

# Enfermedades quísticas renales

Ainhoa Iceta Lizárraga, Josune Hualde Olascoaga  
Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona

Iceta Lizarraga A, Hualde Olascoaga J. Enfermedades quísticas renales. Protoc diagn ter pediatr. 2022;1:219-32.



## RESUMEN

- Numerosas enfermedades cursan con quistes renales, cuyas causas son tanto genéticas como adquiridas, que pueden manifestarse desde la vida intrauterina hasta la edad adulta, y de un modo muy heterogéneo.
- Las ciliopatías o enfermedades hereditarias de los cilios primarios son la causa de un amplio abanico de entidades que presentan quistes y fibrosis que afectan a los riñones, al hígado y a otros órganos.
- El diagnóstico se apoya en la historia familiar, el estudio ecográfico y el contexto clínico (afectación de otros órganos, malformaciones...).
- Las alteraciones ecográficas varían desde la presencia de hiperecogenicidad a la constatación de quistes en ambos riñones.
- Los avances en la genética, de la mano de la secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés), ofrecen resultados diagnósticos prometedores.

## Kidney cystic diseases

### ABSTRACT

- A large amount of diseases are associated with renal cysts, due to nonhereditary fetal malformations or genetic disorders, or, rarely, they may be acquired. They can be diagnosed during an antenatal screening or in the adulthood, in a variety of clinical expressions.

- Ciliopathies occur by mutations in a large number of genes that encode proteins involved in the function of primary cilia, resulting in renal disease and extrarenal manifestations, including retinal degeneration, cerebellar ataxia, and liver fibrosis.
- The role of ultrasound is to contribute to establish a diagnosis in a less invasive way in children. The clinical manifestations and the family background are of interest for the diagnostic procedure.
- The echographic findings vary from the appearance of the cysts and their location in the kidneys to the echogenicity of the cortex.
- The technological advances in genetics, as the Next-generation sequencing (NGS), have allowed an increase in the number and speed of new diagnosis, becoming promising tools for the future.

## 1. INTRODUCCIÓN

El riñón es uno de los órganos más propensos a la formación de quistes. Estos pueden localizarse en varios 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 constituir un hallazgo sin patología asociada o tener una evolución a insuficiencia renal.

En los pacientes pediátricos es importante conocer los antecedentes familiares: si hay consanguinidad o si padecen insuficiencia renal crónica, e incluso realizar ecografía abdominal a los padres. Se deben buscar dismorfias faciales y manifestaciones extrarrenales, especialmente quistes hepáticos, esplénicos

o pancreáticos. La clasificación de las enfermedades quísticas renales es compleja y ha ido variando a lo largo de los años. Anteriormente se clasificaban en base a los hallazgos anatomopatológicos y en la actualidad es el diagnóstico genético el que tiene más peso. Aquí utilizaremos la clasificación adaptada de Riccabona, que resume las causas genéticas y las no genéticas (**Tabla 1**).

Se puede hacer una aproximación diagnóstica según las características ecográficas (**Tabla 2**).

Así mismo, dependiendo de las características ecográficas, la historia familiar y la existencia o no de ciertas malformaciones, podremos aproximarnos al diagnóstico de la enfermedad renal.

También ayuda al diagnóstico diferencial el hallazgo de quistes renales bilaterales y el momento de detección de estos (**Tabla 3**).

**Tabla 1.** Enfermedades quísticas renales

Enfermedades hereditarias	Enfermedades no hereditarias
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ciliopatías</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Poliquistosis renal autosómica recesiva (PQRAR)</li> <li>– Poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD)</li> <li>– Nefronoptosis</li> <li>– Enfermedad renal ligada a mutaciones HNF1β/TCF2</li> <li>– Otras ciliopatías hereditarias</li> </ul> </li> <li>• <b>Facomatosis</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Enfermedad de Von Hippel-Lindau</li> <li>– Complejo de esclerosis tuberosa</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Displasia renal multiquística</b></li> <li>• <b>Quiste renal simple</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Congénito</li> <li>– Adquirido</li> </ul> </li> <li>• <b>Quiste renal complejo</b></li> <li>• <b>Tumor quístico renal</b></li> <li>• <b>Displasia obstructiva crónica</b></li> <li>• <b>Riñón en esponja medular</b></li> </ul>

### 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; son ricas en receptores, canales iónicos y proteínas de señalización, y son 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 (p.ej., cerebro, hígado, pulmones), 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 fibroquística a la hepática y a manifestaciones en el sistema nervioso central, retina o alteraciones esqueléticas. 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.

**Tabla 2.** Características ecográficas de las enfermedades quísticas renales

Presentación ecográfica	Tamaño renal
<b>Predominante quística</b>	
• Displasia renal multiquística	Variable
• Quiste simple	Normal
• Enfermedad quística localizada	Normal
• PQRAD	Aumentado o normal
• Quistes multiloculares	Aumentado
• Enfermedad quística renal adquirida	Pequeño
<b>Predominante hiperecogénica</b>	
• Displasia quística	Pequeño
• PQRAR	Aumentado
• Enfermedad glomeruloquística	Aumentado (>90%)
<b>Mixta o variable</b>	
• Quistes multiloculares	Aumentado
• Esclerosis tuberosa	Variable

**Tabla 3.** Diagnóstico diferencial en la enfermedad quística renal bilateral

Detectados en periodo perinatal	Detectados en la infancia
• PQRAR	• PQRAR
• PQRAD	• PQRAD
• Síndromes (Bardet-Biedl, Meckel-Gruber...)	• Nefronoptosis
• Displasia renal multiquística bilateral (solo en el feto)	• Riñón glomeruloquístico
• Displasia obstructiva bilateral	• Síndromes
	• Quistes adquiridos

## 2. NEFROPATÍAS QUÍSTICAS HEREDITARIAS

### 2.1. Poliquistosis renal autosómica recesiva (PQRAR)

Esta enfermedad autosómica recesiva es un trastorno debido a una mutación del gen *PKHD1* (*locus* 6p21.1-p12) que codifica la proteína fibroquística o poliductina, localizada en los cilios primarios de los túbulos colectores, hígado y páncreas. Es genotípicamente homogénea y fenotípicamente heterogénea. No hay diferencias por sexo y la incidencia es inconstante (1:6000-1:40000 recién nacidos vivos). El número de túbulos afectados varía entre un 10% (forma juvenil) y un 90% (forma perinatal), lo que determina la heterogeneidad clínica. 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% en función de la gravedad de la afectación pulmonar. Es característica la aparición de hipertensión arterial precoz y de difícil control, que en los casos más graves puede asociar complicaciones cardíacas. Los individuos afectados pueden desarrollar un trastorno de concentración urinaria, que se manifiesta como poliuria, y de la capacidad de acidificación, lo que contribuye a la nefrocalcinosis que presentan algunos pacientes. Así mismo, pueden presentar infecciones urinarias recurrentes, astenia, anorexia y retraso del 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 10

años es >80%, si bien la insuficiencia renal terminal (IRT) alcanza el 50% entre los 5 y los 15 años.

La fibrosis congénita hepática se produce en todos los casos, aunque pueda haber normalidad ecográfica y analítica. Se produce dilatación de los conductos biliares no obstructiva (enfermedad de Caroli) y posterior fibrosis del espacio periportal, que habitualmente no afecta a la función hepatocelular, aunque a veces puede deteriorarse debido a cuadros de colangitis de repetición. La incidencia de hipertensión portal es variable y aumenta con la edad.

El diagnóstico se apoya en los datos clínicos, además de en los hallazgos de imagen compatibles. En la ecografía prenatal pueden constatar unos riñones hiperecogénicos y muy aumentados de tamaño. En el neonato, en la ecografía renal, se aprecia un aumento de tamaño bilateral con hiperecogenicidad difusa y ausencia de diferenciación corticomedular, generalmente sin quistes, que aparecen durante la evolución. Se puede complementar con la RMN (o TAC), que permite evidenciar quistes pequeños a la vez que valora el hígado y la circulación portal. El estudio anatomopatológico de riñón e hígado se realiza en contadas ocasiones.

El tratamiento depende de la afectación y la edad. En función de la afectación pulmonar en periodo neonatal, la mortalidad llega al 40%. El soporte ventilatorio es básico y los que sobreviven requieren frecuentemente técnicas de diálisis y trasplante. No hay evidencia sobre el beneficio de la nefrectomía en estas situaciones.

El manejo nutricional puede requerir de dispositivos como la sonda nasogástrica o la gastrostomía en los primeros años de vida. El

tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) es a base de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II). Otros aspectos son el tratamiento de la enfermedad renal crónica progresiva y evitar el retraso del crecimiento con inicio precoz de hormona de crecimiento. A largo plazo, la mayoría precisarán trasplante renal o hepático, o combinado de ambos.

## 2.2. Poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD)

Es la enfermedad renal crónica hereditaria más frecuente con una incidencia muy alta, 1 de cada 400-1000 recién nacidos vivos. Se conocen dos genes alterados: el *PKD1* (cromosoma 16p13.3), responsable del 85% de los casos, sintetiza la proteína poliquistina 1, y *PKD2* (cromosoma 4q21-q23), responsable del 15%, produce la poliquistina 2. El 90% de los pacientes tienen antecedentes familiares, pero el 10% presentan una mutación *de novo*.

Las poliquistinas intervienen en la homeostasis del túbulo renal, por lo que se desarrollan quistes que ocupan el parénquima renal, con inflamación y fibrosis más grave en los pacientes con mutación en *PKD1*, que llegan a la IRT a una edad media inferior a los pacientes con *PKD2* (54 versus 74 años). Un factor predictivo del declive de la función renal es el aumento del volumen renal y de los quistes.

Aunque la mayor parte de los niños tiene pocos o ningún síntoma en la infancia, en los casos de aparición prenatal el pronóstico es peor.

Los hallazgos prenatales incluyen nefromegalia, hiperecogenicidad simétrica y bilateral,

pérdida de diferenciación corticomedular y quistes en la corteza y la médula. Para hacer el diagnóstico diferencial con la PQRAR se busca la presencia de quistes en los progenitores. Al nacimiento la clínica es variable: desde un fenotipo Potter hasta la normalidad. En cuanto al pronóstico a largo plazo, son determinantes la insuficiencia renal crónica (en el 7,6% de niños) y la HTA en un 19%.

Como manifestaciones o formas de PQRAD de inicio en la infancia/pubertad podemos encontrar:

- **Renales:** destaca la HTA como complicación tratable más frecuente y la proteinuria como factor de progresión de la ERC, por aumento de concentración de renina en el interior de los quistes, que activa el eje renina-angiotensina-aldosterona. Los niños con *PKD1* tienen más quistes y en mayor número que los *PKD2*, con una peor evolución.
- **Extrarrenales:** Se considera una enfermedad sistémica por la frecuencia en la que hay manifestaciones a otros niveles: quistes hepáticos, pancreáticos, aracnoideos (8%), esplénicos u ováricos, y alteraciones del tejido conectivo. Son poco sintomáticas en la infancia y no se recomienda hacer un despistaje de estas.

El diagnóstico de la PQRAD se basa en los hallazgos ecográficos, que se recomienda realizar también a los padres, y en casos seleccionados se indicará una RNM, que puede detectar los quistes de manera más precoz y descartar los aneurismas cerebrales en los casos con antecedentes familiares. En la práctica, se puede descartar la enfermedad con una fiabilidad >90% para las mutaciones en

*PKD1* cuando a los 30-35 años la ecografía renal es normal.

El tratamiento es de sostén, enfocado al control de la HTA (con IECA o ARA-II), de la insuficiencia renal y de posibles complicaciones: infección urinaria, dolor o hematuria por rotura de un quiste y presencia de litiasis.

Hay tratamientos específicos como el tolvaptán (antagonista de receptores V2 de la vasopresina), los inhibidores mTOR o los análogos de la somatostatina, enfocados en frenar la progresión de la enfermedad en adultos y de los que no hay evidencia suficiente para la edad pediátrica.

### 2.2.1. ¿Cuándo realizar estudio genético en las poliquistosis renales?

El estudio genético molecular en PQRAR no es necesario para confirmar el diagnóstico de pacientes que cumplen los criterios clínicos. Sin embargo, puede ser útil en las siguientes indicaciones: diagnóstico incierto, diagnóstico prenatal (con precaución por la difícil correlación fenotipo-genotipo) y consejo genético en portadores de mutaciones en el gen *PKHD1*.

Debido a la similitud de presentación entre varias entidades renales quísticas similares a PQRAR, el consenso es no recomendar el análisis de un único gen, sino realizar estudios como secuenciación de exoma, ya que es rápida, precisa y costoefectiva, o paneles genéticos de mutaciones específicas dirigidos a determinadas poblaciones.

Los estudios genéticos mediante amplificación de *locus* específicos del gen *PKD1* han sido capaces de detectar muchas mutaciones en pacientes afectados de PQRAD. Los avances en

la secuenciación de nueva generación han descrito mutaciones nuevas, ofreciendo resultados prometedores, por lo que en el futuro podrá facilitar el *screening* de mutaciones de PQRAD a costes reducidos.

Existen claras diferencias en cuanto a la herencia, peculiaridades de los quistes, edad de comienzo de la enfermedad renal terminal y las manifestaciones extrarrenales.

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

## 2.3. Nefronoptisis. Otras ciliopatías con manifestaciones renales

En el amplio espectro de las ciliopatías se incluyen enfermedades que abarcan numerosas patologías como son la displasia renal, malformaciones del sistema nervioso central, retinopatías, defectos óseos y sordera, entre otros. Se trata de entidades altamente heterogéneas desde el punto de vista genético e incluyen la nefronoptisis (NPH), los síndromes de Joubert (JBS), Meckel-Gruber (MKS), Bardet-Biedl (BBS), orofaciocigital (OFD) y diferentes condrodisplasias.

Recientemente, utilizando la secuenciación completa del exoma, se han descubierto nuevos genes causales, como ha sucedido en diferentes variantes del BBS y del OFD.

### 2.3.1. Complejo Nefronoptisis (NPHP)

Es la causa monogénica más frecuente de IRT en las tres primeras décadas de la vida. 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

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

Características	PQRAD	PQRAR
Herencia	Autosómica dominante	Autosómica recesiva
Gen	<i>PKD1</i> (cromosoma 16) 85% <i>PKD2</i> (cromosoma 4) 15%	<i>PKHD1</i> (cromosoma 6)
Edad comienzo ERT	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 hepáticos o pancreáticos Disgenesia biliar, aneurismas cerebrales o aórticos, anomalías valvulares, HTA, falta de motilidad espermática, hernias de pared abdominal, etc.	Disgenesia biliar Fibrosis hepática congénita Hipertensión portal HTA
Distribución tisular	Poliquistina 1 y 2: generalizada	Riñón, páncreas, hígado

en las células del túbulo renal como en otros órganos, encontrándose alteraciones extrarrenales hasta en el 10-20% de los casos, caracterizando diferentes síndromes. Su incidencia es 1/50 000 y representan un 5% de los casos de IRT en la edad pediátrica.

Además, la NPHP es la alteración renal más frecuente en diversos síndromes como el Senior-Locken, Joubert, Meckel-Gruber, Cogan y Jeune.

Desde el punto de vista clínico se manifiesta por disminución de la capacidad de concentración de la orina, nefritis tubulointersticial e IRT antes de los 30 años de edad.

Hay tres formas de presentación propiamente nefrológicas, basadas en la edad de comienzo:

- **Infantil**, con quistes intraútero, llevan a la IRT antes de los 5 años.
- Forma clásica **juvenil**, la más prevalente con afectación en el gen *NPHP1*: supone un 27-

62% de los casos. La alteración de la síntesis de nefroquistina (2q12-q13) condiciona la motilidad de los cilios respiratorios y renales. Tienen poliuria, polidipsia y pérdida salina, con edad media de IRT a los 13 años.

- Tipo **adolescente**, clínica similar a la juvenil, IRT media a los 19 años (mutación *NPHP3*).

En etapas tempranas los riñones tienen un tamaño normal, con hiperecogenicidad del parénquima y pérdida de la diferenciación corticomedular en las ecografías, apareciendo posteriormente pequeños quistes en la unión corticomedular.

Desde el punto de vista anatomopatológico: desintegración de la membrana basal tubular, atrofia tubular y formación más tardía de quistes, finalizando en una esclerosis tubulointersticial.

En la actualidad no hay tratamiento específico para la NPHP, este es de soporte, dirigido a frenar la progresión de la ERC. La NPHP no recidiva en pacientes trasplantados.

### 2.3.2. Síndrome de Senior-Loken (SLSN)

SLSN (#266900). Se denominan así a los casos de nefronoptosis con afectación de la retina (amaurosis congénita de Leber) que suponen aproximadamente el 10% de los casos de nefronoptosis. Se hereda de manera autosómica recesiva y con heterogeneidad genética.

### 2.3.3. Síndrome de Joubert (JBTS)

Es un conjunto de entidades genética y clínicamente heterogéneas que tienen en común la hipoplasia del vermis cerebeloso, retraso mental grave y alteraciones en el patrón respiratorio. Pueden presentar anomalías renales y distrofia de retina.

### 2.3.4. Síndrome de Meckel-Gruber (MKS)

El síndrome de Meckel-Gruber es una entidad autosómica recesiva letal, que se caracteriza por displasia quística renal, encefalocele occipital, polidactilia posaxial, fibrosis hepática y disgenesia biliar. El diagnóstico suele ser antenatal y en el primer trimestre del embarazo hasta en el 90% de los casos, debido al encefalocele y a la microcefalia.

### 2.3.5. Síndrome de Bardet-Biedl (BBS)

El síndrome de Bardet-Biedl (OMIM 209900) es una enfermedad genética con afectación multiorgánica grave que asocia degeneración de los fotorreceptores, obesidad, hipogenitalismo, alteraciones digitales y retraso mental. La herencia es autosómica recesiva (se han descrito casos con herencia trialélica). Hasta el momento se han encontrado mutaciones en 21 genes (*BBS 1 a 21*), que codifican todos ellos proteínas

relacionadas con el funcionamiento del cilio primario. Su prevalencia se estima en 1/160 000 en el norte de Europa y Estados Unidos, y es mucho mayor en determinadas etnias o zonas geográficas, como en la población árabe (1/13 500).

### Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas van apareciendo en la primera década de la vida, y la polidactilia posaxial es, en ocasiones, la única alteración presente al nacimiento. El hallazgo más común es la distrofia de los conos y bastones, que produce una afectación macular temprana como en la retinitis pigmentosa. La afectación renal (hasta 80%) de tipo tubulointerstitial, presente en hasta un 10% de niños que padecen BBS, pueden llegar al fallo renal terminal.

### 2.3.6. Síndrome de Alström

Se trata de una ciliopatía autosómica recesiva que comparte con el BBS la obesidad importante, la retinitis pigmentaria, la sordera y la diabetes *mellitus* tipo 2, pero no hay alteraciones genitales o digitales ni retraso mental. Se debe a una mutación en el gen *ALMS1* del cromosoma 2p13. Sus pacientes desarrollan disfunciones renales, pulmonares y hepáticas y hasta el 70% pueden tener miocardiopatía dilatada a la edad de 35 años.

### 2.3.7. Síndrome de McKusick-Kaufman (MKKS)

MKKS (#236700) es un trastorno autosómico recesivo en el que predominan las alteraciones genitourinarias (sobre todo el hidrometrocolpos), polidactilia axial y malformaciones gastrointestinales.

### 2.3.8. Síndrome de Jeune (JS) o distrofia torácica asfixiante

Se trata de una ciliopatía autosómica recesiva que se caracteriza por tener anomalías esqueléticas con un tórax alargado, costillas y extremidades cortas, talla baja y polidactilia, sobre todo en los pies. La afectación renal sucede en un 30% de los pacientes. Es fácil que fallezcan en los primeros años de vida, debido a una insuficiencia respiratoria.

### 2.3.9. El síndrome orofaciocigital (OFD)

Asocia alteraciones faciales orales y digitales, enfermedad quística renal y malformaciones del sistema nervioso central entre otras.

En la **Tabla 5** se recogen las características fenotípicas de estas ciliopatías.

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

Se sugiere utilizar la expresión 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 una insuficiencia renal crónica de instauración progresiva. Suele diagnosticarse en la segunda o tercera década de la vida, con evolución a IRT a una edad variable.

La clasificación de las EIRAD se realiza en función de la alteración genética subyacente, y existen al menos tres subtipos:

### 2.4.1. 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, las más frecuentes, dentro de las que 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 alterada se deposita en las células del túbulo produciendo necrosis y dando

**Tabla 5.** Otras ciliopatías. Características fenotípicas

	Quistes renales	Degeneración retiniana	Hipoplasia vermis cerebelo	Encefalocele	Polidactilia	Obesidad	Alteraciones genitourinarias	Enfermedad hepatobiliar
Bardet-Biedl	X	X			X	X	X	X
Alström	X	X				X		X
Joubert	X	X	X	X	X			X
Senior-Locker	X	X						
McKusick-Kaufman	X				X		X	
Meckel-Gubler	X	X		X	X	X		
Jeune	X	X	X		X			X
Orofaciocigital	X	X	X		X	X		X

lugar a la enfermedad tubulointersticial que se aprecia en la biopsia renal. La mayoría no tiene quistes medulares.

La clínica es de **gota** e **hiperuricemia**, siendo más llamativa en varones adolescentes. Se aprecia elevación leve de la creatinina sérica y una orina sin apenas proteinuria con concentración urinaria disminuida y es raro que tengan hipertensión en esta fase. La insuficiencia renal terminal aparece a una edad media de 50 años.

#### 2.4.2. Mutaciones en el gen REN

Las mutaciones en el gen *REN* que codifica la renina se produce en un depósito de preprorenina en células del túbulo renal, conduciendo a la apoptosis y a daño estructural secundario. Clínicamente cursan con **gota** e **insuficiencia renal** siendo las manifestaciones más tardías y de progresión más lenta que en las asociadas a uromodulina. Tienen niveles bajos de renina y angiotensina, por lo que las cifras de presión arterial son normales o bajas, la hipercaliemia leve y la anemia mejora en la adolescencia.

#### 2.4.3. Mutaciones en el gen MUC1

Las mutaciones en el gen *MUC1*, que codifica la mucina1 (1q21) se han descrito en unas pocas familias. Antes se conocía como enfermedad medular quística tipo 1. Se produce una proteína mucina aberrante que se localiza en las células del asa de Henle, túbulo distal y túbulo colector. A diferencia de las entidades anteriores, los pacientes no tienen gota ni hiperuricemia y evolucionan lentamente a insuficiencia renal. Es frecuente que tengan **quistes cortico-**

**medulares o medulares, bilaterales en el 60% de los casos.**

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

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

#### 2.5. Síndrome de quistes renales y diabetes

Las mutaciones del gen *TCF2* que codifica para el factor hepatocito nuclear HNF-1 $\beta$  (17q12) son las responsables de un síndrome que incluye quistes renales, así como diabetes de tipo juvenil de inicio en la edad adulta (MODY tipo 5). Es una entidad autosómica dominante (OMIM#137920) en la que además de la diabetes y los quistes renales puede haber un aumento de las enzimas hepáticas, hiperuricemia y malformaciones genitales, pancreáticas y del tubo neural. La mayoría de portadores de mutaciones HNF-1 $\beta$  presentan quistes renales pero hay una penetrancia variable con fenotipos muy diversos. Las malformaciones renales más frecuentes son la displasia quística renal con quistes a nivel cortical, aunque la presencia de riñón único o riñón en herradura son también comunes. De las anomalías genitales, prevalece el útero bicorne en las mujeres. 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 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, generalmente corticales, y carcinoma renal de células claras, aunque es raro que este último aparezca antes de los 20 años. Se recomienda estudio en la adolescencia. Los tumores suelen ser bilaterales y pueden desarrollarse a partir de un quiste renal o en 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 que son 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 prevalencia estimada de 1/20 000 individuos, causado por mutaciones tanto en el gen *TSC1* del cromosoma 9, que codifica la hamartina, como del gen *TSC2* del cromosoma 16, cuyo producto es la tuberina, siendo la expresión fenotípica más grave en estos, puesto que presentan más angiomiolipomas y quistes renales y tienen mayor riesgo de desarrollar carcinoma renal.

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 tienen a los 6 años.
- Las mutaciones del *TSC2* se pueden asociar también a la **enfermedad poliquística autosómica dominante**, ya que el *PKD1* es contiguo 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, y se conoce como **síndrome de genes contiguos *TSC2/PKD1***.
- **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 los pacientes apenas refiere síntomas. Las manifestaciones más comunes son hematuria, dolor abdominal o lumbar derivados de hemorragia de los angiomiolipomas (suelen ser grandes, >4 cm). En algunos casos, cuando hay numerosos quistes o angiomiolipomas, se puede llegar a la IRT por destrucción de parénquima renal. Se aconseja el seguimiento clínico con control ecográfico anual y de creatinina sérica en los pacientes que tienen afectación renal. Si los angiomiolipomas son grandes o tienen características de malignización se debe ampliar estudio con tomografía o con RNM y se valorará tratamiento con inhibidores mTOR, o embolización arterial, procurando preservar el máximo de parénquima renal en el caso de cirugía.

### 3. NEFROPATÍAS QUÍSTICAS NO HEREDITARIAS

#### 3.1. Displasia renal multiquistica

La displasia multiquistica renal (DMR) es la forma más grave de la displasia renal quística, la enfermedad 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 y predomina en varones. La DMR puede afectar a los dos riñones, en cuyo caso es incompatible con la vida, pero la mayoría son unilaterales.

La ecografía muestra una masa de quistes de diverso tamaño (en racimo de uvas), no comunicantes entre sí. Entre los quistes puede observarse un escaso estroma fibroso. Si el riñón contralateral es normal, suele presentar una hipertrofia compensadora que comienza en el periodo fetal. Si la hipertrofia compensadora no ocurre, sugiere alguna anomalía renal.

Anomalías asociadas:

- Renales:
  - Reflujo vesicoureteral (4-14%, la mayoría de bajo grado).
  - Obstrucción pieloureteral (3%).
  - Anomalías de posición o rotación.
  - Ureterocele.
- Anomalías extrarrenales: cardíacas, atresia esofágica o intestinal.

La incidencia de complicaciones (hipertensión arterial o nefroblastoma) es muy baja, similar a la de la población general. La involución se al-

canza hasta en el 60% de los casos en los primeros 5 años, especialmente en los que el tamaño renal es <3 cm. Debemos tener en cuenta que la dotación de nefronas del riñón solitario puede comenzar un círculo vicioso de hiperfiltración, hipertensión, afectación glomerular con proteinuria y desembocar en insuficiencia renal. Por ello, el seguimiento debe ser prolongado y se recomiendan los siguientes controles:

- Ecografías periódicas: al nacimiento, al mes, cada 6 meses hasta los 2 años, a los 5 años, a los 10 y en la pubertad.
- Análisis de orina para valorar hematuria/proteinuria anualmente.
- Control de la presión arterial, anualmente desde el nacimiento.
- Filtrado glomerular estimado (mediante creatinina sérica) a los 2, 5 y 10 años, salvo cuando el riñón no sea compensador, que se individualizará el seguimiento.

#### 3.2. Quistes renales simples

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

En una serie retrospectiva de las ecografías abdominales de 16 102 niños la incidencia fue del 0,22%. 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 quis-

tes muy grandes debe realizarse drenaje percutáneo junto con escleroterapia, para evitar la reacumulación de líquido debido al posible compromiso sobre el crecimiento renal.

### 3.3. 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, cistadenoma renal y riñón poli-quístico parcial.

La ecografía muestra una masa quística anecoica de diverso tamaño, con múltiples septos hiperecóticos 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 ajustaría al grado II (benigna) o IIF (requiere vigilancia) de la clasificación de Bosniak. En ocasiones es preciso ampliar el estudio con tomografía o RNM, para descartar lesiones malignas que requieren cirugía.

### 3.4. Enfermedad quística renal adquirida (EQRA)

Los quistes adquiridos son muy infrecuentes en edad pediátrica. Los podemos encontrar en las siguientes circunstancias:

**Enfermedad renal terminal.** Se caracteriza por el desarrollo de quistes bilaterales, generalmente <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. Después de 3 años en hemodiálisis, la EQRA

puede desarrollarse en el 50% de los pacientes, y en el 90% tras 10 años de tratamiento. Generalmente son asintomáticos, 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.

**Trasplante hepático.** En diferentes series de pacientes pediátricos que han recibido un trasplante hepático se ha comprobado que desarrollan quistes renales (11-30%). Los factores de riesgo valorados en su patogenia no son concluyentes.

### 3.5. 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.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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(5):1123-1131.
2. Arts HH, Knoers NV. Current insights into renal ciliopathies: what can genetics teach us? *Pediatr Nephrol.* 2013;28:863-874.
3. Avni FE, Garel C, Cassart M, D'Haene N, Hall M, Riccabona M. Imaging and classification of congenital cystic renal diseases. *AJR Am J Roentgenol.* 2012; 198:1004-1013.

4. Avni FE, Hall M. Renal cystic diseases in children: new concepts. *Pediatr Radiol.* 2010;40:939-946.
5. 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(3):380-388.
6. Calzolari E, Barisic I, Loane M, Morris J, Wellesley D, Dolk H, *et al.* Epidemiology of multiple congenital anomalies in Europe: a EUROCAT population-based registry study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2014;100(4):270-276.
7. Crane DI, Maxwell MA, Paton BC. PEX1 mutations in the Zellweger spectrum of the peroxisome biogenesis disorders. *Hum Mutat.* 2005;26:167-175.
8. Decramer S, Parant O, Beaufrils S, Clauin S, Guillou C, Kessler S. Anomalies of the TCF2 gene are the main cause of fetal bilateral hyperechogenic kidneys. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:923-933.
9. 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;23:1301-1306.
10. Fencil 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(5): 983-989.
11. Ferro F, Vezzali N, Comploj E, Pedron E, Di Serafino M, Esposito F. Pediatric cystic diseases of the kidney. *J Ultrasound.* 2019;22:381-393.
12. Forsythe E, Beales PL. Bardet-Biedl syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2013;21:8-13.
13. Bissler JJ, Siroky BJ, Yin H. Glomerulocystic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(10):2049-2056.
14. Herdman RC, Langer LO. The thoracic asphyxiant dystrophy and renal disease. *Am J Dis Child.* 1968;116(2):192-201.
15. Loftus H, Ong ACM. Cystic kidney diseases: many ways to form a cyst. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:33-49.
16. Maria BL, Hoang KB, Tusa RJ, Mancuso AA, Hamed LM, Quisling RG, *et al.* "Joubert syndrome" revisited: key ocular motor signs with magnetic resonance imaging correlation. *J Child Neurol.* 1997;12(7):423-430.
17. Niaudet P. Renal cystic diseases in children. En: UpToDate [en línea]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/renal-cystic-diseases-in-children>
18. 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(10):1777-1782.
19. Abu-Safieh L, Al-Anazi S, Al-Abdi L, Hashem M, Alkuraya H, Alamr M, *et al.* In search of triallelism in Bardet-Biedl syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2012;20(4):420-427.
20. Salomon R, Saunier S, Niaudet P. Nephronophthisis. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(12):2333-2344.
21. Simms RJ, Eley L, Sayer JA. Nephronophthisis. *Eur J Hum Genet.* 2009;7:1267-1275.
22. Sterns, RH. Hypokalemia-induced renal dysfunction. En: UpToDate [en línea]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-adult-patient-with-hypokalemia>
23. Suspitsin E, Imyanitev E. Bardet-Biedl Syndrome. *Mol Syndromol.* 2016;7:62-71.
24. Sweeney Jr WE, Avner ED. Diagnosis and management of childhood polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:675-692.