecto compresivo sobre el parénquima sano, dando lugar a la progresiva destrucción de nefronas. Esto justifica la escasa diuresis intrauterina del feto, que conlleva un oligohidramnios y consecuentemente una hipoplasia pulmonar.

Las manifestaciones clínicas se resumen en la Tabla V <sup>8</sup>. En la mayoría de los casos la PQRAR se evidencia en el momento del nacimiento, encontrándose hallazgos ecográficos en las semanas 14 a 17 de gestación en los casos más severos, pero de manera general, entre las 24 y 30 semanas, siendo tardíos para poder realizar un **diagnóstico prenatal** <sup>9,10</sup>. Los hallazgos ecográficos más característicos son aumento del tamaño renal, oligoamnios y falta de llenado vesical.

**Tabla IV. Diagnostico diferencial entre PQRAD/ PQRAR**

HALLAZGOS ECOGRAFICOS	
Sugestivos pqrar	Sugestivos pqrad
Nefromegalia bilateral	Nefromegalia o riñón de tamaño normal en edad pediátrica
Hallazgos simétricos	Asimetría en la ecografía
Múltiples pequeños quistes	Macroquistes en la cortical renal
Pérdida de la diferenciación corticomedular	Diferenciación cortico-medular conservada
Hepatomegalia	Quistes en otros órganos
Dilatación vías biliares	
Fibrosis periportal	

**Tabla V. Clasificación de la enfermedad poliquistica autosomica recesiva**

	Edad de presentación	Clínica	Afectación hepática	Pronóstico
<b>Perinatal</b>	Nacimiento	Enorme nefromegalia	Mínima	Muerte neonatal
<b>Neonatal</b>	1 mes	Nefromegalia grande	Mínima	Insuficiencia renal precoz
<b>Infantil</b>	3-6 meses	Nefromegalia y hepatomegalia	Moderada	Insuficiencia renal, fibrosis hepática progresivas
<b>Juvenil</b>	>1 año	Hepatoesplenomegalia	Grave	Predomina fibrosis hepática, insuficiencia renal tardía

La genética molecular permite un diagnóstico fiable a partir de las semanas 12 de gestación, en el aproximadamente 80% de la población de familiares afectos. Debido a las mutaciones múltiples del gen PKHD1, no es posible disponer de una prueba diagnóstica simple<sup>11,12</sup>.

Para el **diagnóstico postnatal** son fundamentales las pruebas de imagen, concretamente la ecografía renal muestra riñones grandes y simétricos, con aumento difuso de la ecogenicidad y pérdida de la diferenciación corticomedular<sup>5</sup>. Ocasionalmente se pueden visualizar pequeños quistes. Las pruebas de

función renal muestran inicialmente una alteración en la concentración de la orina, debida a la afectación tubular.

El **tratamiento** de la PQRAR es sintomático y de soporte. En el periodo neonatal no es infrecuente el que haga falta realizar maniobras de resucitación y de soporte ventilatorio. Los casos que asocian hipoplasia pulmonar pueden ser incompatibles con la vida.

La hipertensión arterial es frecuente y de aparición en fases tempranas de la enfermedad. Responde bien a inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina II y a bloqueadores de los canales del calcio.

La insuficiencia renal crónica se trata de manera conservadora, previniendo en la manera de lo posible la osteodistrofia renal, tratando la anemia y el retraso de crecimiento.

El tratamiento definitivo es el trasplante renal, pero debe valorarse el grado de daño hepático existente, que es en ocasiones tan importante que precisa de trasplante hepático.

La supervivencia depende de la gravedad en periodo neonatal. Hay estudios recientes que demuestran que el 50% de estos niños sobreviven hasta los 15 años de edad. El pronóstico renal de los niños que superan el primer mes de vida es bueno, con mantenimiento de la función renal en el 75% de los casos a los 15 años.<sup>13,14,15</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ariceta G, Lens XM. Poliquistosis renal autosómica dominante. Nefrología Pediátrica, 2ª Edición, 2006. Grupo Aula Médica. García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez -Iturbe B, 2006 ; 78: 883-892
2. Guay-Woodford L.M. Renal cystic diseases: diverse phenotypes converge on the cilium/centrosome complex. *Pediatr Nephrol* 2006. 21:1369-1376
3. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*. 2007 Apr 14;369(9569):1287-301.
4. Wilson P. Polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2004. 350: 151-164
5. Demetriou K, Tziakouri C, Anninou K, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease-type 2. Ultrasound, genetic and clinical correlations. *Nephrol Dial Transplant* 2000 15: 205-211
6. Yoder BK. Role of primary cilia in the pathogenesis of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007 May;18(5):1381-8.
7. Torres VE, Harris PC. Polycystic kidney disease: genes, proteins, animal models, disease mechanisms and therapeutic opportunities. *J Intern Med*. 2007 Jan;261(1):17-31.
8. Blyth H, Ockenden BG. Polycystic disease of kidneys and liver presenting in childhood. *J Med Genet* 1971; 8:257-284
9. Gheissari A. The place of ultrasound in renal medicine. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2006 Dec;17(4):540-8.
10. Zerres K, Muecher G, Becker J, et al. Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): molecular genetics, clinical experience, and fetal morphology. *Am J Med Genet* 1998;76:137-144
11. Igarashi P, Somlo S. Genetics and pathogenesis of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2508-16
12. Bisceglia M, Galliani CA, Senger C, Stallone C, Sessa A. Renal cystic diseases: a review. *Adv Anat Pathol*. 2006 Jan;13(1):26-56.
13. Guay-Woodford LM, Desmond R. Autosomal recessive polycystic kidney disease: the clinical experience in North America. *Pediatrics* 2003; 111:1072-1080.
14. Chapman A, Gabow P. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 61 : S71-S73
15. Costa T, Pereira E. Enfermedad renal poli-quística autosómica recesiva. Nefrología Pediátrica, 2ª Edición, 2006. Grupo Aula Médica. García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez -Iturbe B, 2006 ; 79: 893-900

## Enfermedad glomeruloquística

### QUISTES RENALES EN ENFERMEDADES GENÉTICAS

La enfermedad glomeruloquística renal (EGQR) es una rara forma de enfermedad quística, caracterizada por la dilatación quística bilateral de los espacios de Bowman y grados variables de dilatación en los segmentos iniciales de los túmulos proximales, en ausencia de obstrucción del tracto urinario<sup>1-3</sup>. Puede aparecer en el periodo prenatal o desarrollarse a largo plazo tras el nacimiento<sup>2</sup>. Puede aparecer de forma aislada (forma más frecuente en adultos) o asociada a malformaciones, con o sin herencia familiar (forma más frecuente en niños).

La EGQR se clasifica en 4 grupos:

#### 1. Enfermedad glomeruloquística renal

Este grupo de enfermedades comprende casos esporádicos y familiares. Ambas formas, esporádica y familiar, son clínica, sonográfica e histológicamente indistinguibles, siendo la más frecuente la forma esporádica. No está claro si ambas formas son diferentes. Se ha demostrado en algunas familias con EGQR mutación en el gen PKD 2, como si la EGQR fuera una temprana manifestación de poliquistosis renal autosómica dominante (ADPKD)<sup>4-8</sup>. Existe una controversia en la consideración de la EGQR como una forma alélica de ADPKD clásica o como una enfermedad diferente, habiéndose descrito diferentes mutaciones en el brazo corto del cromosoma 16 (gen PKD 1) en recién nacidos de familias con PKD afectos de quistes glomerulares<sup>1-8</sup>, así como en pacientes afectos de EGQR se ha demostrado mutaciones de un locus situado en los cromosomas 10q21 y 22q11, homólogo al locus *jcpk* de la

enfermedad quística del ratón y que difieren de los genes PKD1 y PKD2, localizados en los cromosomas 16 (16p13.3) y 4(4q13-4q23) respectivamente<sup>9</sup>.

Existe una forma familiar hipoplásica, mejor estudiada, con alteraciones genéticas conocidas: se han descrito mutaciones en el gen del factor nuclear hepatocitario-1-b (HNF-1-b), gen también alterado en sujetos afectos de Diabetes tipo MODY V (diabetes no insulina-dependiente de debut temprano). El HNF-1-b es un factor de transcripción presente en hígado, riñón, intestino e islotes pancreáticos, siendo esencial su expresión en estadios tempranos de la metanefrogénesis<sup>10,11</sup>.

La EGQR hipoplásica familiar es una enfermedad rara, de herencia autosómica dominante, caracterizada por riñones pequeños que contienen quistes glomerulares, anomalías pericaliciales e insuficiencia renal crónica, asociando diferentes grados de intolerancia a la glucosa que siempre evoluciona a diabetes en varios años o décadas<sup>1,12,13</sup>.

El diagnóstico definitivo se alcanza con la biopsia renal, aunque el screening de la mutación del gen HNF-1-b puede evitarla.

#### 2. EGQR en el contexto de síndromes malformativos hereditarios

Existen varios síndromes hereditarios en los que los quistes glomerulares forman parte de su espectro clínico, con afectación variable de la función renal<sup>1</sup>. Los más significativos son:

- **Esclerosis tuberosa:** los quistes renales son relativamente comunes en la esclero-



sis tuberosa, provocando ocasionalmente una enfermedad quística severa, con insuficiencia renal. Aunque el diagnóstico por imagen y por macroscopía es superponible a la ADPKD, la histopatología es bastante distintiva, en ocasiones, única, diferenciándola de otras formas de enfermedad quística renal. Los quistes se presentan alineados, con células hipertróficas e hiperplásicas que, probablemente, causan los quistes por obstrucción de la luz. La alteración renal es muy frecuente en la esclerosis tuberosa aunque la expresividad de la afectación es variable. El agrandamiento renal es, a veces, la primera expresión de una esclerosis tuberosa y ante la asociación de quistes renales en un niño con convulsiones y retraso mental debe ser nuestra primera sospecha<sup>14</sup>.

- **Síndrome orofaciodigital tipo 1:** los síndromes orofaciodigitales son un grupo de enfermedades con malformaciones características en la cara, cavidad oral, manos y pies<sup>15</sup>. El tipo 1 es la forma más frecuente afectando a 1 de cada 250000 individuos. Presenta una herencia dominante ligada al X, asociándose con letalidad fetal en hombres. Las mujeres afectas presentan un fenotipo variable que incluye, no sólo las afectaciones típicas, sino también, malformaciones del sistema nervioso central (SNC), como hidrocefalia y agenesia del cuerpo calloso. La afectación renal es una enfermedad quística que recuerda a ADPKD pero con riñones de tamaño normal. Los quistes son fundamentalmente, glomerulares. Este síndrome se asocia a mutaciones en el gen OFD1 que codifica para una proteína esencial durante la nefrogénesis, y que entre otras funciones, forma parte del complejo del centrosoma<sup>16</sup>.

- **Síndrome de Meckel-Gruber:** síndrome severo, a menudo letal, autosómico recesivo, caracterizado por displasia renal quística bilateral, disgenesia de conducto biliar, polidactilia y malformaciones del SNC (típicamente, encefalocele occipital). La tríada de enfermedad quística renal, encefalocele occipital y polidactilia es muy frecuente. En un estudio con amplio tamaño muestral se observó que el síndrome de Meckel Gruber era la causa sindrómica más frecuente de defectos del tubo neural.
- **Otros:** se ha demostrado enfermedad glomeruloquística renal asociado a síndrome de Patau, displasia renal-retiniana, síndrome de Zellweger,...

### 3. Quistes glomerulares como componente menor de riñones displásicos

En riñones severamente displásicos pueden aparecer quistes glomerulares, que contribuyen poco a la alteración de la función renal.

### 4. Asociaciones ocasionales

Existen otros síndromes donde aparecen quistes glomerulares casi siempre sin afectación funcional.

La **patogénesis** de la EGQR es desconocida. El mecanismo más aceptado para explicar la formación de quistes es la obstrucción del tracto urinario intraútero, lo que aumenta la presión en el espacio de Bowman, transformando los glomerulos en quistes. Estudios realizados en los últimos cinco años han revelado una fuerte asociación entre el complejo cilio/centrosoma y la enfermedad quística renal a través de la caracterización de cisproteínas, específicamente policistinas, poliductina/fibrocistina y nefrocistinas, proteínas que entre otras funciones, son esenciales en la integridad de la morfología y función del centrómero y de los cilios de las



células principales del túbulo colector renal. Alteraciones de estas proteínas conllevan disfunciones de la regulación del ciclo celular, apoptosis, alteraciones de la polarización y diferenciación del epitelio renal y disrupciones de señales intercelulares<sup>16,17</sup>.

Los **hallazgos ecográficos** más frecuentes son aumento del tamaño renal bilateral, di-

latación de los espacios de Bowman manifestándose como hiperecogenicidad difusa cortical, con o sin macroquistes, siendo la mayoría inferior a 1 cm de diámetro, sin evidencia de quistes en la médula renal<sup>1,5,18</sup>.

El **diagnóstico** de EGQR debe ser considerado en neonatos y niños con alteración de la función renal o que de un modo casual se les

Tabla I. Clasificación de los riñones glomeruloquísticos

- *Enfermedad glomeruloquística renal*
  - Enfermedad poliquistica renal
  - Enfermedad glomeruloquística renal dominante en adultos
  - Enfermedad glomeruloquística renal esporádica, no sindrómica
  - Enfermedad glomeruloquística renal familiar hipoplásica
- *Riñones glomeruloquísticos en síndromes malformativos hereditarios*
  - Esclerosis tuberosa
  - Síndrome oro-facio-digital tipo 1
  - Síndrome polidactilia-costilla corta
  - Síndrome braquisomelia renal
  - Trisomía 13
  - Síndrome cerebro-hepato-renal de Zellweger
  - Nefronoptisis familiar juvenil
- *Quistes glomerulares en riñones displásicos*
  - Displasia quística difusa
  - Displasia renal-hepática-pancreática
- *Asociaciones ocasionales*
  - Síndrome nefrótico congénito
  - Síndrome Cornelia de Lange
  - Síndrome Marden-Walker
  - Síndrome Smith Lemli Opitz
  - Trisomía 9
  - Trisomía 18
  - Hipotiroidismo
  - Retinitis pigmentosa
  - Atrofia cerebral y muscular
  - Malformación cerebral vascular
  - Lupus eritematoso diseminado
  - Síndrome hemolítico urémico

ha practicado una ecografía renal que muestra las alteraciones características, debiéndose realizar una biopsia renal en el primero de los casos, pudiendo adoptar una conducta expectante en el segundo, sobretodo si no existen antecedentes familiares<sup>18</sup>. En los casos familiares, en ocasiones, es posible el diagnóstico genético.

No existe un **tratamiento** específico. El tratamiento será el de la insuficiencia renal. El **pronóstico** es incierto, y viene determinado por el deterioro de la función renal, que es variable<sup>18</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bernstein J. Glomerulocystic kidney disease-nosological considerations. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 464-470.
- Abderrahim E, Ben Mousa F, Ben Abdallah T et al. Glomerulocystic kidney disease in an adult presenting as end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1276-8.
- Jain M, LeQuesne GW, Bourne A et al. High resolution ultrasonography in the differential diagnosis of cystic diseases of the kidney in infancy and childhood: preliminary experience. *J Ultrasound Med*, 1997; 16: 235-40.
- Guay-Woodford L, Galliani C, Musulman-Mroczek et al. Diffuse renal cystic disease in children: Morphologic and genetic correlations. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 173-82.
- Taxy JB, Filmer RB. Golerulocystic kidney: report of a case. *Arch Pathol Lab Med* 1976; 100: 186-88.
- Emma F, Muda AO, Rinaldi S et al. Acquired glomerulocystic kidney disease following Hemolytic Uremia Síndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 557-60.
- Landau D, Shalev H, Shulman H et al. Oligohydramnion, renal failure and no pulmonary hypoplasia in glomerulocystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 319-21.
- Gusmano R, Caridi G, Marini M et al. Glomerulocystic kidney disease in a family. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 813-8.
- Sharp CK, Bergman SM, Stockwin JM et al. Dominantly transmitted glomerulocystic kidney disease: a distinct genetic entity. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 77-84.
- Kolasti-Joannou M, Bingham C, Ellard S et al. Hepatocyte Nuclear Factor 1b: a new kindred with renal cysts and diabetes and gene expression in normal human development. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2175-80.
- Bingham C, Bulman MP, Ellard S et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor 1b gene are associated with familial hypoplastic glomerulocystic kidney disease. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 219-24.
- Mache C, Preisegger K, COP S et al. De novo HNF-1-b gene mutation in familial hypoplastic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 1021-6.
- Woolf AS. Diabetes, genes and kidney development. *Kidney Int* 2000; 57: 1202-3.
- Bernstein J. Renal cystic disease in the tuberos sclerosi complex. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 490-5.
- Feather S, Wolf A, Donnai D, Malcolm S, Winter R. The oral-facial-digital síndrome type 1 (OFD1), a cause of polycystic kidney disease and associated malformations, maps to Xp22.2-Xp22.3. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1163-67.
- Guay-Woodford LM. Renal cystic diseases: diverse phenotypes converge on the cilium/centrosome complex. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1369-76.
- Wilson PD. Polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2004 ;350 :151-64.
- Fredericks BJ, De Campo M, Chow CW et al. Glomerulocystic renal disease: ultrasound appearances. *Pediatr Radiol* 1989; 19: 184-6.

## Enfermedad quística medular. Nefronoptosis

El complejo nefronoptosis-enfermedad quística medular agrupa distintas enfermedades con alteraciones fisiopatológicas, clínicas e histológicas similares. En todas subyace una neuropatía intersticial crónica hereditaria que evoluciona a insuficiencia renal terminal. Dentro de este grupo de enfermedades, se deben diferenciar dos grandes subgrupos según el tipo de herencia y la edad de presentación de la insuficiencia renal Terminal: la nefronoptosis propiamente dicha, mucho más frecuente y con insuficiencia renal en la infancia y la enfermedad quística medular, dominante y con insuficiencia renal en la edad adulta<sup>1,2</sup>.

### NEFRONOPTISIS FAMILIAR

La nefronoptosis es una alteración autonómica recesiva, con una prevalencia estimada de 1 cada 50000 individuos<sup>3</sup>. Es causa de un 10-20% de las insuficiencias renales terminales en niños en Europa, constituyendo la etiología genética más frecuente<sup>1</sup>. Existen varios subtipos de nefronoptosis, según el gen afecto (NPHP1-NPHP5) con diferentes edades de presentación y dos subtipos de enfermedad quística medular (MCKD1 y MCKD2).

Existe mayor incidencia en la raza blanca distribuyéndose por igual en hombres y mujeres.

Las manifestaciones clínicas que aparecen en las diferentes entidades englobadas en el complejo Nefronoptosis-Enfermedad quística medular son similares, siendo la expresión de una nefropatía intersticial crónica que evoluciona a insuficiencia renal terminal. La nefronoptosis se ha considerado una enfermedad tipo de fibrosis renal. La progresión a insuficiencia renal terminal típicamente ocurre en la adolescencia<sup>4</sup>. Sin embargo, en

la nefronoptosis infantil, el deterioro de la función renal se acelera, llegando a insuficiencia renal terminal antes de los cinco años<sup>5</sup>. Dado la escasez de síntomas, un gran porcentaje de pacientes se encuentran en estadios avanzados de insuficiencia renal en el momento del diagnóstico<sup>1</sup>.

En cuanto a la enfermedad quística medular, en muchos casos su comienzo es insidioso, siendo la edad media de diagnóstico a los 28 años<sup>6</sup>, estableciéndose la insuficiencia renal terminal entre la tercera y la sexta edad de la vida<sup>7</sup>. Genéticamente, existe el fenómeno de anticipación, es decir, la ocurrencia de insuficiencia renal terminal cada vez de forma más precoz en cada generación (siendo la diferencia de hasta 20 años)<sup>8</sup>. Así mismo, existe gran variabilidad inter e intrafamiliar.

Un hallazgo característico de la nefronoptosis es la anemia que presentan los enfermos, sin proporcionalidad al grado de función renal y con metabolismo del hierro normal<sup>9</sup>.

En cuanto a las alteraciones asociadas a la nefronoptosis estarían anomalías en ojos (retinitis pigmentaria, asociación denominada Síndrome Senior-Locken, aplasia de retina, miopía, coloboma del nervio óptico en el síndrome de Joubert,...), sistema nervioso central (retraso mental, ataxia cerebelosa), esqueleto (epifisis en conos en las falanges) e hígado (fibrosis hepática congénita). Estas anomalías extrarrenales aparecen con frecuencia en mutaciones del gen NPHP 1,3 y 4, no habiéndose demostrado en la NPHP2.

Hasta el momento, cinco genes han sido identificados (NPHP1-NPHP5)<sup>9</sup>. Los genes NPHP1 y NPHP3-5 codifican para unas pro-

teínas citosólicas que, colectivamente, se denominan nefrocistinas. El producto del gen NPHP2, responsable de la nefronoptosis infantil, es una inversina, una proteína crítica para la localización embriológica normal derecha-izquierda. Las proteínas inversina, nefrocistina 3 y nefrocistina 4 así como nefrocistina 1 están expresadas en la base de los cilios de las células renales epiteliales, sugiriendo una participación común en la función ciliar<sup>5,9</sup>. Sin embargo, su localización no sólo está confinada al cilio. La inversina se localiza de forma dinámica según la fase del ciclo celular, en el cilio, interacciones célula-célula y en el núcleo. La nefrocistina 1 y la nefrocistina 4 también se localizan en las uniones celulares formando parte de interacciones célula-célula y célula-matriz, a través de complejos como el p130Cas, Pyk2 y otros<sup>5</sup>. Estas observaciones sugieren que las proteínas NPHP pueden desempeñar múltiples funciones, según su localización en diferentes compartimentos celulares, su asociación con otras proteínas para enviar señales celulares y según el estadio celular.

La nefronoptosis se diferencia con la poliquistosis renal en que la lesión renal primaria, que histológicamente consiste en desintegración de la membrana basal tubular con adelgazamientos y engrosamientos de la membrana, atrofia tubular y fibrosis intersticial, resulta en un tamaño normal o pequeño de ambos riñones. El rasgo morfológico característico consiste en quistes renales irregulares, de 1 a 15 mm pero generalmente confinados a la unión corticomedular y en la parte externa de la médula. Estos quistes pueden no estar presentes hasta estadios avanzados de la insuficiencia renal.

En cuanto a la **patogenia**, estudios recientes sugieren una alteración del mecanismo de apoptosis como suceso clave, en contraste

con el fallo en la proliferación celular observado en las poliquistosis renales<sup>4</sup>.

El **diagnóstico** de la nefronoptosis es, en muchas ocasiones, un diagnóstico tardío, y que es una enfermedad con escasos síntomas. Los síntomas que llevan al diagnóstico suelen ser una talla baja, poliuria y polidipsia, anemia o astenia<sup>1</sup>.

La sospecha de nefronoptosis como causa de una insuficiencia renal se basa en un niño relativamente asintomático, con retraso de crecimiento, anemia, poliuria importante, con sedimento urinario normal y con osmolaridad urinaria muy baja.

Las técnicas de imagen apoyan el diagnóstico, observándose en la ecografía un tamaño renal en el límite normal-bajo, con superficie uniforme y un aumento de ecogenicidad y mala diferenciación corticomedular.

El diagnóstico de sospecha se confirma con estudio genético. El 80% de los niños con nefronoptosis tienen una delección homocigota para NPHP1 por lo que esta alteración será la primera a buscar en el niño y en sus padres.

En el caso de que el estudio genético no obtenga la mutación, el diagnóstico definitivo se hará con biopsia renal, dado que la anatomía patológica es muy característica.

El diagnóstico prenatal se puede realizar en el embrión cuando ya se ha identificado la mutación o delección del gen en un familiar<sup>1</sup>.

No existe un **tratamiento** específico, siendo el tratamiento el de la insuficiencia renal, con especial atención a las necesidades tan altas de líquidos<sup>2</sup>.

La nefronoptosis y enfermedad quística medular no recurre en el trasplante por lo que son buenos candidatos para realizarlo<sup>1</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fernandez A, Aparicio C, Izquierdo E. Complejo nefronoptosis. Enfermedad quística medular. Nefrología pediátrica 2ª Edición. 2006. Grupo Aula Médica. García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez-Iturbe B. 2006; 80: 901-908.
2. Scolari F, Viola BF, Prati E, Ghiggeri GM, Caridi G, Amoroso A, Casari G, Maiorca R. Medullary cystic kidney disease: past and present. Rare kidney diseases. Contrib Nephrol. Schieppati A. 2001; 136:68-78.
3. Salomon R, Gubler M, Antignac C, Davidson A, Cameron J, Grunfeld J, Ponticelli C, Ritz E, Winearb C, Van Ypersele C. Nephronophthisis. Oxford text book of clinical nephrology. 2005: 2325-2334.
4. Guay-Woodford LM. Renal cystic diseases: diverse phenotypes converge on the cilium/centrosome complex. Pediatr Nephrol. 2006; 21: 1369-76.
5. Saunier S, Salomon R, Antignac C. Nephronophthisis. Curr Opin Genet Dev. 2005; 15:324-331.
6. Scolari F, Viola BF, Prati E, Ghiggeri GM, Caridi G, Amoroso A, Casari G, Maiorca R. Medullary cystic kidney disease: past and present. Rare kidney diseases. Contrib Nephrol. Schieppati A, Daina E, Sessa A, Remuzzi G. 2001;136: 68-78.
7. Hateboer P, Gumbs C, Teare MD, Coles GA, Griffiths D, Ravine D, Futreal A, Rahman N. Confirmation of a gene locus for medullary cystic disease (MCKD2) on chromosome 16p12. Kidney int. 2001; 60: 1233-1239.
8. Stavrou S, Koptides M, Tombazos C, Psara E, Patsias A, Zouvani I, Kyriacou D, Hildebrandt F, Christofides A, Pierides A, Deltas C. Autosomal dominant medullary cystic kidney disease type 1: clinical and molecular findings in six large Cypriot families. Kidney int. 2002; 62:1385-1394.
9. Hildebrandt F, Otto E. Cilia and centrosomes: a unifying pathogenic concept for cystic kidney disease? Nat Rev Genet. 2005;6:928-940.