

ENFERMEDADES QUÍSTICAS RENALES

Ainhoa Iceta Lizarraga⁽¹⁾, David Barajas de Frutos⁽²⁾

⁽¹⁾Unidad de Nefrología Pediátrica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

⁽²⁾Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Materno-infantil Virgen de las Nieves, Granada

Iceta Lizarraga A, Barajas de Frutos D. Enfermedades quísticas renales. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014;1:191-206



RESUMEN

- Hay numerosas enfermedades que cursan con quistes renales, cuyas causas son tanto genéticas como adquiridas, y pueden manifestarse desde la vida intrauterina hasta la edad adulta y de modo muy heterogéneo.
- La traducción ecográfica varía desde la presencia de hiperecogenicidad a la constatación de numerosos quistes en ambos riñones.
- El diagnóstico se apoya en los antecedentes familiares, el aspecto ecográfico y los signos asociados (contexto polimalformativo, enfermedad genética...).
- Las mutaciones que afectan a las estructuras ciliares (ciliopatías) se reconocen como causantes de un grupo importante de estas patologías. No obstante, son enfermedades muy diversas que abarcan un espectro variable, desde la displasia renal a cambios quísticos y degeneración parenquimatosa, lo cual complica su caracterización.
- Los avances en la genética, permitirán que patologías que hoy son difícilmente clasificables lo sean en el futuro. El estudio genético es importante en muchos casos para un adecuado consejo genético.

1. INTRODUCCIÓN

El riñón es uno de los órganos más propensos a la formación de quistes. Se denomina quiste renal a la dilatación tubular cuatro veces superior al tamaño normal (>200 micrones), aunque frecuentemente miden varios centímetros (Gardner). Pueden localizarse en va-

rios lugares de la nefrona, ser difusos o localizados en algún segmento, únicos o múltiples, unilaterales o bilaterales y en algunas entidades pueden representar una forma de displasia. Pueden aparecer desde la etapa prenatal hasta la adulta en una gran variedad de entidades, hereditarias o no, y ser parte de un síndrome malformativo. También pueden consti-

tuir un hallazgo sin patología asociada, o tener una evolución a la insuficiencia renal.

En los pacientes pediátricos es importante conocer los antecedentes familiares, si hay consanguinidad o antecedentes de enfermedad renal crónica, incluso realizar una ecografía abdominal a los padres. Se deben buscar rasgos dismórficos y manifestaciones extrarrenales, especialmente quistes hepáticos, esplénicos o pancreáticos. Por todo ello, la clasificación de las enfermedades quísticas renales es compleja. A continuación se expone una clasificación abreviada de la realizada por Loftus, que resume las causas genéticas y no genéticas, pudiendo realizar una aproximación diagnóstica en base a las características ecográficas (Tablas 1 y 2).

Así mismo, la historia familiar y la existencia o no de ciertas malformaciones pueden ser de utilidad para aproximarnos al diagnóstico de la enfermedad renal. También ayuda al diagnóstico diferencial el hallazgo de quistes rena-

les bilaterales y el momento de detección de los mismos (Tabla 3).

1.1. La conexión ciliar

Un avance en la caracterización y la comprensión de las enfermedades genéticamente transmitidas ha sido el reconocimiento de las ciliopatías. Los cilios primarios son organelas microtubulares parecidas a una antena celular, situadas en la parte externa de la superficie de muchas células del epitelio renal tubular, ricas en receptores, canales iónicos y proteínas de señalización, y caracterizadas por ser activadas por estímulos mecánicos y químicos. Cualquier defecto en la estructura o en la función del cilio primario puede conducir a varios fenotipos quísticos. Los cilios se localizan en varios sitios y órganos (cerebro, hígado, pulmón...), por lo que hay que considerar la asociación potencial de cambios quísticos y otras malformaciones en varios síndromes. El concepto ciliar acerca la enfermedad renal quística que asocia enfermedad

Tabla 1. Enfermedades asociadas a quistes renales

<p>Genéticas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad renal poliquística autosómica recesiva (PQRAR) • Enfermedad renal poliquística autosómica dominante (PQRAD) • Nefronoptosis • Enfermedad quística medular • Enfermedad ligada a <i>HNF1β</i> • Enfermedad de Von Hippel-Lindau • Complejo esclerosis tuberosa • Quistes renales en síndromes malformativos 	<p>No genéticas</p> <p>Enfermedades del desarrollo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Riñón en esponja medular • Displasia renal multiquistica <p>Enfermedades adquiridas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad quística renal adquirida • Quistes renales simples • Quistes renales multiloculares • Quistes hipopotasémicos
<p>Formas genéticas y no genéticas de la enfermedad glomeruloquistica renal (EGQR)</p> <ul style="list-style-type: none"> • EGQR asociada a PQRAD. • EGQR hereditaria (asociada a mutaciones de <i>HNF1β</i> y <i>UMOD</i>) • EGQR sindrómica (por ejemplo, síndrome orofacialdigital tipo 1, esclerosis tuberosa) • EGQR obstructiva (asociada a displasia renal) • EGQR esporádica (por ejemplo, mutación <i>de novo</i>, isquémica, secundaria a fármacos) 	

EGQR: enfermedad glomeruloquistica renal; PQRAD: enfermedad renal poliquística autosómica dominante; PQRAR: enfermedad renal poliquística autosómica recesiva.

Tabla 2. Características ecográficas de las enfermedades quísticas renales

PRESENTACIÓN ECOGRÁFICA	TAMAÑO RENAL
Predominante quística	
Displasia renal multiquística	Variable
Quiste simple	Normal
Enfermedad quística localizada	Normal
PQRAD	Aumentado o normal
Quistes multiloculares	Aumentado
Enfermedad quística renal adquirida	Pequeño
Predominante hiperecogénica	
Displasia quística	Pequeño
PQRAR	Aumentado
Enfermedad glomeruloquística	Aumentado (>90%)
Mixta o variable	
Quistes multiloculares	Aumentado
Complejo esclerosis tuberosa	Variable
Nefronoptosis	Normal

PQRAD: enfermedad renal poliquística autosómica dominante; PQRAR: enfermedad renal poliquística autosómica recesiva.

hepática. Debido a que algunos *loci* de las mutaciones pueden estar muy cercanos, enfermedades diferentes como la esclerosis tuberosa y la poliquistosis renal autosómica dominante pueden tener una apariencia ecográfica similar.

2. NEFROPATÍAS QUÍSTICAS HEREDITARIAS

2.1. Enfermedad renal poliquística autosómica recesiva (PQRAR)

Esta enfermedad autosómica recesiva es un trastorno debido a una mutación del gen

Tabla 3. Diagnóstico diferencial en la enfermedad quística renal bilateral

Detectados en el periodo perinatal	Detectados en la infancia
<ul style="list-style-type: none"> • PQRAR • PQRAD • Síndromes (Bardet-Biedl, Zellweger...) • Displasia renal multiquística bilateral (solo en el feto) • Displasia obstructiva bilateral 	<ul style="list-style-type: none"> • PQRAR • PQRAD • Nefronoptosis • Enfermedad glomeruloquística • Síndromes • Quistes adquiridos

PQRAD: enfermedad renal poliquística autosómica dominante; PQRAR: enfermedad renal poliquística autosómica recesiva.

PKHD1 (*locus* 6p21.1-p12) que codifica la proteína fibrocistina, localizada en los cilios primarios de los túbulos colectores, hígado y páncreas. No hay diferencias por sexo y la incidencia es variable (1:10 000-1:40 000 recién nacidos vivos). Es genotípicamente homogénea y fenotípicamente heterogénea, aunque en menor medida que la PQRAD. El número de túbulos afectados varía entre un 10% (forma juvenil) y un 90% (forma perinatal), lo que determina la variabilidad en su expresión clínica.

La presentación y el curso clínico son muy variables. La forma de presentación más frecuente es la neonatal, caracterizada por nefromegalia grave, oligoamnios e hipoplasia pulmonar secundaria, que se manifiesta por insuficiencia respiratoria y secuencia Potter, con tasas de mortalidad de hasta el 30% según el grado de afectación pulmonar. Es característica la aparición de hipertensión arterial precoz y de difícil control, que en los casos más graves puede asociar hipertrofia miocárdica e insuficiencia cardiaca congestiva.

Los individuos afectados pueden presentar un trastorno de la capacidad de concentración urinaria que se manifiesta con poliuria y de la capacidad de acidificación, lo que contribuye a la nefrocalcinosis que aparece en algunos pacientes. Así mismo, pueden presentar infecciones urinarias recurrentes, astenia, anorexia y retraso de crecimiento, desproporcionado para el grado de enfermedad renal crónica (ERC).

El filtrado glomerular suele incrementarse en los primeros años de vida y permanecer estable un número variable de años. Una vez superada esta fase, la supervivencia de los pacientes a los diez años es superior al 80%, si bien la

insuficiencia renal terminal (IRT) alcanza aproximadamente el 30-70% entre los 5 y los 15 años, según los diferentes estudios. En el informe REPIR I (2012) suponía el 2,8% de las causas de IRT.

La afectación hepática se produce en todos los casos, aunque no suele presentar sintomatología en la forma de presentación neonatal. Se caracteriza por la dilatación no obstructiva de los conductos biliares (enfermedad de Caroli) y posterior fibrosis del espacio periportal que habitualmente no afecta a la función hepatocelular, aunque a veces puede deteriorarse debido a colangitis de repetición. La incidencia de hipertensión portal es variable y aumenta con la edad, pudiendo aparecer en estos casos hepatomegalia, esplenomegalia, hiperesplenismo y pancitopenia, y hemorragia digestiva por sangrado de varices esofágicas.

El diagnóstico se apoya en los datos clínicos, los hallazgos de imagen compatibles y la ausencia de alteraciones ecográficas en los progenitores. El estudio anatomopatológico no se realiza de modo sistemático y el diagnóstico genético es especialmente laborioso, por lo que suele reservarse para el consejo genético en familias con un hijo afecto previo.

En los casos más graves, la ecografía prenatal puede evidenciar riñones grandes con aumento de ecogenicidad y oligoamnios. La ecografía renal en el recién nacido revela riñones de gran tamaño, con aumento difuso de la ecogenicidad y pérdida de la diferenciación corticomedular, habitualmente sin evidencia de quistes renales, que pueden hacerse visibles durante la evolución. El hígado suele ser de apariencia normal en fases precoces, si bien pueden observarse conductos biliares intrahepáticos dila-

tados o datos de fibrosis periportal. En niños mayores, puede detectar hepatomegalia e hiperecogenicidad hepática, esplenomegalia y, ocasionalmente, quistes de colédoco. Dada la mayor resolución de la resonancia y la tomografía, mediante estas técnicas se podrían evidenciar directamente los quistes y túbulos dilatados, así como evaluar la afectación hepática y valorar la circulación portal.

El tratamiento incluye el soporte ventilatorio en el periodo neonatal, así como el mantenimiento del equilibrio de agua y electrolitos y la prevención del daño renal agudo. Posteriormente, son muy importantes el control de la hipertensión arterial (HTA), preferiblemente con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II); el tratamiento nutricional intensivo, requiriendo en ocasiones el uso de sonda nasogástrica y/o gastrostomía; evitar el retraso de crecimiento, con inicio precoz de la hormona de crecimiento; el tratamiento de la colangitis y de las complicaciones hepáticas, así como el tratamiento específico de la enfermedad renal crónica progresiva. Se propugnan las nuevas estrategias de tratamiento renoprotector de la forma dominante. A largo plazo, la mayoría de los pacientes serán subsidiarios de trasplante renal o hepático aislados o de trasplante hepatorenal combinado, debiendo este último ser considerado en caso de hipertensión portal grave, con sangrado repetido de varices o colangitis de repetición que no se controlan con profilaxis, y/o en caso de insuficiencia hepática.

2.2. Enfermedad renal poliquística autosómica dominante (PQRAD)

Es la enfermedad renal crónica hereditaria más frecuente, con una incidencia de uno de

cada 400-1000 recién nacidos vivos. Se conocen dos genes alterados: el *PKD1* (cromosoma 16p13.3), responsable del 85% de los casos, que sintetiza la policistina 1; y el *PKD2* (cromosoma 4q21-q23), responsable del 15%, que codifica la policistina 2. El 90% de los pacientes tienen antecedentes familiares, pero el 10% representan una mutación *de novo*.

Al disminuir una de las policistinas, se desarrollan quistes que aumentan en tamaño y número ocupando el resto del parénquima renal, desarrollándose en la evolución inflamación y fibrosis intersticial. Los pacientes con mutaciones en *PKD1* presentan formas más graves, con evolución a IRT a una edad media inferior a los pacientes con mutaciones en *PKD2* (54 *versus* 74 años). Un factor predictivo del declive de la función renal es el aumento del volumen renal y de los quistes valorado por resonancia, si bien su valor predictivo de respuesta terapéutica no está claro.

Si bien la mayor parte de los niños tiene pocos o ningún síntoma en la infancia, ocasionalmente estos aparecen incluso desde la etapa prenatal, siendo los casos de peor pronóstico.

Los hallazgos prenatales incluyen nefromegalia, hiperecogenicidad bilateral, pérdida de diferenciación corticomedular y presencia de quistes en corteza y médula, aunque en ocasiones no son visibles y debe establecerse el diagnóstico diferencial con la PQRAD, principalmente en base a la ausencia de alteraciones ecográficas en los progenitores en la forma recesiva. Por otro lado, como veremos más adelante, la detección de poliquistosis renal grave en niños pequeños con afectación neurológica y en ausencia de historia familiar obliga a descartar una esclerosis tuberosa. Como

manifestaciones clínicas de las formas de PQRAD en la infancia/pubertad podemos encontrar:

- *Renales*: destaca la HTA como hallazgo más frecuente y principal factor de progresión de la enfermedad, y la proteinuria, la hematuria, la litiasis y el dolor por infección, la hemorragia y/o la ruptura de los quistes.
- *Extrarrenales*: se considera una enfermedad sistémica debido a la elevada frecuencia con la que aparecen quistes y manifestaciones extrarrenales, aunque son poco frecuentes en la edad pediátrica: quistes hepáticos (muy frecuentes), pancreáticos, aracnoideos, esplénicos, ováricos y en otros órganos, aneurisma cerebral y en otras localizaciones, prolapso de la válvula mitral, enfermedad cardiovascular y diverticulosis de colon, entre otras. Se han descrito casos aislados de fibrosis hepática.

El diagnóstico de la PQRAD se basa en los hallazgos ecográficos, debiendo además practicar una ecografía a los padres y en casos seleccionados realizar una resonancia nuclear magnética (RNM) que puede detectar los quistes de modo más precoz y la existencia de aneurismas cerebrales en afectos con historia familiar positiva. A efectos prácticos, la normalidad ecográfica a los 30-35 años permite descartar la enfermedad con una fiabilidad mayor del 90% para las mutaciones en *PKD1*, las más frecuentes como ya se ha indicado.

En relación al diagnóstico genético, se recomienda su realización en algunas situaciones clínicas: a) identificación de donante de riñón en familia afectada de la enfermedad; b) solapamiento del fenotipo con otras enfermedades;

c) diagnóstico preimplantacional, y d) identificación en familias de riesgo de afectación cerebral vascular. Igualmente, podría valorarse el estudio indirecto en familias afectas para el diagnóstico del paciente pediátrico sin manifestaciones ni hallazgos ecográficos, estableciendo la necesidad de seguimiento según el resultado.

El tratamiento de soporte está enfocado al control de la HTA (con IECA y/o ARA II) y de la insuficiencia renal, así como de posibles complicaciones: infección urinaria, litiasis, dolor y/o hematuria. Los tratamientos específicos (antagonistas receptores V2 de la vasopresina, análogos de la somatostatina, rapamicina, etc) se encuentran en fase experimental.

En la **Tabla 4** se muestran las diferencias entre la PQRAD y la PQRAR.

2.3. Complejo nefronoptosis

La nefronoptosis (NP) es la causa genética más frecuente de IRT en niños y en adultos jóvenes. Comprende un grupo heterogéneo de alteraciones quísticas renales con herencia autosómica recesiva, causadas por alteraciones en varios genes que afectan a la función de los cilios tanto en las células del túbulo renal como en otros órganos, encontrándose alteraciones extrarrenales hasta en el 10-20% de los casos, lo que da lugar a diferentes síndromes. Su incidencia es 1/50 000 nacidos vivos y representa un 5-10% de los casos de IRT en la edad pediátrica, siendo la mayor parte de los casos (25-60%) causados por alteraciones en el gen *NPHP1*.

La mayoría de los subtipos presentan un curso clínico similar, caracterizado por la disminu-

Tabla 4. Resumen de las características diferenciales entre la PQRAD y la PQRAR

Características	PQRAD	PQRAR
Herencia	Autosómica dominante	Autosómica recesiva
Historia familiar	Negativa	Positiva, con frecuencia
Gen	<i>PKD1</i> (cromosoma 16) 85% <i>PKD2</i> (cromosoma 4) 15%	<i>PKHD1</i> (cromosoma 6)
Edad comienzo IRT	53 años (<i>PKD1</i>) 69 años (<i>PKD2</i>)	Infancia/juventud
Localización de los quistes	Todos los segmentos de la nefrona	Túbulos colectores
Desarrollo de los quistes	Quistes macroscópicos bilaterales	Quistes microscópicos fusiformes
Manifestaciones extrarrenales	Quistes en otros órganos Aneurismas cerebrales Anomalías valvulares HTA Alteración de motilidad espermática Hernia inguinal Divertículos en colon...	HTA precoz Disgenesia biliar Fibrosis hepática Hipertensión portal
Distribución tisular	Policistina 1 y 2: generalizada	Riñón, páncreas, hígado

HTA: hipertensión arterial; PQRAD: enfermedad renal poliquística autosómica dominante; PQRAR: enfermedad renal poliquística autosómica recesiva.

ción de la capacidad de concentración renal, con sedimento urinario normal, retraso del crecimiento por hipovolemia y pérdida de sodio en la orina, y presión arterial (PA) normal, acentuándose los síntomas al evolucionar a IRT, que aparece a una edad media de 13 años en la forma clásica juvenil, aunque puede ser variable. Otro hallazgo característico es la anemia que presentan los enfermos de forma precoz, no siendo proporcional al grado de afectación de la función renal. Existe una forma infantil de NP que presenta hipertensión grave y progresa a IRT en los primeros años de la vida.

En etapas tempranas la ecografía muestra unos riñones habitualmente de tamaño normal con cierta hiperecogenicidad del parénquima y mala diferenciación corticomedular, apareciendo posteriormente pequeños quistes en la unión corticomedular.

Manifestaciones extrarrenales asociadas

- *Síndrome de Senior-Loken*: supone la asociación de nefronoptosis y degeneración retiniana. Puede presentarse como degeneración tapetoretiniana o amaurosis congénita de Leber.
- *Síndrome de Joubert*: hipotonía muscular, ataxia cerebelosa, retraso mental y alteración del patrón respiratorio y de la motilidad ocular.
- *Síndrome de Cogan*: apraxia oculomotora, con movimiento horizontal involuntario de los ojos.
- *Síndrome de Meckel-Gruber*: es una entidad autosómica recesiva que se caracteriza por malformaciones del SNC (encefalocelo), polidactilia y proliferación ductal hepática. Se

asocia a defectos en los genes *MKS1* (17q23) y *MKS2* (11q13). Actualmente, se conoce que mutaciones en el gen *MKS3* pueden producir tanto un síndrome de Meckel-Gruber como de Joubert.

La presencia de manifestaciones extrarrenales puede orientar el diagnóstico y el estudio genético, aunque debido al solapamiento de síntomas (Tabla 5), en ocasiones es preciso recurrir a la biopsia renal, que nos confirmará el diagnóstico: desintegración de la membrana basal tubular, atrofia tubular con desarrollo de quistes e infiltración de células intersticiales con fibrosis. La transición brusca de zonas con membrana basal tubular engrosada y otras donde está atenuada es lo más característico de la NP, ya que la aparición de los quistes es tardía.

El tratamiento debe ser el sintomático de la ERC, con atención especial al aporte de sal y de líquidos, no recurriendo la enfermedad tras el trasplante renal. De modo similar a la PQRAD,

se están ensayando fármacos a nivel experimental en algunos subtipos de la enfermedad.

2.4. Enfermedad medular quística renal/ enfermedad intersticial renal autosómica dominante (EIRAD)

Se sugiere utilizar el término *enfermedad intersticial renal autosómica dominante*, por las alteraciones halladas en la biopsia renal y porque los quistes renales no siempre están presentes.

Es una entidad poco frecuente, de herencia autosómica dominante, que produce enfermedad renal crónica de instauración progresiva. Suele diagnosticarse en la segunda o tercera década de la vida, con evolución a IRT a una edad variable (20-70 años).

La clasificación de la EIRAD se realiza en función de la alteración genética subyacente, existiendo al menos cuatro subtipos:

TABLA 5. Heterogeneidad genética y solapamiento de la nefronoptisis y los síndromes de Senior-Loken, Joubert y Meckel-Gruber

Gen	Cromosoma	Manifestaciones clínicas
<i>NPHP1</i> (nefrocistina 1)	2q13	NP juvenil (leve JBTS, leve RP, Cogan)
<i>NPHP2/INVS</i> (inversina)	9q31	NP infantil (RP, fibrosis hepática, HTA)
<i>NPHP3</i> (nefrocistina 3)	3q22	NP juvenil (RP, fibrosis hepática)
<i>NPHP4</i> (nefrocistina 4)	1p36	NP juvenil (Cogan, RP)
<i>NPHP5/IQCB1</i>	3q21	NP juvenil + RP grave
<i>NPHP6/CEP290</i>	12q21	NP juvenil + grave RP + JBTS, RP aislada (MKS)
<i>NPHP7/GLIS2</i>	16p	NP juvenil
<i>NPHP8/RPGRIPL1</i>	16q	NP juvenil + JBTS (MKS)
<i>NPHP9/NEK8</i>	17q11	NP juvenil e infantil

HTA: hipertensión arterial; JBTS: síndrome de Joubert tipo B; MKS: síndrome de Meckel-Gruber; NP: nefronoptisis; RP: retinitis pigmentosa.

Mutaciones en el gen *UMOD*

Las mutaciones en el gen *UMOD* (cromosoma 16p12), que codifica la uromodulina o proteína de Tamm-Horsfall, son las más frecuentes y producen las llamadas **enfermedades renales asociadas a uromodulina**, dentro de las cuales se incluyen las previamente conocidas como enfermedad medular quística renal tipo 2 (MCKD2), nefropatía hiperuricémica familiar juvenil, nefropatía asociada a hiperuricemia y gota, y enfermedad glomerulocística renal.

La uromodulina se produce en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle y se cree que le proporciona impermeabilidad a esta zona. El acúmulo de uromodulina anómala en esta zona produce una reducción de la eliminación de uratos y un aumento de su reabsorción proximal, dando lugar a una hiperuricemia hipouricosúrica. Por otro lado, la uromodulina alterada se deposita en las células del túbulo produciendo necrosis y dando lugar a la enfermedad tubulointersticial, que se aprecia en la biopsia renal. La mayoría de los pacientes no tienen quistes medulares.

La clínica es de *gota e hiperuricemia*, siendo más llamativa en adolescentes varones. Inicialmente, se aprecia elevación leve de la creatinina sérica y una alteración de la capacidad de concentración renal, sin presentar apenas proteinuria, siendo rara la HTA en estas fases. La IRT aparece a una edad media de 50 años.

Mutaciones en el gen *REN*

Mutaciones en el gen *REN*, que codifica la renina. Solo se han identificado diez familias hasta la fecha. Se produce un depósito de preprore-

nina en las células del túbulo renal, conduciendo a la apoptosis y daño estructural secundario.

Clínicamente, cursan con *gota e insuficiencia renal*; estas manifestaciones son más tardías y de progresión más lenta que en las enfermedades asociadas a uromodulina. Al presentar niveles bajos de renina y angiotensina, tienen cifras normales o bajas de presión arterial, hipopotasemia leve y anemia, que suele mejorar en la adolescencia.

Mutaciones en el gen *MUC1*

Mutaciones en el gen *MUC1*, que codifica la mucina1 (1q21), se han descrito en muy pocas familias. Clásicamente se conocía como enfermedad medular quística tipo 1. Se produce una proteína mucina aberrante que se localiza en las células del asa de Henle, el túbulo distal y el túbulo colector. A diferencia de las entidades anteriores, los pacientes no tienen gota ni hiperuricemia y evolucionan lentamente a la insuficiencia renal. Es frecuente que presenten *quistes corticomedulares o medulares, siendo bilaterales en el 60% de los casos*.

Mutaciones en otros genes aún sin identificar

Existen algunas familias afectas de EIRAD que presentan enfermedad intersticial renal lentamente progresiva con patrón de herencia autosómica dominante, sin alteraciones en los genes *UMOD*, *REN* ni *MUC1*.

Por tanto, la EIRAD debe sospecharse en pacientes jóvenes con gota y/o insuficiencia renal, antecedentes familiares sugestivos y analítica de orina sin hematuria ni proteinuria, dato que ayuda al diagnóstico diferencial con otras entidades.

El tratamiento está orientado al manejo de la hiperuricemia y la gota, con inhibidores de la xantina oxidasa (alopurinol, febuxostat) y el tratamiento sintomático de la ERC.

2.5. Quistes renales asociados a *HNF-1β*

En su inicio, las mutaciones de *HNF-1β* (17q12) se reconocieron como una rara causa de diabetes de tipo juvenil de inicio en la edad adulta (MODY tipo 5). Funciona como un homodímero o heterodímero con *HNF-1β* y es un gen regulador que controla la transcripción de múltiples genes relacionados con la enfermedad quística: *PKHD1*, *PKD2*, *UMOD* y *Tg737/polaris*. El pleomorfismo en las mutaciones *HNF-1β* puede ser explicado por su papel en el desarrollo del páncreas, los riñones, el hígado, los pulmones y el intestino, y por su expresión en el tubo neural y en el tracto genital. La mayoría de portadores de mutaciones *HNF-1β* presentan quistes renales, siendo también frecuentes otras malformaciones renales (riñón único o riñón en herradura). Mutaciones en el gen *HNF-1β* han sido identificadas en casos de displasia quística bilateral, siendo una causa frecuente de hiperecogenicidad renal bilateral con líquido amniótico normal y tamaño renal menor a tres desviaciones estándar, datos que ayudan al diagnóstico diferencial con la PQRAR. Igualmente, se han descrito mutaciones en este gen en todos los casos de *enfermedad glomeruloquística renal familiar hipoplásica*:

- Herencia autosómica dominante.
- Riñones pequeños con quistes glomerulares.
- Progresión a ERC.

- Intolerancia a la glucosa y diabetes tipo MODY en la evolución.

El grado de afectación de la función renal varía desde insuficiencia renal prenatal o en la infancia hasta adultos que conservan su función renal. El tratamiento depende de la afectación de la función renal y de la presencia de otras alteraciones como diabetes.

2.6. Enfermedad de Von Hippel-Lindau

Enfermedad autosómica dominante donde existe afectación del gen *VHL* (3p25.3), que favorece la aparición de numerosos tumores, tanto benignos como malignos: carcinoma renal de células claras, hemangioblastomas del SNC, feocromocitomas, angiomas retinianos, sacos endolinfáticos en el oído medio, cistoadenomas del epidídimo, tumores pancreáticos, etc. Su incidencia es de 1/36 000 y la aparición de la sintomatología es variable, pudiendo iniciarse en la infancia. Dos tercios de los pacientes con alteración en el gen *VHL* presentan quistes renales múltiples y carcinoma renal de células claras, aunque es raro que este último aparezca antes de los 20 años, por lo que debe comenzarse el estudio sistemático en la adolescencia. Los tumores suelen ser bilaterales y pueden desarrollarse a partir de un quiste renal o en una zona parenquimatosa no quística. Dado que los quistes se consideran premalignos, el manejo de estos pacientes obliga a un estrecho seguimiento de las lesiones renales con eliminación de las sugestivas de malignización, procurando preservar el máximo parénquima renal.

2.7. Complejo esclerosis tuberosa

Consiste en un trastorno neurocutáneo de herencia autosómica dominante, con una preva-

lencia estimada de 1/20 000 individuos, causado por mutaciones tanto en el gen *TSC1* del cromosoma 9, que codifica la hamartina, como en el gen *TSC2* del cromosoma 16, cuyo producto es la tiberina, siendo la expresión fenotípica más grave en estos casos, con mayor número de angiomiolipomas (lesión renal más frecuente), quistes renales y mayor riesgo de desarrollar carcinoma renal. El diagnóstico es clínico y, además del riñón, pueden afectarse otros muchos órganos (cerebro, corazón, ojos, pulmones, hígado, piel...).

Los quistes renales siguen en frecuencia a los angiomiolipomas y pueden ser de tres tipos:

- *Quistes renales simples o múltiples.* Suelen ser de pequeño tamaño, más frecuentes en varones y generalmente asintomáticos. El 10% de los niños los presentan a los seis años.
- Las mutaciones en *TSC2* se pueden asociar también a la PQRAD, ya que el *PKD1* es adyacente al *TSC2*. Se sabe que deleciones que inactivan ambos genes se asocian a enfermedad poliquística más grave, con aparición en el primer año de vida o en la infancia temprana (*síndrome de genes contiguos TSC2/PKD1*), debiendo descartarse la esclerosis tuberosa en los pacientes diagnosticados de poliquistosis dominante sin asociar antecedentes familiares.
- *Enfermedad renal glomeruloquística*, como entidad poco habitual que se diagnostica en el periodo neonatal, normalmente unilateral.

Aunque la afectación renal sea frecuente y aumenta con la edad, la mayoría de pacientes apenas refiere sintomatología, siendo las manifestaciones más comunes en esos casos la

hematuria y el dolor abdominal o lumbar, asociados a la hemorragia de los angiomiolipomas, más frecuente en los de gran tamaño (>3-4 cm). En algunos casos, en caso de numerosos quistes y/o angiomiolipomas, es posible la evolución a la IRT por destrucción del parénquima renal. Se aconseja el seguimiento clínico anual en los pacientes que presentan alteraciones renales: PA, control ecográfico y creatinina sérica, ampliando el estudio con tomografía o con RNM ante la sospecha de malignización. Si los angiomiolipomas son grandes o sintomáticos, se valorará tratamiento con inhibidores del mTOR y/o embolización junto a esteroides, debiendo evitar la nefrectomía en la medida de lo posible para preservar el parénquima renal.

2.8. Quistes renales en síndromes malformativos

Son secundarios a dilatación y daño tubular y se asocian con varios trastornos genéticos, siendo su clínica variable en función del síndrome (Meckel-Gruber, Bardet-Biedl, Ehlers-Danlos, Zellweger, Trisomía 13, 18 y 21 y síndrome orofaciodigital tipo 1).

3. NEFROPATÍAS QUÍSTICAS NO HEREDITARIAS

3.1. Riñón en esponja medular

El riñón en esponja medular (REM) o enfermedad de Cacchi-Ricci es una anomalía congénita caracterizada por la dilatación de los túmulos colectores en una o varias pirámides renales, de forma uni- o bilateral, raramente diagnosticada en la edad pediátrica, aunque relativamente frecuente en adultos, sobre

todo en los pacientes con litiasis renal. La mayoría de los casos son esporádicos, aunque se ha relacionado con mutaciones en el gen del factor neurotrófico glial (*GDNF*) y puede aparecer en la afectación renal de síndromes como la hemihipertrofia y el síndrome de Beckwith-Wiedemann, y asociado al síndrome de Caroli.

Es una entidad generalmente asintomática, que en los casos sintomáticos suele manifestarse hacia la segunda o tercera décadas de la vida en forma de litiasis renal, infección urinaria o hematuria, con presencia de nefrocalcinosis circunscrita al área medulopapilar. Cuando el REM está avanzado y la afectación tubular medular es importante, aparecen trastornos funcionales de las capacidades de acidificación y de concentración urinarias.

El diagnóstico suele realizarse mediante una urografía excretora que muestra la presencia de unas características proyecciones “en cepillo” a partir de los cálices, debido a la dilatación de los túbulos colectores. La ecografía renal puede ser normal en estadios iniciales o mostrar hiperecogenicidad de las pirámides renales, pudiendo visualizarse en fases avanzadas los depósitos cálcicos a nivel medular o la nefrolitiasis.

El tratamiento irá dirigido al control de la litiasis y de las infecciones urinarias. Para prevenir la litiasis recurrente deberá incidirse en la ingesta hídrica abundante y sobre los trastornos metabólicos asociados: hipercalciuria e hipocitraturia, precisando suplementos de citrato en ocasiones.

3.2. Displasia renal multiquística

La displasia renal multiquística (DRM) es la forma más grave de displasia renal, la enfer-

medad quística más frecuente en la infancia y la segunda causa más frecuente de masa abdominal en el periodo neonatal, tras la hidronefrosis. La incidencia es de 1/4300 recién nacidos vivos, con predominio en varones. La DRM puede afectar a los dos riñones, en cuyo caso sería incompatible con la vida, pero la mayoría son unilaterales.

La ecografía muestra una masa de quistes de diverso tamaño, no comunicantes entre sí (en racimo de uvas), pudiendo observar entre los quistes un escaso estroma fibroso. Si el riñón contralateral es normal, suele presentar una hipertrofia compensadora que ya comienza en el periodo fetal. Si esta hipertrofia compensadora no ocurre, debe sospecharse alguna anomalía renal asociada. El grupo de Krill y colaboradores ha establecido una ecuación para calcular el crecimiento estimado del riñón solitario en pacientes de 1 a 18 años:

$$0,4 \times \text{edad (años)} + 7$$

Anomalías asociadas

- Renales:
 - Reflujo vesicoureteral (la mayoría de bajo grado).
 - Uropatía obstructiva.
 - Anomalías de posición o rotación.
- Anomalías extrarrenales: cardiovasculares, gastrointestinales, neurológicas y musculoesqueléticas.

En la mayoría de casos la historia natural es la involución en los primeros cinco años de vida,

con una incidencia de complicaciones (hipertensión arterial o nefroblastoma) muy baja, similar a la de la población general, si bien la reducción de la masa nefronal puede condicionar una sobrecarga funcional de las nefronas restantes y un estado permanente de hiperfiltración con albuminuria y posible deterioro renal a largo plazo. Por ello, el seguimiento debe ser prolongado, recomendándose los siguientes controles:

- Controles ecográficos periódicos: al nacimiento, con una frecuencia de tres a seis meses durante el primer año de vida, a los dos años, a los cinco y a los diez.
- Análisis de orina anual para valorar hematuria y proteinuria.
- Control anual de la presión arterial, aunque el paciente sea menor de tres años.
- Filtrado glomerular estimado (mediante creatinina sérica) a los dos, cinco y diez años.

3.3. Enfermedad quística renal adquirida (EQRA)

Se caracteriza por el desarrollo de quistes bilaterales, generalmente menores de 0,5 cm, en los riñones nativos de pacientes con enfermedad renal crónica, sin antecedentes de enfermedad quística hereditaria. Se presenta generalmente en pacientes en hemodiálisis, pero también en diálisis peritoneal. La EQRA puede desarrollarse en el 50% de los pacientes tras tres años en hemodiálisis y en el 90% después de diez años. Generalmente, los pacientes no tienen síntomas, aunque a veces pueden presentar dolor, hematuria y fiebre, y los quistes

pueden malignizarse en el 0,2-0,9% de los casos. Los quistes pueden disminuir de tamaño tras el trasplante renal.

3.4. Quistes renales simples

Son raros en la edad pediátrica y habitualmente detectados de forma casual. Ocasionalmente, un quiste puede infectarse o presentar hemorragia, y si está cerca de la pelvis o es de gran tamaño, producir obstrucción.

En una serie retrospectiva de las ecografías abdominales de 16 102 niños, la incidencia fue del 0,22%. En cambio, en adultos pueden encontrarse en el 50% de la población a partir de la sexta década de la vida.

El manejo debe ser conservador con controles ecográficos periódicos. Únicamente en los quistes muy grandes puede valorarse realizar un drenaje percutáneo junto con escleroterapia, para evitar la reaccumulación de líquido, debido al posible compromiso sobre el crecimiento renal.

3.5. Quistes renales multiloculares

Es una patología rara, generalmente benigna, congénita, no hereditaria, de causa desconocida y de preferencia unilateral, con múltiples denominaciones: tumor quístico multilocular del riñón, nefroblastoma quístico parcialmente diferenciado, cistoadenoma renal y riñón poliquístico parcial.

La ecografía muestra una masa anecoica quística de diverso tamaño con múltiples septos hiperecoicos de tejido conjuntivo. El nefroma quístico multilocular es una lesión quística compleja, no funcionante en la exploración

con isótopos, que en los estudios de imagen se ajusta habitualmente a los grados II (benigna) o IIF (requiere seguimiento) de la clasificación de Bosniak. En ocasiones es preciso ampliar el estudio con tomografía y/o RNM, para descartar lesiones malignas que requieren cirugía.

3.6. Quistes renales asociados a hipopotasemia

La hipopotasemia, cuando es crónica y no tratada, puede producir una lesión histológica tubulointersticial consistente en una vacuolización de los túbulos renales, aparición de quistes renales y finalmente fibrosis intersticial. Es la denominada *nefropatía hipopotasémica*. Tanto la vacuolización como los quistes son reversibles si se corrige la hipopotasemia; sin embargo, la fibrosis intersticial es irreversible.

3.7. Enfermedad glomeruloquística renal (EGQR)

Los quistes glomerulares se definen como una dilatación del espacio de Bowman mayor de 2-3 veces el tamaño normal. El término riñón glomeruloquístico se refiere al riñón con más del 5% de quistes glomerulares. Recientemente, Lennerz ha propuesto reservar el término enfermedad glomeruloquística para las formas familiares.

- Clasificación de Lennerz del riñón glomeruloquístico:
 - *Tipo I: EGQR asociada a PQRAD*. Se ha descrito EGQR en niños con historia familiar de PQRAD y familias con EGQR con mutaciones en el gen *PKD2*, como si la EGQR fuera una manifestación temprana de la PQRAD.

- *Tipo II: EGQR hereditaria*. Incluye una EGQR autosómica dominante debido a mutaciones en el gen *UMOD* y una forma familiar de herencia AD por mutaciones en el gen *HNF-1β*, existiendo otras EGQR debido a mutaciones aún no definidas.
- *Tipo III: EGQR sindrómica*. Cuando se asocia a un síndrome sin displasia renal, siendo el más frecuente el complejo esclerosis tuberosa. También puede presentarse en el síndrome de Zellweger, la enfermedad de Von Piel-Lindau y el síndrome orofaciodigital tipo I ligado al cromosoma X, entre otros.
- *Tipo IV: EGQR obstructiva*. Es una causa frecuente, sin evidencia clara de un factor hereditario, que se presenta asociada a displasia renal u obstrucción urinaria sin displasia.
- *Tipo V: EGQR esporádica*. Están incluidas las causas isquémicas (esclerosis sistémica, síndrome hemolítico urémico) y las inducidas por medicamentos como el litio.

La patogenia es desconocida. Existen varias teorías, habiéndose sugerido la obstrucción tubular como causa en algunas formas de EGQR y existiendo evidencias de la presencia de una disfunción ciliar.

Las manifestaciones clínicas son variables, aunque la EGQR habitualmente es paucisintomática hasta el inicio de las manifestaciones asociadas a la ERC, lo que dificulta su diagnóstico. El diagnóstico diferencial debe hacerse con el resto de enfermedades quísticas renales.

les, basándose en la historia familiar, los hallazgos ecográficos e histológicos y la presencia de otros datos sindrómicos en la exploración física. De los hallazgos ecográficos destaca la ausencia de quistes medulares, lo que la diferencia de la poliquistosis renal. A nivel histológico, la ausencia de elementos displásicos es el factor más importante de diferenciación de la EGQR con la displasia glomeruloquística. Si bien el diagnóstico genético es posible en los casos familiares, el estudio histológico es necesario para confirmar el diagnóstico en otros casos: riñones de mayor tamaño de lo normal (excepto en la forma familiar hipoplásica), con quistes uniformes únicamente en el córtex, dilatación quística del espacio de Bowman, con ovillo glomerular rechazado y epitelio de la capsular destruido.

El pronóstico es variable y depende de la causa y del grado de deterioro de la función renal. El

tratamiento será el sintomático de la ERC y etiológico en los casos asociados a obstrucción o inducidos por fármacos.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Pablo de Diego Fernández y a la Dra. Josune Hualde Olascoaga, por su colaboración en la elaboración de este capítulo.

Mención especial a la Dra. Laura Espinosa Román, que ha realizado la revisión externa de este capítulo.

Los criterios y opiniones que aparecen en este capítulo son una ayuda a la toma de decisiones en la atención sanitaria, sin ser de obligado cumplimiento, y no sustituyen al juicio clínico del personal sanitario.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Adalat S, Woolf AS, Johnstone KA, Wirsing A, Harries LW, Long DA. HNF1B mutations associate with hypomagnesemia and renal magnesium wasting. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:1123-31.
- Arts HH, Knoers NV. Current insights into renal ciliopathies: what can genetics teach us? *Pediatr Nephrol.* 2013;28:863-74.
- Avni FE, Garel C, Cassart M, D'Haene N, Hall M, Riccabona M. Imaging and classification of congenital cystic renal diseases. *AJR.* 2012;198:1004-13.
- Avni FE, Hall M. Renal cystic diseases in children: new concepts. *Pediatr Radiol.* 2010;40:939-46.
- Boyer O, Gagnadoux MF, Guest G, Biebuick N, Charbit M, Salomon R. Prognosis of autosomal dominant polycystic kidney diseases diagnosed in utero or at birth. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:380-8.
- Decramer S, Parant O, Beauflis S, Clauin S, Guillou C, Kessler S. Anomalies of the TCF2 gene are the main cause of fetal bilateral hyperecho-

- genic kidneys. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:923-33.
- Edghill EL, Bingham C, Slingerland AS, Minton JA, Noordam C, Ellard S, *et al.* Hepatocyte nuclear factor-1 beta mutations cause neonatal diabetes and intrauterine growth retardation: support for a critical role of HNF-1beta in human pancreatic development. *Diabet Med.* 2006;23:1301-6.
 - Fencf F, Janda J, Blahova K, Hribal Z, Stekrova J, Puchmajerova A. Genotype-phenotype correlation in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24:983-9.
 - Loftus H, Ong ACM. Cystic Kidney Diseases: many ways to form a cyst. *Pediatr Nephrol.* 2013; 28:33-49.
 - Niaudet P. Renal cystic diseases in children [en línea] [actualizado el 14/08/2014]. Disponible en: www.uptodate.com
 - Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJ, Halpern EF, Thiele EA. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int.* 2006; 70:1777-82.
 - Salomon R, Saunier S, Niaudet P. Nephronophthisis. *Pediatr Nephrol.* 2009;24: 2333-44.
 - Simms RJ, Eley L, Sayer JA. Nephronophthisis. *Eur J Hum Genet.* 2009;7:1267-75.
 - Sterns RH. Hypokalemia-induced renal dysfunction [en línea] [actualizado el 08/02/2014]. Disponible en: www.uptodate.com
 - Sweeney WE, Avner ED. Diagnosis and management of childhood polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:675-92.