

**Enfermedades renales hereditarias:
diagnóstico genético, consejo genético
y opciones reproductivas.**

VII Jornada Anual de la AIRG-España.

**La carga psicológica del paciente con
poliquistosis renal autosómica dominante,
una enfermedad hereditaria.**

Novedades en www.airg-e.org



AIRG

España

Asociación para la información y la investigación de las enfermedades renales genéticas

La asociación para la información y la investigación de las enfermedades renales genéticas se creó en 2003 con los siguientes objetivos:

Informar sobre todos los aspectos relativos a las enfermedades renales genéticas y sus consecuencias en el organismo y en la vida de los pacientes, teniendo en cuenta los estudios y progresos realizados tanto en España como en el extranjero.

Ayudar a los pacientes y a sus familias ofreciéndoles un lugar de escucha y apoyo.

Apoyar, en la medida de lo posible, el desarrollo de todo tipo de investigación que tenga como finalidad luchar contra las causas y las consecuencias de las enfermedades renales genéticas.

Comité Científico:

Presidenta: Dra. Roser Torra, Fundació Puigvert, Barcelona.

Miembros: Dr. José Ballarín, Fundació Puigvert, Barcelona • Dr. J. Antonio Camacho, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona • Dr. Víctor Martínez, Hospital Reina Sofía, Murcia • Dra. Ana Gonzalo, Hospital Ramón y Cajal, Madrid • Dr. Serafín Málaga, Hospital Central de Asturias, Oviedo • Dr. Juan Martín Govantes, Complejo Hospitalario Virgen del Rocío, Sevilla • Isabel Martínez, Hospital de Galdakano, Vizcaya • Dra. Mercedes Navarro, Hospital Materno-infantil La Paz, Madrid • Dr. Guillem Pintos, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona • Dr. José Carlos Rodríguez, Hospital Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria • Dr. Alberto Ortiz, Fundación Jiménez Díaz, Madrid • Dr. José Miguel Simón, Hospital la Fe-Infantil, Valencia • Dr. J.L. Nieto, Hospital Materno-infantil Valle Hebrón, Barcelona • Dr. Ramón Vilalta, Hospital Materno-infantil Valle Hebrón, Barcelona • Dra. Gema Ariceta, Hospital Cruces, Baracaldo • Dra. Judith Martins, Hospital Universitario de Getafe, Madrid.

Junta Directiva:

Presidente: M. Carmen Caballero • **Vicepresidente:** Javier Casado • **Secretaria:** Lourdes Sanz • **Tesorero:** Naval Espasa • **Vocales:** Nuria Miranda, Luis Martínez, Angels Pelaò, Rosa María Segarés, Montserrat Bou, Josep Lluís Llige • **Delegación en Madrid:** Sofia Guerra.

Diseño & maquetación: Anaïs Pont • Dirección de Arte: Lluís Monsó • Edición: BcnScience.S.L.

Índice

- 05 Editorial.
- 06 **Nefrogenética:** los genes, las enfermedades, los pacientes y sus familiares.
- 10 **Las Chaperonas,** por fin un tratamiento novedoso.
- 14 **Enfermedades renales hereditarias:** diagnóstico genético, consejo genético y opciones reproductivas.
- 24 **Ensayos Clínicos.**
- 26 Avances en el diagnóstico y tratamiento del **Síndrome Hemolítico Urémico atípico.**
- 36 **La carga psicológica del paciente con poliquistosis renal autosómica dominante,** una enfermedad hereditaria.
- 44 **Novedades en www.airg-e.org**
- 46 **Esclerosis Tuberosa.**
- 50 **Un granito de arena online en nombre de mi hijo David** (afectado de Síndrome de Lowe): La Red Social APTIC.
- 54 **VII Jornada Anual de la AIRG-España.**



En este nuevo número de nuestra revista Nefrogen, el nº 6, querría pedir a todos vuestra colaboración y ayuda, recordaros a todos nuestro decálogo, volver a lo básico (back to basics), los objetivos de nuestra Asociación y nuestros deberes.

Debemos esforzarnos todos para mantener nuestra asociación, pero no sólo para mantenerla, sino para que sea activa, podemos ser más visibles y que nuestro trabajo no sea en vano, que podamos ayudar a nuestros asociados, a sus familias y a todos aquellos que tengan alguna relación con nuestras enfermedades y por supuesto ayudar a los nuevos pacientes que llegan a nosotros asustados, con la incertidumbre de un futuro, sus miedos, sus dudas.

Debemos intensificar nuestro combate por y para la investigación médica, mantener nuestra esperanza gracias a los trabajos de investigación en curso que podrán aprovechar los pacientes más jóvenes.

Debemos dar las gracias a todos los socios y empresas que nos ayudan con sus aportaciones a pesar de los tiempos difíciles que atravesamos.

Debemos fijarnos el objetivo de ir a la reconquista de socios, para poder recaudar fondos y poder plantear proyectos de investigación, pero esto no lo podemos hacer si no nos conocen los especialistas que nos visitan y nos cuidan, los hospitales, etc.

Debemos encontrar una persona que se encargue de la búsqueda de fondos, este es un problema recurrente que hemos de resolver lo

antes posible, por favor necesitamos voluntarios. La búsqueda permanente de fondos nos permitiría establecer una base sólida para la ayuda a la investigación.

L'AIRG-España es una asociación mini-dimensionada, sin apenas medios o medios relativamente modestos. Necesitamos vuestra ayuda para llegar a ser una asociación de referencia en las enfermedades renales hereditarias. Esto nos puede parecer imposible, ilusorio, presuntuoso, pero la voluntad, vuestra fuerza y la obstinación pueden a veces, mover montañas. Y esta vez estoy convencida que va a ser que sí, pero con vuestra **AYUDA.**

Y para acabar, felicitaros a todos porque la 6ª Jornada Anual de la AIRG-E celebrada el pasado 13.11.10, fue todo un éxito, gracias por vuestra asistencia y sobre todo **GRACIAS a todos los NEFROLOG@S ponentes/asistentes** que con su gran labor hicieron que fuera un gran día. **YA PODEIS RESERVAROS EL 19 DE NOVIEMBRE 2011 PARA ASISTIR A LA 7ª JORNADA.**

GRACIAS a TODOS los que habéis aportado vuestros artículos para esta revista, ha sido un éxito de colaboración y gracias a todos por las muchas consultas recibidas en la asociación.

M. Carmen Caballero
Presidenta de la AIRG-E
 Asociación para la información y la investigación de las enfermedades renales genéticas

Nefrogenética: los genes, las enfermedades, los pacientes y sus familiares

Existe una gran variedad de enfermedades renales hereditarias que conforman un amplio campo dentro de la nefrología en el que se han sucedido muchos adelantos en las dos últimas décadas. Estas enfermedades afectan a niños y a adultos por igual y, en algunos casos, suelen diagnosticarse en la infancia, pero su etapa final no se desarrolla hasta la madurez. La enfermedad renal hereditaria más frecuente, la poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD), se presenta habitualmente en adultos, pero también existen algunos casos diagnosticados por nefrólogos pediátricos. Los nefrólogos de adultos, al igual que los dedicados a la pediatría, deberían recibir formación en nefrogenética, ya que

se ha demostrado que algunas de las denominadas «enfermedades pediátricas» (como el síndrome de Alagille, o las mutaciones del gen de la podocina o incluso de la nefrina), suelen tener una manifestación tardía que se asocia, en algunos casos, a genotipos atípicos.

La nefrogenética apareció en la década de 1980, cuando los avances en genética molecular se empezaron a aplicar a las enfermedades renales y se impulsó, de este modo, la investigación clínica de enfermedades renales hereditarias. Desde este momento, la cooperación entre los genetistas y los nefrólogos se hizo fundamental, no sólo para la investigación genética (una buena descripción del



fenotipo es el primer paso en los estudios moleculares), sino también para la asistencia clínica y el consejo genético. Los genetistas identifican el gen implicado, las mutaciones, el modo de transmisión y realizan del diagnóstico prenatal si los padres lo solicitan, pero los nefrólogos que conocen la historia de la enfermedad también suelen participar en este proceso, ya que algunos han recibido formación en genética molecular, así como también algunos genetistas se han especializado en nefrología. En el caso de los adolescentes, los nefrólogos de adultos y los pediátricos suelen trabajar conjuntamente para poder preparar lo mejor posible la transición de la medicina pediátrica a la de adultos.

Los avances en genética molecular han cambiado considerablemente la clasificación de las enfermedades renales glomerulares o quísticas hereditarias. **Además, se han identificado nuevas enfermedades con manifestaciones fenotípicas, que pueden ser muy heterogéneas, gracias al estudio de las mutaciones de ciertos genes, como el TCF2 o HNF1 β , lo que nos ha permitido perfeccionar la predicción del pronóstico renal y extrarrenal, así como el consejo genético.**

Ha sido durante las últimas décadas cuando el tratamiento de las enfermedades renales genéticas se ha convertido en una realidad. **En primer lugar, la**

Los avances en genética molecular han cambiado considerablemente la clasificación de las enfermedades renales glomerulares o quísticas hereditarias.

presión arterial, al igual que otras enfermedades renales, se ha conseguido controlar mediante el uso de nuevos medicamentos para la hipertensión, y el tratamiento endovascular ha beneficiado a los pacientes que presentan aneurismas intracraneales y de otros tipos, que suelen encontrarse en algunos pacientes con PQRAD. Además, es probable que el descenso de la proteinuria inducido por los inhibidores del sistema renina-angiotensina sea beneficioso en el síndrome de Alport y en otras enfermedades glomerulares en niños. **En segundo lugar, cabe señalar que los pacientes con enfermedades metabólicas acompañadas de afección renal han podido acceder a tratamientos específicos.** Por ejemplo, la administración de alopurinol previene la formación de cálculos y la acumulación intrarrenal de 2,8-dihidroxiadenina provocada por una deficiencia en la actividad de la adenina fosforribosiltransferasa (APRT). La cisteamina mejora (aunque no cura) los problemas de acumulación de cistina en los tejidos en casos de cistinosis y, por su parte, la biotecnología nos ha facilitado el uso de la proteína humana α -galactosidasa como tratamiento sustitutivo en la enfermedad de Fabry. **En ter-**

cer lugar, la fisiopatología de la formación y el desarrollo de quistes han sido objeto de importantes estudios. Se han analizado modelos de enfermedades renales quísticas en roedores, tanto espontáneas como inducidas genéticamente, de modo que se asemejen más a las enfermedades humanas. Se han identificado diferentes dianas terapéuticas y sus fármacos correspondientes se han probado en modelos animales y en ensayos clínicos. Los resultados de algunos de estos ensayos clínicos ya se han publicado, mientras que seguimos a la espera de otros. Las enfermedades renales quísticas hereditarias se suelen considerar enfermedades ciliares, pero hasta el momento no se han llevado a cabo estudios específicos sobre la anomalía ciliar primaria en humanos. Por último, el tratamiento con células madre, o incluso la terapia génica, se han probado en modelos animales de algunos tipos de enfermedades renales genéticas.

Además de tener en cuenta a los genetistas y a los nefrólogos, no debemos olvidarnos de un tercer factor que es muy importante: **el paciente y su familia, que son, en última instancia, las personas por y para las que estamos trabajando. Los pacientes deben**

El tratamiento con células madre, o incluso la terapia génica, se han probado en modelos animales de algunos tipos de enfermedades renales genéticas.

estar bien informados y a los familiares afectados les gusta compartir su experiencia y discutir con otros familiares afectados algunas cuestiones que pueden surgir durante las consultas genéticas o la interpretación de los ensayos clínicos. A los familiares también les gusta estar al corriente de los avances terapéuticos y colaborar en proyectos de investigación. Con este fin se crearon instituciones como la fundación de la poliquistosis renal en EE.UU. (Polycystic Kidney Disease Foundation) y la Asociación para la Información y la Investigación de las Enfermedades Renales Genéticas o AIRG en Francia (Association pour l'information et la recherche sur les maladies rénales génétiques). AIRG-España se unió a AIRG-Francia, AIRG-Bélgica y AIRG-Suiza, quienes han colaborado recientemente en la creación de un registro europeo y un estudio sobre la cistinosis y el síndrome de Alport, iniciativas de un grupo francés y un grupo alemán, respectivamente. La nefrogenética sin fronteras con nefrólogos, genetistas y familiares afectados europeos: un reto muy estimulante.



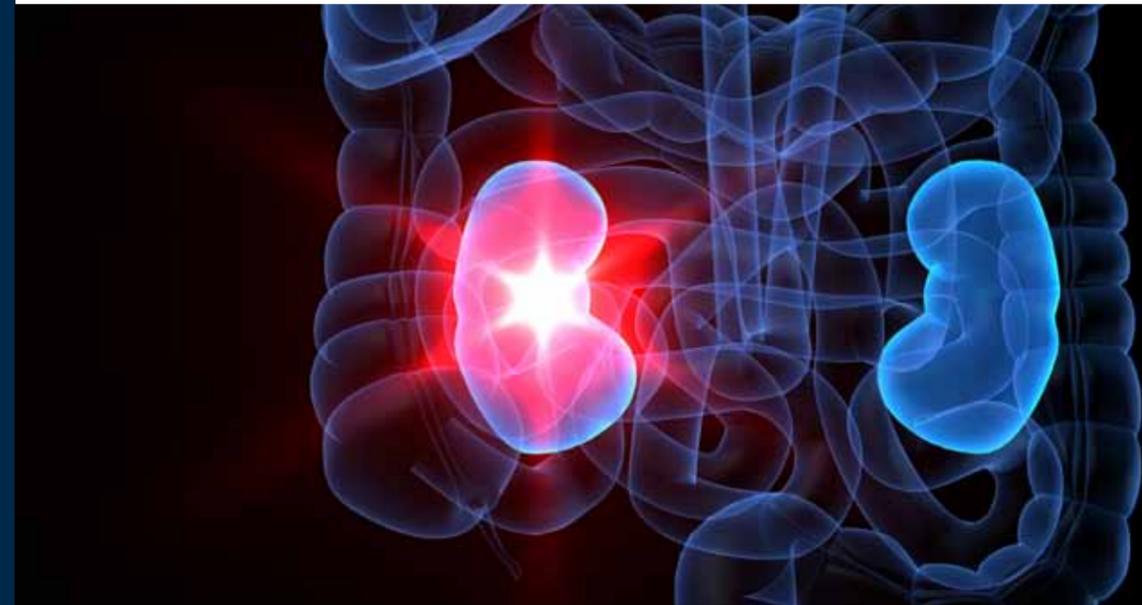
Las Chaperonas, por fin un tratamiento novedoso

Para buscar nuevos tratamientos es fundamental que previamente se conozcan los mecanismos patológicos que dan lugar a la enfermedad con sus manifestaciones clínicas. En las enfermedades renales hereditarias estas alteraciones suceden a nivel intracelular, debido en muchos de los casos, a proteínas malfuncionantes, ya que se han codificado a partir de una mutación del ADN.

Una de las principales funciones de la célula es la síntesis de proteínas a partir de un gen determinado. La biosíntesis de proteínas se inicia en el núcleo, se copia una cadena complementaria de ARN sobre una determinada secuencia del ADN, llamada gen. El ARN viaja al citoplasma hasta los ribosomas, donde esta información se traduce

en una larga hebra de aminoácidos que formará la proteína. Los ribosomas están adosados al **retículo endoplasmático** que es un orgánulo intracelular capaz de modular el tráfico de las proteínas creadas, plegarlas dándoles su estructura definitiva, así como facilitar su transporte hasta el lugar donde van a desarrollar su función. Sin el retículo endoplasmático la proteína no adopta su posición tridimensional y no es útil. Por tanto, el retículo endoplasmático, sería como un sastre que sobre un tela ya cortada crea un vestido y lo lleva a casa de su cliente.

Cuando se produce una **mutación en un gen**, como sucede en las enfermedades renales hereditarias, la proteína codificada estará alterada. Dependiendo de cada mutación, esta proteína podría llegar a sin-



tetizarse en los ribosomas pero el cambio de algún aminoácido hará imposible que el retículo endoplasmático moldee su plegamiento definitivo, acumulándose en dicho orgánulo sin poder ser transportada. **El retículo actuaría como una fábrica de coches donde tras crear la carrocería, ruedas y volante hay que ensamblar el coche, pero debido a un error al leer los planos de construcción no se pueden ensamblar las ruedas, por lo que los coches no se pueden mover y empezarían a acumularse en el taller, conforme se van fabricando.**

Este proceso genera un estrés en el retículo endoplasmático que a través de señales bioquímicas produce una respuesta para intentar solucionar el problema, conocida como UPR (unfolded protein

response). Inicialmente esta respuesta es necesaria para la supervivencia celular, llamada **UPR adaptativa**, que a través de un complejo mecanismo molecular es capaz de activar los genes para la síntesis de chaperonas. **Las chaperonas son moléculas capaces de plegar las proteínas anómalas que lograrían recuperar su función, al restablecer la estructura tridimensional de la proteína.** Siguiendo con nuestro ejemplo, las chaperonas serían como ingenieros altamente cualificados que unirían las ruedas sueltas de nuestro coche para que pueda salir del taller.

El proceso de UPR adaptativo se inicia al activarse la molécula **GRP78** que en condiciones normales está unida a la pared del retículo, pero si detecta proteínas anómalas, se libera y logra acti-

Una de las principales funciones de la célula es la síntesis de proteínas a partir de un gen determinado.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Reiko Inagi: Endoplasmic reticulum stress as a progression factor for kidney injury. *Current Opinion in Pharmacology* 2010, 10:156-165.
2. Xiao Li Liu, Stefania Cotta Doné, Kunimasa Yan, Pekka Kilpelainen, Timo Pikkarainen and Karl Tryggvason: Defective Trafficking of Nephhrin Missense Mutants Rescued by a Chemical Chaperone. *J Am Soc Nephrol* 15: 1731-1738, 2004.
3. Xiao Li Liu, Stefania Cotta Doné, Kunimasa Yan, Pekka Kilpelainen, Timo Pikkarainen and Karl Tryggvason: Defective Trafficking of Nephhrin Missense Mutants Rescued by a Chemical Chaperone. *J Am Soc Nephrol* 15: 1731-1738, 2004.

Se están investigando nuevos tratamientos, que actuando sobre el sistema UPR, protejan a la célula para que no induzca su apoptosis.

var diferentes vías: IRE, PERK y ATF6. Estos mecanismos son capaces de restablecer el orden celular debido a la síntesis de nuevas chaperonas (que restaurarían la estructura normal de la proteína), impedir que se sigan fabricando proteínas anómalas y destruir las ya existentes.

En el caso de las enfermedades renales hereditarias el estrés generado al retículo endoplasmático es continuo y la UPR no puede restablecer el equilibrio, ya que la proteína anómala se sintetiza continuamente debido a una mutación en el ADN. **Llega un momento en que la célula entiende que la batalla está perdida y es inútil seguir consumiendo energía para nada.** Se pasa de un sistema de protección a un sistema de destrucción, es una **UPR maladaptativa** que estimula otras vías: CHOP, factor de necrosis tumoral que activa la caspasa 12 y la entrada masiva de calcio en la mitocondria con la liberación de radicales libres. Todo estos procesos

conducen a la apoptosis o suicidio celular. Esta muerte programada de las células renales clínicamente se manifiesta como una pérdida progresiva de la función renal.

Se están investigando **nuevos tratamientos**, que actuando sobre el sistema UPR, protejan a la célula para que no induzca su apoptosis. Hoy en día, ya es una realidad el uso de chaperonas artificiales con esta finalidad, tal es el caso de la enfermedad de Fabry. **La enfermedad de Fabry es una enfermedad renal hereditaria ligada a X con déficit de la síntesis de la enzima alfa-galactosidasa, que produce un acúmulo de glicoesfingolípidos en muchos órganos, entre ellos el riñón.** El tratamiento consiste en reponer artificialmente la enzima. Otro tratamiento útil son las chaperonas artificiales, aunque debe haber una síntesis residual de al menos el 10% de la enzima alterada. **Son capaces de estabilizar la enzima mutada, frenando la progresión de la enfermedad.** Las chaperonas tienen ventajas sobre reponer la enzima, ya que al ser moléculas muy pequeñas se distribuyen por todas las células, siendo capaces de atravesar la barrera hematoencefálica (alcanzando el sistema nervioso central) y se puede dar por vía oral (la enzima es intravenosa).

Actualmente están en investigación el uso de chaperonas en el **síndrome nefrótico congénito.**



El podocito es una célula del glomérulo renal que sintetiza la proteína nefrina, localizada en el diafragma de filtración, fundamental para el filtrado glomerular. Si hay una mutación de la nefrina, esta se acumula en el retículo endoplasmático sin poder llegar a la membrana basal, alterando el filtro renal. Esto provoca que las proteínas se escapen por la orina, originando un síndrome nefrótico en el niño de muy difícil solución. Las chaperonas, restableciendo la estructura normal de la nefrina alterada, podrían ser una opción terapéutica.

Además de las proteínas alteradas (que se sintetizan en las enfermedades renales hereditarias) recientemente se ha descubierto que la hipoxia, el estrés oxidativo y la inflamación crónica son otras causas que activarían el estrés del retículo endoplasmático. En artículos recientes se explica que también la patogenia de enfermedades renales no genéticas tan frecuentes como las glomerulonefritis, debido a una inflamación crónica, o la nefropatía diabética (primera causa de iniciar diálisis), a través de los productos de glicosilación avanzada conllevarían a una UPR maladaptativa que acabaría con la apoptosis de la célula. Por tanto, una nueva línea de investigación en estas patologías, podrían ser las chaperonas.

Enfermedades renales hereditarias: diagnóstico genético, consejo genético y opciones reproductivas

Las enfermedades renales hereditarias son un conjunto de enfermedades genéticas que afectan al riñón y se transmiten de padres a hijos.

¿QUÉ SÓN LAS ENFERMEDADES RENALES HEREDITARIAS Y COMO SE HEREDAN?

Las enfermedades renales hereditarias son un conjunto de enfermedades genéticas que afectan al riñón y se transmiten de padres a hijos. Las enfermedades genéticas están causadas por alteraciones producidas en genes (mutaciones genéticas) o en cromosomas (alteraciones cromosómicas). Actualmente, el diagnóstico genético es aplicable principalmente a las enfermedades monogénicas, que son aquellas en las que una mutación patogénica en un único gen (de unos 25.000 genes que contie-

ne nuestro genoma) es suficiente para causar la enfermedad. Son enfermedades poco frecuentes en la población, es decir, con una prevalencia menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes. El patrón de herencia determina el riesgo de transmitir la enfermedad a la descendencia. Existen 3 patrones de herencia para las enfermedades renales hereditarias (figura 1): autosómico dominante, autosómico recesivo y ligado al cromosoma X.

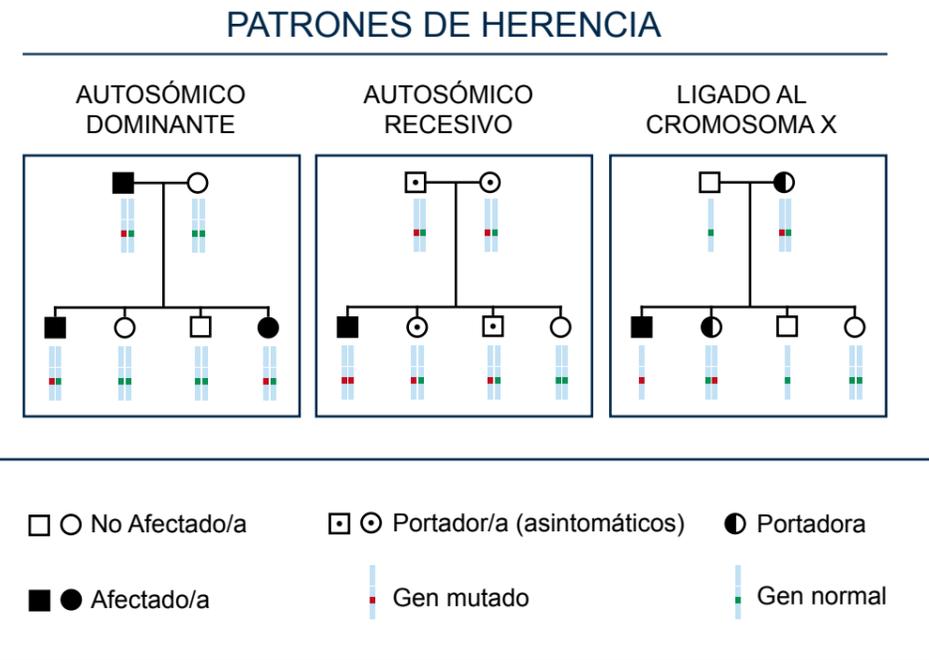


Figura 1. Patrones de herencia de las enfermedades monogénicas

En las enfermedades con herencia autosómica dominante (p.ej. la poliquistosis renal del adulto) tener una sola copia del gen mutado es suficiente para que la enfermedad se manifieste. Generalmente la enfermedad aparece en la edad adulta y la mayoría de pacientes tienen el padre o la madre también afectados. Estos pacientes tienen un riesgo del 50% de transmitir la enfermedad a sus descendientes.

En las enfermedades de herencia autosómica recesiva, como la cistinúria, la cistinosis o la nefronoptosis, únicamente las personas con las dos copias del gen mutadas manifiestan la enfermedad y los padres de los enfermos son portadores de

una mutación, pero no padecen la enfermedad. Afectan a ambos sexos por igual y la probabilidad de que una pareja de portadores tenga un hijo afectado es del 25%. En las familias con enfermedades autosómicas recesivas es frecuente la existencia de consanguinidad.

En las enfermedades de herencia ligada al cromosoma X los varones afectados generalmente padecen una forma más severa de la enfermedad que las mujeres portadoras. Esto es debido a que los hombres tienen una sola copia de este cromosoma y, por contra, las mujeres portadoras transmitirán la enfermedad al 50% de sus hijos varones, y el 50% de sus hijas serán portadoras. Para

los hombres afectados todas sus hijas serán portadoras y ninguno de sus hijos padecerá la enfermedad. Algunos ejemplos de enfermedades renales con este patrón de herencia son el síndrome de Alport y la enfermedad de Fabry.

¿QUÉ ES EL DIAGNÓSTICO GENÉTICO?

El diagnóstico genético consiste en analizar el material genético, el ácido desoxirribonucleico (DNA) o el ácido ribonucleico (RNA), obtenido de una muestra humana con el fin de detectar mutaciones patogénicas, es decir, variantes de secuencia del DNA asociadas

a una enfermedad (figura 1). Las mutaciones patogénicas se encuentran en una frecuencia inferior al 1% en la población general.

El resultado de un diagnóstico genético se caracteriza por ser vitalicio, por tener importantes implicaciones para los miembros de una familia y por influir en las decisiones reproductivas. Por ello, es esencial que siempre vaya acompañado del correspondiente consejo genético o asesoramiento genético.

¿CÓMO SE REALIZA EL DIAGNÓSTICO GENÉTICO-MOLECULAR?

Las metodologías que se utilizan para el diagnóstico genético son muy variadas, permitiendo desde el estudio de cromosomas hasta el análisis del cambio de una base nucleotídica en el DNA. A nivel cromosómico, para el estudio de alteraciones del número y estructura de los 46 cromosomas humanos se realiza un estudio citogenético (cariotipo). El diagnóstico genético-molecular se puede considerar un análisis a mayor aumento para el que se requieren técnicas que examinan exhaustivamente secuencias específicas de DNA o RNA. Se utilizan para enfermedades en que está descrito el gen responsable o al menos su localización y permiten identificar la mutación patogénica o el haplotipo ligado a la enfermedad.

Para las enfermedades renales monogénicas el diagnóstico genético-molecular se puede realizar mediante dos aproximaciones: 1) análisis directo y 2) análisis indirecto (Figura 2).

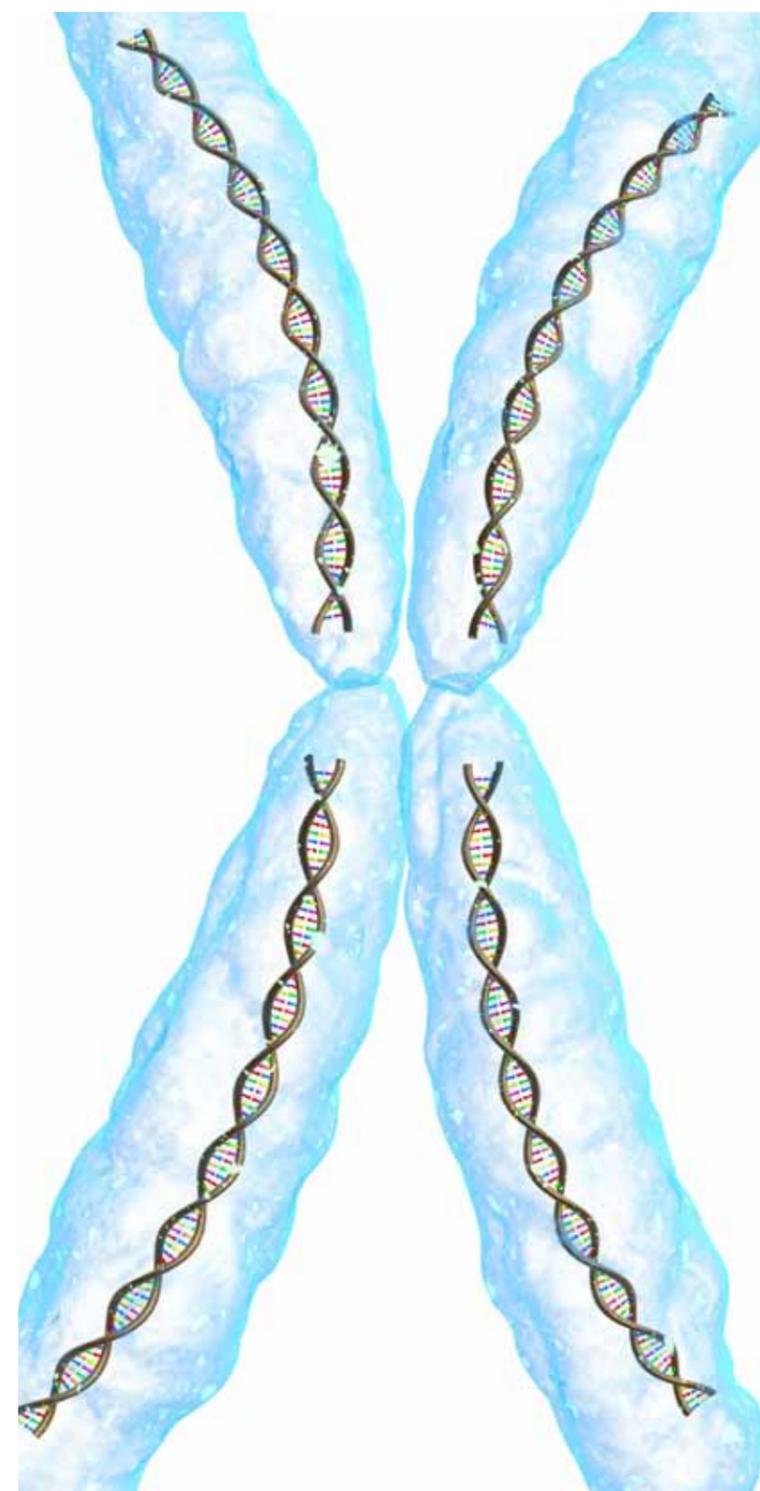
Análisis directo

El análisis directo tiene por objetivo identificar o descartar una mutación patogénica en un determinado gen. Se basa en el análisis específico de la secuencia de nucleótidos de un gen para determinar si es normal o mutada. Actualmente, la secuenciación del DNA es la técnica más utilizada para el análisis directo y se considera el método de referencia.

El análisis directo es un estudio individual, por lo que puede aplicarse tanto a casos esporádicos (de novo) como familiares. El análisis directo de un gen causante de una determinada enfermedad en múltiples pacientes lleva a conocer distintas mutaciones patogénicas que pueden manifestarse con distintos grados de severidad/fenotipos de la enfermedad, por lo que permite establecer o analizar correlaciones genotipo-fenotipo.

Una de las principales dificultades del diagnóstico directo es que no es posible detectar todas las mutaciones patogénicas. Esto implica que un análisis directo negativo no permite descartar el diagnósti-

El diagnóstico genético-molecular se puede considerar un análisis a mayor aumento para el que se requieren técnicas que examinan exhaustivamente secuencias específicas de DNA o RNA.

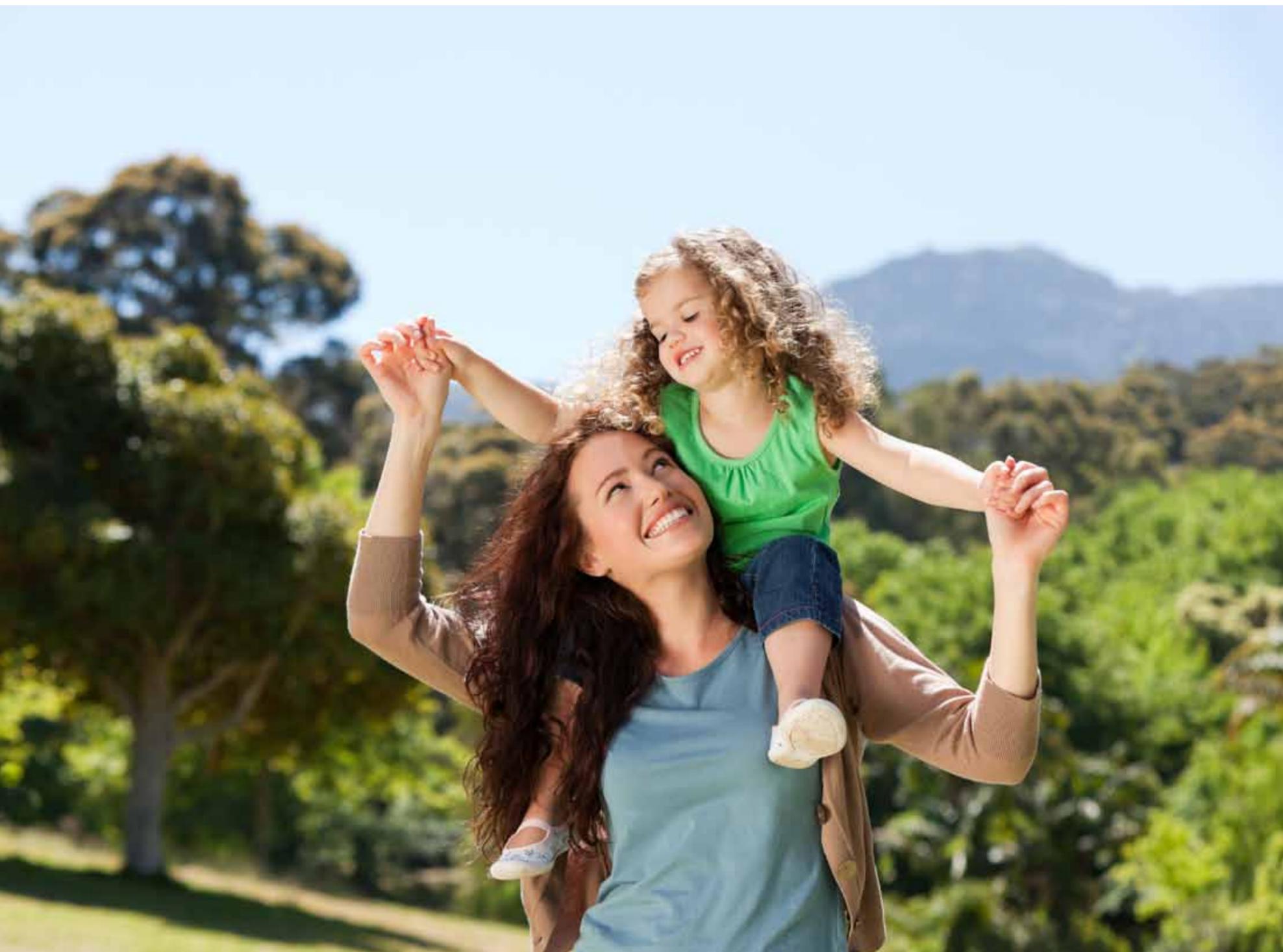


co clínico de la enfermedad. Existen varias posibles explicaciones: a) que la mutación no pueda ser detectada con la técnica que se ha utilizado (pej. una gran delección si se está secuenciando el gen), b) que la mutación se encuentre en una región no analizada (pej. un intrón o una región reguladora), c) que la mutación se encuentre en otro gen.

Análisis indirecto

El análisis indirecto no identifica la mutación patogénica sino que compara la región cromosómica donde se localiza el gen causante de la enfermedad en los distintos familiares tanto enfermos como sanos, para hallar aquella región (haplotipo de riesgo) que comparten todos los afectados y que no posee ninguno de los familiares sanos.

Técnicamente, el análisis indirecto se puede considerar mucho más rápido, sencillo y económico que el análisis directo. El gran inconveniente del diagnóstico indirecto es que sólo se puede aplicar a los casos familiares siendo necesaria la participación en el estudio de múltiples familiares para los que es imprescindible conocer si están afectados o no. Además es imprescindible que alguno de los miembros de la familia tenga un diagnóstico clínico 100% certero de la enfermedad. Si no existe un diagnóstico clínico seguro no se podrá aplicar esta aproximación indirecta.



¿QUÉ ES EL CONSEJO GENÉTICO?

El consejo o asesoramiento genético es una de las aplicaciones más importantes de la genética humana. Se trata de un proceso de comunicación mediante el cual, un profesional especializado asesora al paciente y/o a la familia que padecen una enfermedad genética, ofreciéndoles información sobre la enfermedad, riesgo de padecerla o transmitirla, prevenirla o tratarla y les ofrece una guía para tomar sus propias decisiones de una forma autónoma, no dirigida.

El consejo genético tiene, por tanto, tres etapas principales: establecimiento de un diagnóstico preciso, cálculo de riesgo y transmisión de la información (2).

Diagnóstico de enfermedades genéticas

El establecimiento de un diagnóstico preciso es clave para una correcta estimación de los riesgos de recurrencia. El diagnóstico de una enfermedad genética requiere, al igual que el de cualquier otra enfermedad, una correcta exploración física y anamnesis, siendo particularmente importante la evaluación de los antecedentes familiares y la posible consanguinidad. Es necesaria la realización de un árbol genealógico completo utilizando los símbolos convencionales, lo que permitirá que cualquier otro espe-

cialista interprete correctamente la información. Es importante determinar de forma precisa el estado de “afectado”, “sano”, “portador” o “en riesgo” de cada familiar, siendo a veces necesario para ello realizar exploraciones dirigidas a algunos miembros de la familia. Estas exploraciones son especialmente necesarias en enfermedades con expresividad variable. En algunos casos será necesario realizar un estudio genético.

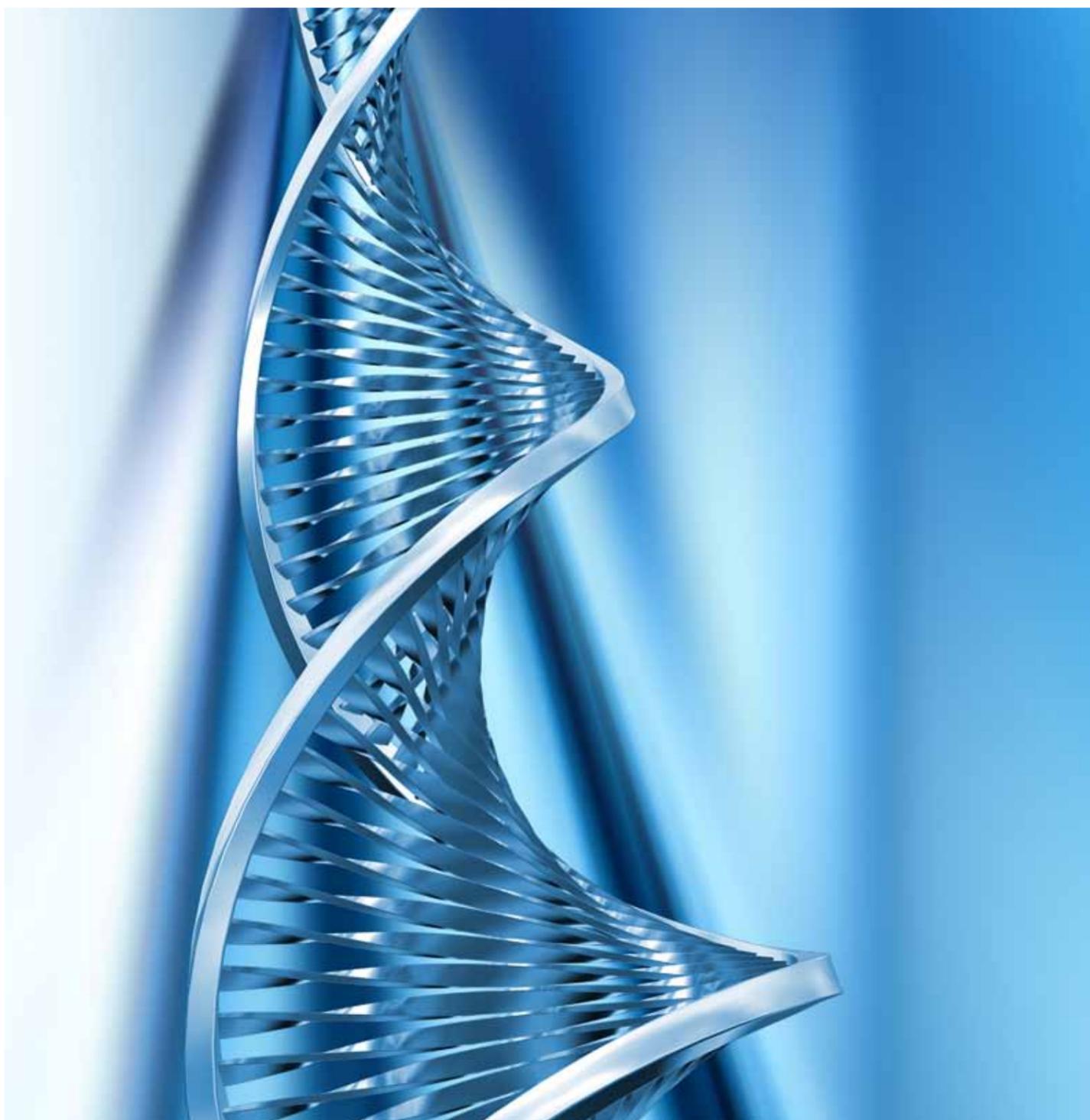
Es necesaria la realización de un árbol genealógico completo utilizando los símbolos convencionales, lo que permitirá que cualquier otro especialista interprete correctamente la información.

En la interpretación de los resultados de un análisis genético es fundamental la experiencia de un genetista y/o de un clínico con conocimientos de genética, puesto que es necesario conocer la diferencia entre una mutación patogénica y un polimorfismo o las variaciones en expresión o penetrancia de una determinada enfermedad.

Riesgo de transmitir una enfermedad genética

Una vez establecido el diagnóstico de la enfermedad hereditaria es posible el cálculo de riesgo de transmitir la enfermedad a los hijos o la probabilidad de estar afectado.

Para las enfermedades monogénicas el riesgo de transmitir la enfermedad a los hijos es elevado. Se puede estimar este riesgo en base al patrón de herencia de la enfermedad: 50% para un paciente afectado de una enfermedad autosómica dominante, 25% para una pareja de portadores de una enfermedad autosómica recesiva, mientras que para una enfermedad ligada al cromosoma X, se debe distinguir entre una mujer portadora cuyo riesgo de recurrencia es del 50% y un varón afectado cuyas hijas serán todas portadoras y ninguno de sus hijos varones estará afectado.



Transmisión de la información

El genetista o especialista clínico debe informar al paciente y/o familiar sobre las características clínicas de la enfermedad, el curso probable de ésta y los tratamientos disponibles, así como ayudarle a comprender el resultado de un análisis genético, en caso de que se haya realizado. Si se trata de una enfermedad monogénica debe explicarle el patrón con el que se hereda la enfermedad, el riesgo de recurrencia y la probabilidad de estar afectado o de ser portador. Si el paciente o familiar se encuentra en edad reproductiva es muy importante plantearle las alternativas al riesgo de recurrencia. Estas opciones reproductivas incluyen el diagnóstico prenatal, el diagnóstico genético preimplantacional, así como la posibilidad de no realizar ningún tipo de intervención o bien de recurrir a donantes de semen u óvulos o a la adopción, explicándole en que consiste cada una de estas posibilidades.

En caso de que exista alguna asociación de afectados como la asociación para la información y la investigación de enfermedades renales genéticas España (AIRG-E) (3), es conveniente informar de su existencia. En algunos casos puede estar indicada la ayuda psicológica, puesto que cada paciente y cada familia tienen un proceso diferente a la hora de aceptar el diagnóstico y sus repercusiones.

Para las enfermedades monogénicas el riesgo de transmitir la enfermedad a los hijos es elevado.

¿QUÉ OPCIONES REPRODUCTIVAS EXISTEN PARA EVITAR LA TRANSMISIÓN DE ENFERMEDADES HEREDITARIAS?

Una de las opciones reproductivas es la gestación espontánea **con diagnóstico genético prenatal** que consiste en un análisis genético del feto para determinar si presenta la mutación/es que causan la enfermedad en su familia. Es imprescindible que la familia haya realizado un estudio genético previo al embarazo en el que se haya identificado la mutación/es que causan la enfermedad o los haplotipos ligados a la enfermedad en su familia. Generalmente el análisis genético fetal se realiza a partir de una biopsia de vellosidades coriónicas que se obtiene entre las semanas 10-12 del embarazo. El diagnóstico prenatal normalmente se solicita

en enfermedades muy graves con un patrón de herencia autosómico recesivo como la poliquistosis renal autosómica recesiva o el síndrome nefrótico congénito. En cambio, para enfermedades autosómicas dominantes con inicio en el adulto la demanda es muy baja. Una cuestión que el especialista debe explicar con claridad a los familiares, es que la solicitud de un estudio prenatal implica una determinación clara de interrupción voluntaria del embarazo en caso de que el feto esté afectado, puesto que se trata de un prueba invasiva con un riesgo de aborto del 0.5-2%.

Otras opciones reproductivas son las derivadas de técnicas de reproducción asistida (TRAs). Entre ellas se puede optar por sustituir los gametos del portador de la mutación genética o alteración cromosómica (espermatozoides o óvulos de donante) o bien por el **diagnóstico genético preimplantacional (DGP)**. **Esta es una técnica combinada de diagnóstico genético y tratamiento de fecundación in vitro que permite la detección de una determinada alteración genética en el embrión antes de su transferencia al útero**

Es imprescindible que la familia haya realizado un estudio genético previo al embarazo en el que se haya identificado la mutación/es que causan la enfermedad o los haplotipos ligados a la enfermedad en su familia.

materno. Es imprescindible que la pareja disponga del estudio genético previo en el que se haya identificado la mutación/es que causan la enfermedad o los haplotipos ligados a la enfermedad en su familia. Antes de iniciar el proceso la pareja debe superar un estudio de aptitud (ginecológico y andrológico) para técnicas de reproducción asistida. Es también necesario un estudio de informatividad o estudio previo de adecuación de las técnicas de genética molecular que se van a aplicar para detectar el defecto genético en el poco DNA presente en una única célula y con una fiabilidad mínima del 90%.

Superados estos pasos se inicia el proceso de fecundación in vitro que consta de (figura 3): **1)** Inducción hormonal de la paciente con el fin de obtener varios óvulos en un ciclo en concreto; **2)** Punción folicular o extracción de los óvulos directamente de los ovarios; **3)** Fecundación de los óvulos maduros por microinyección espermática (ICSI); **4)** Cultivo in vitro de los embriones durante 3 días post-fecundación; **5)** Extracción de una célula de los embriones con buen desarrollo, esta célula se analiza para la mutación genética familiar; mientras los embriones siguen su desarrollo in vitro; **6)** Resultado del análisis genético en el quinto día de desarrollo embrionario, se seleccionan uno o dos embriones libres de la mutación familiar y con buen crecimiento para transferir al útero ma-

En todo este procedimiento existe un riesgo de error técnico de diagnóstico asociado al análisis de una sola célula y que habitualmente se determina durante el estudio de informatividad.

terno. En todo este procedimiento existe un riesgo de error técnico de diagnóstico asociado al análisis de una sola célula y que habitualmente se determina durante el estudio de informatividad. Por este motivo, la European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) recomienda también la realización de un diagnóstico prenatal del feto.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Ars E, Torra R, Oliver A. Diagnóstico genético. Nefrología 2003; 23 Suppl 1:2-10.
2. Lorda-Sánchez I, Ramos C, Ayuso C. Consulta genética y diagnóstico genético prenatal. Pediatr Integral 2006;(8):559-568.
3. Asociación para la información y la Investigación de las Enfermedades Renales Genéticas. <http://www.airg-e.org/> 2010.

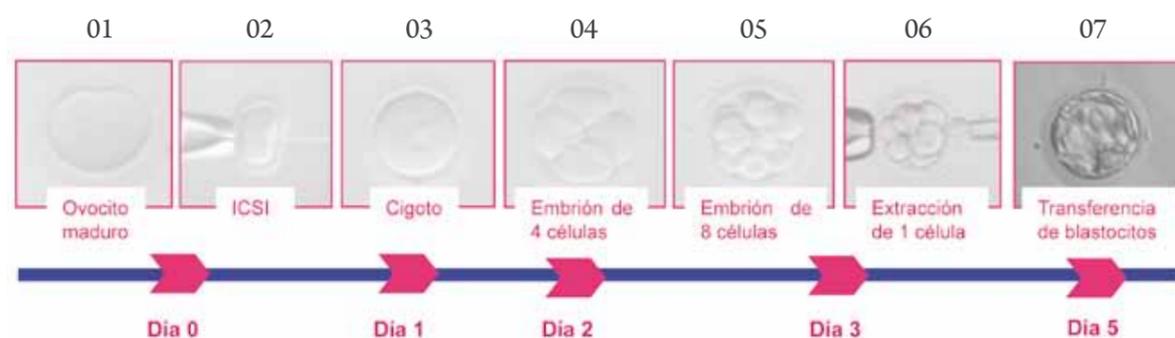


Figura 2. Secuencia de un ciclo de DGP. Los ovocitos maduros obtenidos en Día 0 son fecundados por ICSI. Al día siguiente (Día 1) se observan los ovocitos fecundados (cigotos) que siguen su desarrollo in vitro. En Día 3 (embriónes de 8 células) se extrae una célula para el análisis genético. Los embriónes siguen su desarrollo in vitro. En Día 5 (blastocitos), de 1 a 2 embriónes sanos para la enfermedad familiar son transferidos intraútero.



Ensayos Clínicos

Ensayos Clínicos para pacientes con síndrome de Alport.

Un estudio prospectivo de la microalbuminuria en niños no tratados con síndrome de Alport

Patrocinador: University of Minnesota
Fecha estimada de finalización del estudio: Julio del 2012

El objetivo del estudio de la microalbuminuria en niños no tratados con síndrome de Alport es recopilar información sobre puntos críticos, como cuando los pacientes con pequeñas cantidades de proteínas (microalbuminuria) progresan a mayores cantidades (proteinuria). Grandes cantidades de proteína en la orina es a menudo un signo de enfermedad renal severa.

La información debe ser recogida en los niños que no están tomando medicamentos conocidos como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o un bloqueador del receptor de angiotensina (ARA II) con el fin de obtener datos precisos sobre la duración de tiempo entre la aparición de microalbuminuria y el inicio de la proteinuria franca.

Ensayos Clínicos para pacientes con Esclerosis Tuberosa.

Ensayo de RAD001 para neurocognición para pacientes con esclerosis tuberosa

Patrocinador: Children's Hospital Boston
Fecha estimada de finalización del estudio: Junio del 2013

Ensayo aleatorizado doble ciego de fase 2. El objetivo del ensayo es identificar los posibles beneficios del tratamiento neurocognitivo con RAD001. También puede haber posibilidades de mejoras en la frecuencia de las crisis, el sueño y conductas autistas.

La rapamicina tópica para aliviar manifestaciones cutáneas de la esclerosis tuberosa y la neurofibromatosis

Patrocinador: University of Texas Health Science Center, Houston
Fecha estimada de finalización del estudio: Junio del 2011

El objetivo principal del estudio es evaluar la seguridad del producto en pacientes con esclerosis tuberosa y la NF1. El objetivo secundario es evaluar la eficacia del producto tópico para el tratamiento de las lesiones cutáneas.

Seguimiento a largo plazo de la terapia para angiomiolipomas RAD001 en pacientes con Esclerosis Tuberosa y linfangioleiomiomatosis esporádicos

Patrocinador: Children's Hospital Medical Center, Cincinnati
Fecha estimada de finalización del estudio: Junio del 2014

Estudio de seguimiento a largo plazo abierto a los pacientes que fueron previamente inscritos en "Terapia Angiomiolipomas RAD001" y que cumplan los criterios para este plazo de tiempo de seguimiento.

El tratamiento de la epilepsia en pacientes con esclerosis tuberosa

Patrocinador: Children's Hospital Medical Center, Cincinnati
Fecha estimada de finalización del estudio: Marzo del 2015

El objetivo de este estudio es conocer si con el fármaco RAD001 se puede reducir el número de ataques epilépticos, y puede ser tomados con seguridad por las personas con Esclerosis Tuberosa.

La rapamicina en angiomyolipomas en pacientes con esclerosis tuberosa

Patrocinador: Fundació Puigvert
Fecha estimada de finalización del estudio: Mayo del 2011

El propósito de este estudio es determinar si la rapamicina es segura y eficaz en el tratamiento de angiomiolipomas en pacientes con esclerosis tuberosa.

Ensayos Clínicos para pacientes con Poliquistosis Renal

Proyecto HALT

Patrocinador: University of Pittsburgh Medical Center
Estudio en Fase III.
Fecha estimada de finalización del estudio: Abril del 2013

El propósito de este estudio es evaluar la efectividad de los fármacos telmisartan (ARAI) y lisinopril (IECA) en la progresión de la Poliquistosis Renal y sus complicaciones cardiovasculares en dos diferentes niveles de función renal, GFR (Ratio de la Filtración Glomerular) menor que 60 ml/min/1.73m² y GFR entre 25-60 ml/min/1.73m². IECA (inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina) solos o en combinación con ARAII (bloqueante del receptor de angiotensina) serán evaluados monitorizando los tamaños de los riñones y quistes mediante Resonancia Magnética.

Tolvaptan Tempo 3/4 Trial

Patrocinador: Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.
Fecha estimada de finalización del estudio: Mayo del 2012

El principal objetivo de este estudio en Fase III es evaluar durante un amplio periodo de tiempo la eficacia y seguridad del Tolvaptan en la Poliquistosis Renal, monitorizando el volumen total del riñón mediante Resonancia Magnética (MRI) y tomando el computo de los marcadores clínicos de la progresión de la Poliquistosis Renal en pacientes viviendo en América, Asia y Europa. Tolvaptan es potencialmente eficaz tanto para la forma Autosómica Dominante, como para la forma Autosómica Recesiva pero el estudio se hace en la forma dominante.

Somatostatina

Patrocinador: Mario Negri Institute for Pharmacological Research, Bergamo, Italy
Fecha estimada de finalización del estudio: Diciembre del 2011

El objetivo de este estudio en Fase III es comparar los efectos en la progresión de la enfermedad en un tratamiento durante 3 años suministrando somatostatina o placebo en pacientes con función renal normal o moderada insuficiencia renal. Al año y a los 3 años se compararan el volumen total de los riñones entre ambos grupos (somatostatina y placebo).

Octreotide LAR (Somastotatina)

Patrocinador: Mayo Clinic; Novartis
Fecha estimada de finalización del estudio: Junio del 2012

Este estudio en Fase II/III evaluará el efecto de Octreotide LAR en el volumen del hígado en pacientes con severa poliquistosis hepática que no son candidatos a tratamientos quirúrgicos, tales como trasplante hepático o resección hepática. Evidencias preliminares indican que este fármaco es seguro y no tóxico en otras enfermedades. El tratamiento con este fármaco puede ser beneficioso no únicamente para pacientes con poliquistosis hepática sino también para poliquistosis renal.

Terapia con estatinas en Niños y Adultos Jóvenes

Patrocinador: University of Colorado Denver Health Sciences Center.
Fecha estimada de finalización del estudio: Abril del 2011

El propósito de este ensayo clínico en Fase III es determinar el efecto de la Pravastatina en la función renal y cardiovascular durante un periodo de tratamiento de 3 años en niños y adultos jóvenes de entre 8 y 21 años con Poliquistosis Renal. Los resultados de este estudio podrían marcar una línea de tratamiento estándar para la población con Poliquistosis Renal.

CRISP II

Patrocinador: University of Pittsburg

Es la continuación del estudio original CRISP, ahora llamado CRISP II, seguirá con el mismo grupo para un periodo adicional de 4 años para estudiar la relación entre el tamaño de los riñones y la progresión de la enfermedad.

Bosutinib

Patrocinador: Pfizer
Fecha estimada de finalización del estudio: Diciembre del 2017

Ensayo clínico en fase II, estudia determinar si Bosutinib reduce la progresión del incremento del tamaño renal en afectados por poliquistosis renal, cuyo volumen total renal sea mayor a 750cc y un GFR mayor o igual a 60 ml/min/1.73m².

Triptolide Woldifi

Patrocinador: Nanjing University School of Medicine, China
Fecha estimada de finalización del estudio: Junio del 2011

Estudio en fase II cuyo objetivo es evaluar la efectividad de Trptolide Woldifi para ralentizar la progresión en la poliquistosis renal.

Ensayos Clínicos para pacientes con síndrome de Hemolítico Uremico Atípico.

Ecuzumab en pacientes pediátricos con síndrome Hemolítico Uremico Atípico

Patrocinador: Alexion Pharmaceuticals
Fecha estimada de finalización del estudio: Julio del 2012

El objetivo principal es evaluar la eficacia y seguridad de ecuzumab en pacientes pediátricos para controlar TMA caracterizada por trombocitopenia, hemólisis e insuficiencia renal.

Ecuzumab en pacientes adultos con síndrome Hemolítico Uremico Atípico

Patrocinador: Alexion Pharmaceuticals
Fecha estimada de finalización del estudio: Julio del 2012

El objetivo principal es evaluar la eficacia y seguridad de ecuzumab en pacientes adultos para controlar TMA (Thrombotic Microangiopathy) caracterizada por trombocitopenia, hemólisis e insuficiencia renal.

Avances en el diagnóstico y tratamiento del Síndrome Hemolítico Urémico atípico

Este resumen describe los importantes avances que se han producido en el estudio del Síndrome Hemolítico Urémico durante los últimos años y como estos avances están guiando el desarrollo de terapias para la prevención y tratamiento de esta enfermedad basados en la utilización de inhibidores del complemento. Del mismo modo, este resumen justifica que un conocimiento individualizado y preciso de los factores genéticos de riesgo a Síndrome Hemolítico Urémico facilita la atención a los pacientes, anticipando en muchos casos su respuesta al plasma y al trasplante renal.

¿QUE ES EL SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO?

El Síndrome Hemolítico Urémico (SHU) es un trastorno de los vasos sanguíneos pequeños (microvasculatura) que afecta preferentemente a los riñones y que se manifiesta con anemia, disminución del número de plaquetas, sangre en orina, anuria y fracaso renal. El suceso que inicia el desarrollo de la patología es la lesión del endotelio que recubre el interior de los vasos sanguíneos de la microvasculatura renal que están en contacto con la membrana basal glomerular (la estructura que permite la filtración de la sangre y la formación de la orina) (Figura 1). La lesión del endotelio hace que este se desprenda de la membrana basal glomerular y se impida el proceso de filtración normal de la sangre. Esta lesión

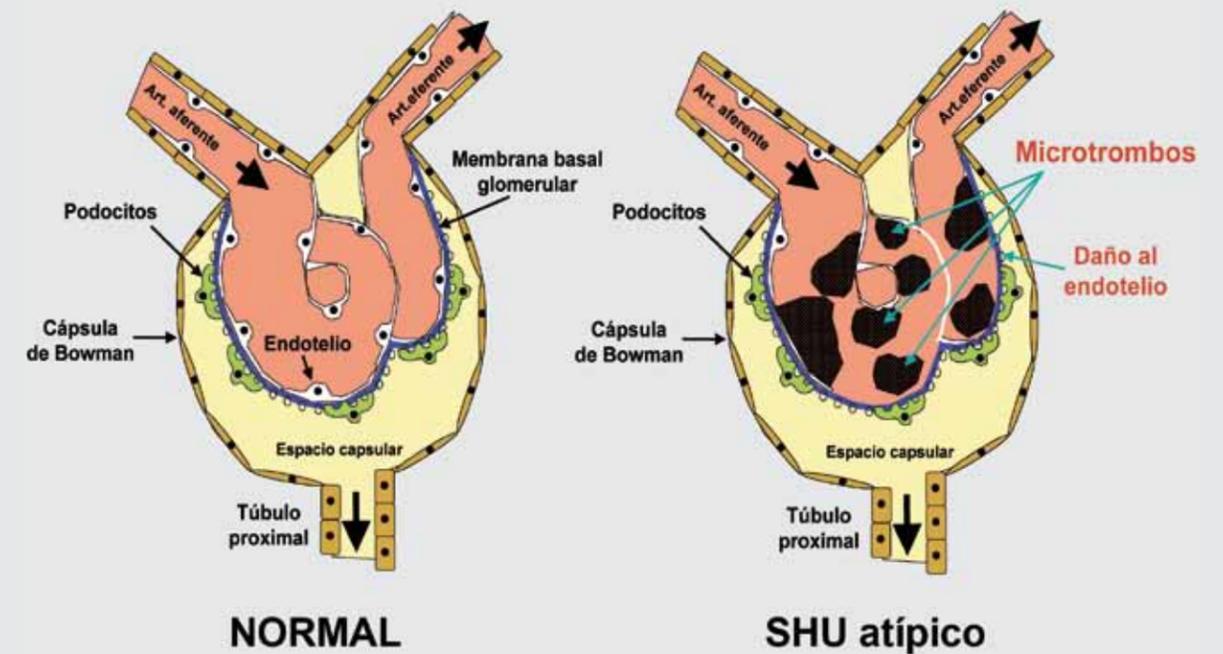


Figura 1. Representación esquemática de los glomérulos de un individuo sano y de un paciente con SHU atípico.

endotelial dispara además una cascada de eventos que resultan en la formación de microtrombos que ocluyen las arteriolas y los capilares renales, interrumpiendo la circulación sanguínea y provocando el colapso renal (Figura 1).

Tradicionalmente se pueden distinguir dos formas de SHU. La forma más frecuente (90% de los casos), denominada SHU clásico o típico, se caracteriza por su presentación con diarrea hemorrágica y está asociado a intoxicaciones por alimentos contaminados por determinadas cepas de la bacteria *Escherichia coli* que producen una toxina capaz de unirse a la superficie de las células endoteliales y provocar su destrucción. La mayoría de los pacientes con SHU

típico evolucionan satisfactoriamente al cabo de 2-3 semanas, si bien algunos desarrollan secuelas renales permanentes y unos pocos evolucionan a enfermedad renal crónica. El 10% restante de casos de SHU representa el denominado SHU atípico, enfermedad rara, no asociada a diarrea y de peor pronóstico. **La mayoría de los pacientes con SHU atípico presentan recurrencias de la enfermedad y más de un 50% desarrollan una insuficiencia renal terminal.** Así como el SHU típico es consecuencia de una infección bacteriana, la forma atípica de SHU tiene un claro componente genético, asociándose frecuentemente con mutaciones y polimorfismos en genes que codifican proteínas del sistema del complemento.

¿QUÉ ES EL COMPLEMENTO Y POR QUÉ MUTACIONES EN SUS GENES CAUSAN SHU ATÍPICO?

El sistema del complemento es esencial en la defensa contra las infecciones por microorganismos y en otros procesos como la eliminación de los restos celulares que se van produciendo en la renovación de nuestros tejidos. Cuando se activa el sistema del complemento se generan una serie de moléculas cuya función es promover la inflamación, atrayendo células del sistema inmune al lugar de la activación. La activación del complemento hace también que se deposite sobre el activador (p. e., un patógeno) una proteína denomi-

nada C3b, que lo etiqueta para su destrucción y posterior eliminación por las células del sistema inmune. C3 y el factor B son proteínas fundamentales en este proceso de activación del complemento. El complemento es un sistema poderoso en la defensa contra infecciones por microorganismos, pero exige un control exquisito para que su activación no dañe los tejidos y componentes celulares propios. **Para prevenir que esto ocurra existe un conjunto numeroso de proteínas reguladoras que evita que la proteína C3b se produzca en exceso y hace que el C3b se deposite exclusivamente sobre la superficie de los patógenos.** Este grupo de proteínas reguladoras incluye al factor H, a la proteína MCP (CD46) y al factor I. Durante los últimos años se ha demostrado que existe una relación muy estrecha entre mutaciones en los genes que codifican proteínas reguladoras o activadoras del complemento y el desarrollo del SHU atípico. De hecho, diversos estudios en varios laboratorios han establecido que aproximadamente un 40-60% de los pacientes con SHU atípico son portadores de mutaciones en genes del complemento. Hoy en día sabemos que las mutaciones en proteínas del complemento asociadas a SHU atípico impiden que este se regule correctamente. Es importante señalar que esta pérdida de regulación del complemento puede producirse tanto por una

disminución en la actividad de las proteínas reguladoras como por una actividad anormalmente elevada de las activadoras. Así, mientras que las mutaciones en factor H, MCP y factor I incapacitan a estas proteínas para realizar su función reguladora, las mutaciones en factor B o en C3 son mutaciones que resultan en mayor activación del complemento. La consecuencia de un defecto en las proteínas reguladoras o de un exceso de función en las activadoras es la pérdida de regulación del complemento, lo que se traduce en que cuando se activa el complemento se produce un daño accidental a los componentes celulares propios, como por ejemplo al endotelio de la microvasculatura renal (Figura 2).

NO TODOS LOS POR-

Se ha demostrado que existe una relación muy estrecha entre mutaciones en los genes que codifican proteínas reguladoras o activadoras del complemento y el desarrollo del SHU atípico.

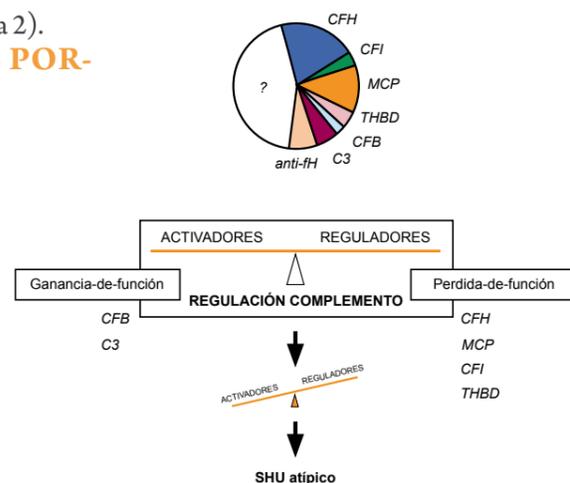


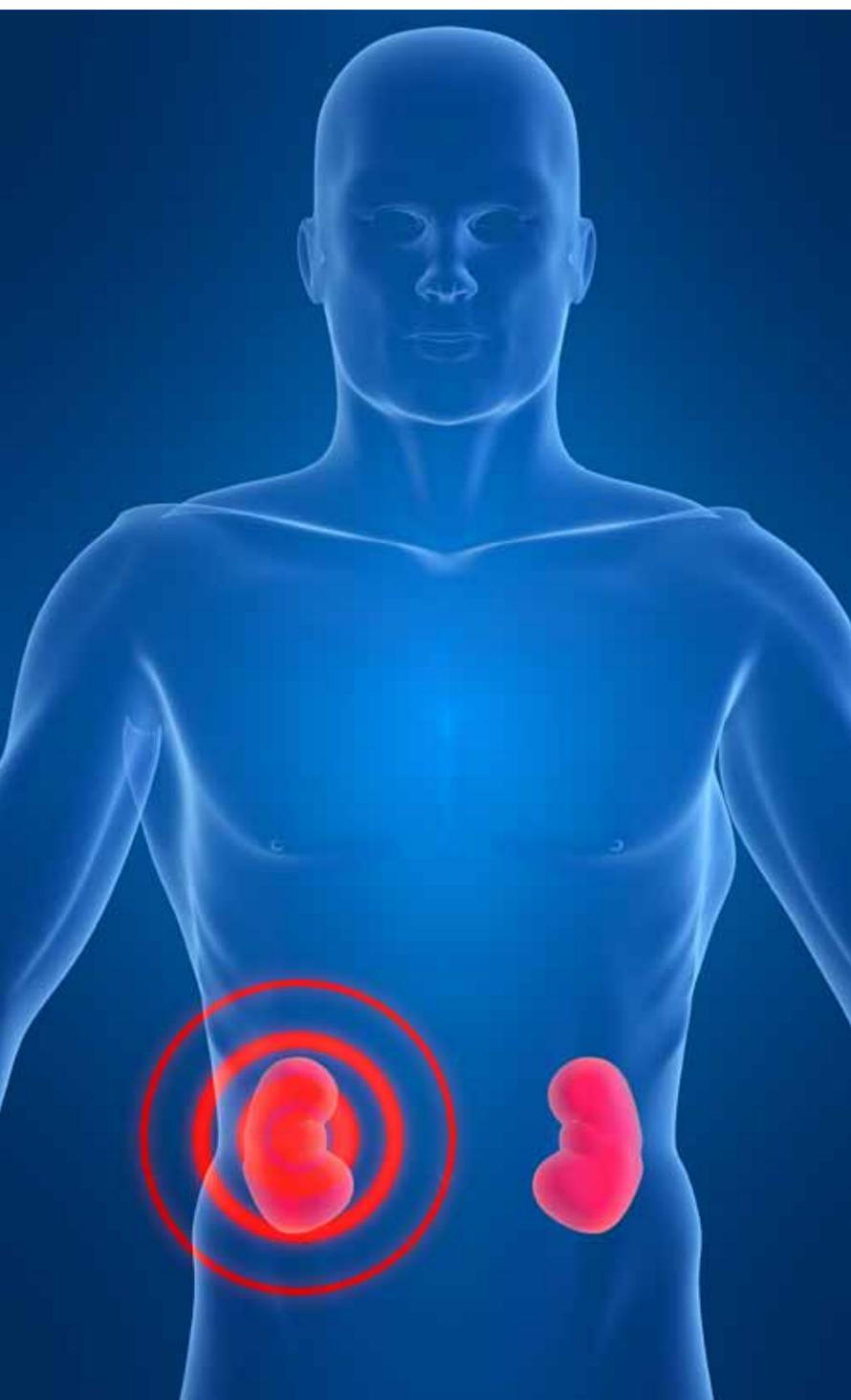
Figura 2. Mutaciones en SHU atípico. Mutaciones en las proteínas de la vía alternativa del complemento, factor H (CFH), factor I (CFI), MCP, C3 o factor B (CFB), y en la proteína de la coagulación trombomodulina (THBD) explican la enfermedad en aproximadamente el 50% de los pacientes con SHU atípico. La caracterización funcional de estas mutaciones ha establecido que el SHU atípico se produce como consecuencia de una desregulación del complemento que afecta a la protección de las superficies celulares. Es importante destacar que esta desregulación del complemento puede ser consecuencia de un defecto en las proteínas reguladoras (pérdida-de-función) o una actividad anormalmente aumentada de los activadores del complemento (ganancia-de-función). En un 5-10% de los casos SHU atípico se han identificado autoanticuerpos anti-factor H con consecuencias similares a los de las mutaciones pérdida de función en factor H.

TADORES DE MUTACIONES EN GENES DEL COMPLEMENTO DESARROLLAN SHU ATÍPICO.

No todos los individuos que llevan mutaciones en las proteínas del complemento desarrollan la enfermedad. De hecho, la penetrancia de la enfermedad en los portadores de mutaciones en alguno de los genes del complemento es aproximadamente del 50%. **Es, por lo tanto, habitual que en familias en las que se han identificado mutaciones en los genes del complemento, sólo algunos de los portadores de mutaciones en estos genes desarrollen la enfermedad.** Además, la presentación clínica de la enfermedad entre familiares puede variar significativamente. Existen casos familiares de SHU atípico en las que algunos pacientes presentan manifestaciones más leves que se resuelven casi sin secuelas, mientras que en otros la enfermedad se manifiesta a edades muy tempranas y evoluciona muy rápidamente a insuficiencia renal terminal. También existe una gran heterogeneidad clínica entre pacientes no emparentados portadores de la misma mutación. Todo ello sugiere que deben existir factores adicionales (genéticos y ambientales) que modulan el desarrollo y evolución de la enfermedad. Recientemente se ha identificado



Existen casos familiares de SHU atípico en las que algunos pacientes presentan manifestaciones más leves que se resuelven casi sin secuelas, mientras que en otros la enfermedad se manifiesta a edades muy tempranas y evoluciona muy rápidamente a insuficiencia renal terminal.



que algunas variantes genéticas de los genes CFH y MCP, frecuentes en población normal, modulan la penetrancia y la gravedad Figura 2. Mutaciones en SHU atípico. Mutaciones en las proteínas de la vía alternativa del complemento, factor H (CFH), factor I (CFI), MCP, C3 o factor B (CFB), y en la proteína de la coagulación trombotomodulina (THBD) explican la enfermedad en aproximadamente el 50% de los pacientes con SHU atípico. La caracterización funcional de estas mutaciones ha establecido que el SHU atípico se produce como consecuencia de una desregulación del complemento que afecta a la protección de las superficies celulares. **Es importante destacar que esta desregulación del complemento puede ser consecuencia de un defecto en las proteínas reguladoras (pérdida-de-función) o una actividad anormalmente aumentada de los activadores del complemento (ganancia-de-función).** En un 5-10% de los casos SHU atípico se han identificado autoanticuerpos anti-factor H con consecuencias similares a los de las mutaciones pérdida de función en factor H.4 de la enfermedad en portadores de mutaciones en genes de complemento. Estas observaciones, junto con el hecho de que un porcentaje significativo de pacientes de SHU atípico (7-10%) tienen mutaciones en más de un gen del complemento, indican que la coincidencia

de diferentes factores genéticos de riesgo a SHU atípico es un factor determinante para el desarrollo de la patología. En apoyo de esta hipótesis, se ha observado que los individuos afectados de SHU atípico en familias que presentan más de un factor de riesgo son aquellos que acumulan el mayor número de factores de riesgo.

FORMAS AUTOINMUNES DE SHU ATÍPICO.

Entre los pacientes con SHU atípico hay un grupo (5-10% del total dependiendo de las cohortes), sin mutaciones en factor H o en otros genes del complemento, que presenta autoanticuerpos anti-factor H con consecuencias similares a las de las mutaciones en factor H. Aunque el significado de estos anticuerpos en la patogénesis del SHU atípico no está completamente establecido, su asociación con el inicio o con las recurrencias de la enfermedad sugiere una relación causal con ésta. **El título de anticuerpos puede disminuir de forma espontánea con el tiempo por lo que es importante realizar la búsqueda de estos anticuerpos al inicio del SHU atípico.** De hecho, los autoanticuerpos anti-factor H tal vez sean la explicación a posteriori de algunos casos de SHU atípico para los que no se ha encontrado un defecto genético en los genes del complemento. La existencia de autoanticuerpos con-

tra otras proteínas del complemento en pacientes con SHU atípico es una posibilidad actualmente en estudio.

¿QUÉ DESENCADENA LA ENFERMEDAD?

SHU atípico es una patología compleja, poligénica y multifactorial en la que participan tanto factores genéticos como ambientales. La pérdida de actividad de factor H o factor I en plasma, de MCP en las superficies celulares, la generación de autoanticuerpos anti-factor H o la presencia de mutaciones “activadoras” en factor Bo C3, predisponen a SHU atípico porque impiden una regulación adecuada del complemento sobre las superficies celulares. En este contexto, una situación que dispare la activación del complemento en la microvasculatura no se podrá controlar de modo apropiado sobre las células del endotelio vascular, ocasionando su destrucción y la formación de microtrombos de plaquetas y fibrina que ocluirán las arteriolas y los capilares renales. Todavía sabemos muy poco de los factores desencadenantes. **Aunque es previsible que en un futuro próximo se vayan definiendo mejor estos factores, hoy en día se acepta que entre ellos están: las infecciones (frecuentemente del tracto respiratorio), los fármacos inmunosupresores, los tratamientos anticancerosos, los anticoncep-**

tivos orales y el embarazo.

EL DIAGNÓSTICO MOLECULAR ES IMPORTANTE EN SHU ATÍPICO.

Los datos generados en distintas cohortes de pacientes en diferentes países coinciden en señalar que la presentación clínica de la enfermedad está relacionada con el hecho de tener o no mutaciones en genes del complemento y, sobretudo, con el gen particular que está mutado. **Así, por ejemplo, mutaciones en factor H se asocian por lo general con una presentación más agresiva y con secuelas más importantes, mientras que los pacientes con mutaciones en MCP son los que tienden a evolucionar mejor.** Este hecho resalta la importancia de un diagnóstico genético rápido y completo; se deben analizar todos los genes asociados con SHU atípico para identificar las posibles mutaciones en cada uno de estos genes. Un diagnóstico molecular apropiado

Los individuos afectados de SHU atípico en familias que presentan más de un factor de riesgo son aquellos que acumulan el mayor número de factores de riesgo.



En los pacientes con mutaciones en el regulador de membrana MCP, el éxito del trasplante es muy elevado.

requiere la interpretación cuidadosa de los resultados genéticos en el contexto de la presentación clínica de los pacientes.

La infusión de plasma o la plasmaféresis son las estrategias terapéuticas empleadas habitualmente tras la aparición de un primer episodio de SHU atípico y han permitido disminuir la mortalidad de un 50 a un 25%. El Grupo Europeo de trabajo en SHU (European Working Group on HUS) ha publicado recientemente las pautas que se aconseja seguir en el tratamiento de SHU atípico. La infusión de plasma permite reemplazar los reguladores del complemento con mutaciones pérdida de función por proteínas funcionales mientras que la plasmaféresis sería oportuna para la eliminación de las proteínas con mutaciones ganancia de función, o de los autoanticuerpos anti-factor H. En el caso de mutaciones

en un regulador de membrana celular como MCP, la infusión de plasma o la plasmaféresis no deberían tener efecto alguno. De hecho, es una observación generalizada que la evolución de estos pacientes no mejora por el tratamiento con plasma.

Antes o después, los enfermos con SHU atípico se enfrentan a la necesidad del trasplante renal. Aunque los pacientes trasplantados presentan frecuentemente recurrencia de la enfermedad en el riñón trasplantado, la experiencia acumulada en estos últimos años muestra de una manera inequívoca que el resultado del trasplante está muy influenciado por el gen del complemento que está mutado en los pacientes con SHU atípico. En el caso de mutaciones en factor H o factor I, proteínas plasmáticas sintetizadas principalmente en el hígado, la recurrencia es de aproximadamente

el 80%. **Sin embargo en los pacientes con mutaciones en el regulador de membrana MCP, el éxito del trasplante es muy elevado, debido a que el MCP expresado en las células del riñón trasplantado corrige el defecto genético del paciente. En estos casos la recidiva de la enfermedad en el órgano trasplantado es solo del 20%.** Aunque existen pocos pacientes trasplantados con mutaciones en factor B o en C3, los datos disponibles sugieren que en el caso de mutaciones en factor B las recurrencias son más elevadas y los pacientes tienen peor pronóstico que en los casos de mutaciones en C3. Del mismo modo, son muy pocos los casos de pacientes trasplantados con mutaciones en más de un gen. En estos pacientes la experiencia del trasplante ha sido buena cuando una de las mutaciones ocurre en MCP.

En los trasplantes realizados en pacientes con autoanticuerpos anti factor-H, realizar una plasmaféresis previa al trasplante que disminuya el título de autoanticuerpos parece ser una buena opción para evitar la recurrencia. Si, además, esta práctica se combina con estrategias para disminuir la producción de anticuerpos (p.e. rituximab), se aumentan las probabilidades de éxito y se evitan recurrencias.

Con objeto de evitar los problemas de recidivas asociados al trasplante renal en pacientes portadores de mutaciones en factor H se han realizado trasplantes simultáneos de riñón e hígado (fuente mayoritaria del factor H circulante) con resultados mucho más favorables si el doble trasplante se combina con una plasmaféresis pre-operatoria junto con infusiones de plasma durante y postoperatorias para permitir al hígado trasplantado

Realizar una plasmaféresis previa al trasplante que disminuya el título de autoanticuerpos parece ser una buena opción para evitar la recurrencia.



que produzca suficiente factor H que evite la activación del complemento en los órganos transplantados. Muy recientemente se ha planteado que la aplicación profiláctica de eculizumab (véase más adelante) es una alternativa al trasplante combinado hígado-riñón en pacientes con mutaciones en factor H.

Es importantísimo señalar que el trasplante de órgano de donante vivo emparentado con el paciente está contraindicado por el alto grado de recurrencia de la enfermedad en el injerto y el elevado riesgo para el donante. Si este tipo de trasplante es la única posibilidad, se recomienda un análisis genético completo en el donante para evaluar la presencia de mutaciones o polimorfismos que confieran riesgo a desarrollar SHU atípico, sabiendo que un resultado negativo en estos análisis no excluye completamente el riesgo para el donante.

NUEVOS TRATAMIENTOS CON INHIBIDORES DEL COMPLEMENTO.

La caracterización de los mecanismos patogénicos del SHU atípico indican que la aplicación de terapias basadas en la utilización de inhibidores del complemento podría ser eficaz para prevenir o reducir el daño causado por la activación del

complemento. En este sentido es, además, alentador observar que detrás de la aparente complejidad que plantea la existencia de tantos y tan diferentes factores de riesgo asociados con SHU atípico, la “autolesión” causada por el complemento se considere “el mecanismo patogénico” que subyace a esta enfermedad, incluso en pacientes en los que no se ha identificado un defecto genético en el complemento. Según esto, y al margen de que pacientes concretos pueden beneficiarse de tratamientos específicos, el bloqueo del complemento puede representar una terapia universal para todos los pacientes con SHU atípico.

En la actualidad existen varios inhibidores del complemento con potencial aplicación en SHU atípico. Uno de ellos es el **concentrado de factor H purificado del plasma, designado por la Agencia Médica Europea en 2007 como “medicamento huérfano”** (<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/comp/opinion/52123506en.pdf>) y **actualmente en desarrollo preclínico**. Otro que ha despertado grandes expectativas y que ya se ha utilizado bajo las condiciones de uso compasivo para tratar algunos pacientes con SHU atípico es **el eculizumab, un anticuerpo monoclonal que se une a la proteína del complemento C5, evitando su activación y que el**

complemento proceda por la vía lítica dañando las superficies celulares. Eculizumab está aprobado para el tratamiento de la Hemoglobulinuria Paroxística Nocturna (PNH), una patología relacionada con la pérdida de reguladores del complemento y lisis de los eritrocitos producida por la desregulación del complemento en su superficie.

Informes recientes han señalado que el tratamiento con eculizumab mejora la función renal durante la recurrencia del SHU atípico en los pacientes, antes y después del trasplante renal. Incluso se ha indicado su utilidad como tratamiento profiláctico y evitar la recurrencia en pacientes, portadores de mutaciones en el factor H, que van a recibir un trasplante. En la actualidad están en marcha ensayos clínicos multicéntricos para valorar la eficacia del tratamiento con eculizumab en pacientes que han respondido bien (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00838513>) o son refractarios (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00844844>) a las terapias con plasma. Los resultados de estos ensayos plantean un futuro muy esperanzador en el tratamiento del SHU atípico.

El presente estudio es un granito de arena más que nos acerca a un futuro tratamiento de enfermedades hereditarias renales mediante terapia celular.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361: 1676-1687.
2. Kavanagh D, Goodship TH. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol* 2010; 17: 432-438.
3. Boyce TG, Swerdlow DL, Griffin PM. Escherichia coli O157:H7 and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 364-368.
4. Taylor CM, Chua C, Howie AJ, et al. Clinicopathological findings in diarrhoeanegative haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 419-425.
5. Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1957-1972.

La carga psicológica del paciente con poliquistosis renal autosómica dominante, una enfermedad hereditaria

La enfermedad renal crónica se caracteriza por una pérdida progresiva e irreversible de la función renal. Lo característico de las enfermedades renales crónicas es la carga biológica, física y psíquica que suponen para la persona que la padece. Un diagnóstico de poliquistosis renal acarrea, además de lo anterior, una carga familiar que se viven con sentimientos de culpabilidad y enfado. Esto es debido a que algunos de los miembros de su familia pueden llevar la enfermedad también en sus genes, transmitirla a su descendencia y quizás tenerla en un futuro.

La psiconefrología hace referencia a los problemas psicológicos de las personas con en-

fermedad renal, desde que se recibe el diagnóstico hasta la entrada en diálisis y posterior trasplante. Por fortuna, esta no es una preocupación reciente. Ya en la década de los 80 hubo un auge de investigaciones dedicadas a estudiar como el aspecto social y económico, así como los factores psicosociales afectaban al desarrollo y evolución de la enfermedad renal crónica. Las investigaciones se centraban en descubrir cuáles eran los problemas asociados a esta enfermedad y, especialmente por qué estos pacientes no se adherían al tratamiento. Es especialmente relevante que los problemas psicológicos que con mayor frecuencia se asociaban con la enfermedad renal, la depre-



Figura 1. Calidad de vida.

sión y la ansiedad, derivaban en actitudes que perjudicaban la eficacia de los tratamientos. Los enfermos renales crónicos no solo se negaban a aceptar la enfermedad, también ofrecían una sólida resistencia a cambiar sus hábitos de vida.

RESTAURAR EL EQUILIBRIO: CALIDAD DE VIDA, ANSIEDAD Y DEPRESIÓN.

Calidad de vida en la poliquistosis renal

Un número importante de estudios han encontrado que las personas consideran que el factor más importante para la felicidad es la salud y que la satisfacción en esta dimensión es uno de los predictores más

fuertes de la satisfacción vital. Su potencial es tan sólido que para muchos autores es el indicador determinante del bienestar objetivo de las personas.

Por consiguiente, dada su importancia, su pérdida o ausencia constituye un momento crucial en la felicidad de una persona enferma. De hecho, la enfermedad produce una ruptura en la vida del paciente, generando un desequilibrio que afecta a todas las áreas de su vida, y que a su vez tendrá consecuencias en la evolución y desarrollo de la propia enfermedad. Si dirigimos la atención hacia las enfermedades crónicas el problema es más serio.

Han encontrado que las personas consideran que el factor más importante para la felicidad es la salud y que la satisfacción en esta dimensión es uno de los predictores más fuertes de la satisfacción vital.

La calidad de vida es, en gran medida, una valoración subjetiva que el paciente hace de las distintas coordenadas físicas, psicológicas, sociales y ambientales que lo rodean en relación con su salud. Las coordenadas físicas abarcan los síntomas de la enfermedad y los efectos secundarios de los tratamientos. Y las coordenadas psicológicas comprenden los desórdenes mentales. Pero también, el entorno del individuo, es decir sus relaciones con el resto de personas y el apoyo social que reciben, y el entorno ambiental que incluye su espacio residencial y hospitalario son determinantes de la calidad de sus reacciones y del ajuste a la enfermedad.

El potencial de estos factores nos obliga a vigilar y medir la calidad de vida con el objeto de planificar una intervención más global al paciente. Esta evaluación debe suponer un marcador muy útil para predecir posibles consecuencias adversas en el transcurso de la enfermedad, y evaluar la eficacia del tratamiento.

La calidad de vida subjetiva de la persona con enfermedad renal crónica depende mucho de la incidencia de trastornos psicológicos como la ansiedad y la depresión que además

tienen una alta prevalencia en esta enfermedad.

Ansiedad en la poliquistosis renal

Las personas con enfermedades crónicas están sometidas a más situaciones amenazantes que la población normal. **Sobre todo quienes manifiestan trastornos más sintomáticos, quienes padecen enfermedades que requieren de tratamientos que incluyen elementos aversivos y, en general, en todos aquellos pacientes que deben aceptar cambios en su estilo de vida.** Este horizonte de situaciones inciertas típico de las enfermedades renales crónicas propician una incómoda sensación de amenaza y estas amenazas se advierten desde las etapas iniciales de la enfermedad cuando se recibe el diagnóstico y posteriormente cuando se produce el fallo renal y se empieza el tratamiento en diálisis. **Reducir los niveles de ansiedad en las personas que sufren de enfermedad crónica tiene importantes consecuencias a nivel de bienestar individual, lo que a su vez repercute en el bienestar del personal sanitario que lo rodea.** Pero, la ansiedad también repercute en la evolución y desarrollo de la enfermedad.

Un factor que desempeña un rol importante en la ansiedad de los pacientes es el ambiente familiar. En este sentido cuanto mayor es el apoyo familiar percibido, mayor será el grado de ajuste psicológico del paciente. Pero esta relación también funciona a la inversa y el psicólogo debe estar atento a posibles relaciones disfuncionales. Esto es así porque un ambiente familiar que apoya al enfermo es una fuente importante de bienestar y ajuste personal.

La magnitud de la ansiedad como respuesta a las fuentes de estrés presentes a lo largo de la enfermedad renal crónica está modulada por las características de la persona y del medio en el que se desenvuelve, la evolución de la enfermedad y el momento en el que se realiza la evaluación.

Las personas con enfermedades crónicas están sometidas a más situaciones amenazantes que la población normal.



Figura 2. Ansiedad como respuesta al estrés.

Depresión en la enfermedad renal crónica

El segundo aspecto psicológico importante a considerar, la depresión, se asocia con la emergencia de un sentimiento de pérdida que tiene un claro efecto en la evolución y desarrollo de las enfermedades crónicas. Este efecto se manifiesta en la disminución de las conductas de autocuidado, una defectuosa adherencia al tratamiento, cierta indolencia en el cumplimiento de la dieta, del estado inmunológico e incluso a través de dinámicas familiares y conyugales anómalas. Todo ello, son indicadores

que maximizan la asociación entre depresión y mortalidad en pacientes con enfermedades crónicas.

Numerosas investigaciones ponen de manifiesto lo importante que es la terapia psicológica para prevenir y mejorar las complicaciones de la enfermedad renal crónica en los pacientes con problemas psicológicos como lo son los trastornos de ansiedad o del estado de ánimo. Así, puntuaciones bajas en percepción de bienestar y depresión están relacionados con un peor estado

nutricional, anemia, con una función renal disminuida y con tasas más elevadas de hospitalizaciones. Además, índices más elevados en depresión son por sí solos predictivos de un elevado riesgo de peritonitis, debido probablemente a la disminución de las conductas de autocuidado y a una disminución de las defensas inmunitarias.

A los factores ya comentados hay que añadir otros elementos que ayudan a explicar los síntomas depresivos en las personas con fallo renal. Estos son, la medicación usada, el es-

trés asociado a la enfermedad, la hospitalización, las infecciones concomitantes, o simplemente el hecho de no encontrarse bien. Con todo ello, la depresión, la desesperanza y la percepción de la enfermedad empeoran la calidad de vida de los pacientes en tratamiento sustitutivo de la función renal, todo ello altera significativamente la labor terapéutica de los expertos en nefrología.

UN RETO: EL CONSEJO GENÉTICO.

El consejo genético es un área especialmente adecuado para aplicar técnicas psicológicas. Es un proceso por medio del cual se pretende que una persona o familia comprenda hechos médicos que incluyen el diagnóstico, las causas probables y cómo manejar adecuadamente el problema. Asimismo, ayuda a entender como la herencia contribuye a la enfermedad y advierte del riesgo de que otros parientes lo padezcan. **Supone un desafío psicológico que surge de la interacción entre la genética, la percepción del paciente de la información y la gestión por parte del consejero de las principales emociones que surgen en la consulta.** Además el psicólogo debe orientar al paciente a elegir y

seguir el curso de acción más apropiado teniendo claro los riesgos y las metas familiares.

Al contrario de otras enfermedades que son experimentadas como ajenas a uno mismo, las enfermedades genéticas son experimentadas como parte de la identidad del que la padece.

De esta manera, el paciente no puede atribuir las causas a factores externos y su carga emocional no podrá verse disminuida. Los desórdenes genéticos son percibidos como permanentes, crónicos, enlazados a la familia, estigmatizados y muy complejos. Y, este tipo de trastornos evoca emociones muy fuertes como lo son el miedo, la lástima y el sentimiento de culpabilidad por traspasar la enfermedad a la descendencia.

Este panorama de carga psicológica implica que el consejo genético y la forma de abordarlo es crucial para manejar de manera eficaz la poliquistosis renal y otras enfermedades genéticas en general. Estas consideraciones hacen imprescindible que el psicólogo forme parte del consejo genético para llevar a cabo con éxito el tratamiento multidisciplinar de la poliquistosis renal.

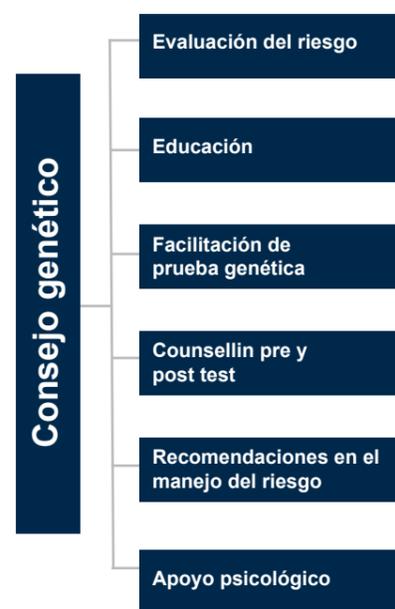


Figura 3. Competencias del psicólogo en el consejo genético.

Los desórdenes genéticos son percibidos como permanentes, crónicos, enlazados a la familia, estigmatizados y muy complejos.



ALGUNAS PINCELADAS.

La poliquistosis tienen un impacto en la calidad de vida del paciente que es aún mayor cuando el paciente padece trastornos psicológicos como la ansiedad y la depresión. Esta alteración en el mundo psicológico del paciente agrava las complicaciones de la enfermedad renal crónica, y además acelera la progresión de la enfermedad pudiendo incluso disminuir la esperanza de vida de las personas que la padecen.

En el curso de la enfermedad, el deterioro funcional del paciente va acompañado de cambios fisiológicos, emocionales, sociales y económicos que de no ser atendidos generan consecuencias desagradables en la vida de quien vive esta situación.

La terapia psicológica y el consejo genético en este contexto, incluyendo no solo al paciente sino a su familia, podrían mejorar el bienestar subjetivo de las personas con poliquistosis renal. Todo ello reduciría las complicaciones de la enfermedad a través de una mejor adherencia al tratamiento, cumplimiento de las restricciones dietéticas, aumento de las conductas de autocuidado entre otras. En última instancia, la figura del



psicólogo integrado dentro de un equipo multidisciplinar en los servicios de nefrología podría ayudar a incrementar la esperanza de vida y la calidad de esos años vividos en los pacientes que sufren de enfermedades renales crónicas, reduciendo además los costes asociados a la enfermedad.

Todo ello adquiere mayor relevancia si tenemos en cuenta los datos actuales que indican que el número de enfermedades renales aumentará debido fundamentalmente al envejecimiento de la población. Este aumento puede producir

un colapso en las unidades de diálisis, que en la actualidad empiezan a estar masificadas. Ello puede contribuir a un aumento en la lista de espera de trasplante. El envejecimiento de la población producirá también un descenso en la calidad de los donantes.

El grupo de investigación HIRICARE (Hipertensión, Riesgo Cardiovascular y Renal), con sede en la Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, desarrolla una de sus líneas de trabajo en torno a la Poliquistosis Renal Autosómi-

ca Dominante, la tercera enfermedad renal por prevalencia más importante en nuestras CCAA y en España.

Nuestra sensibilización para con estos pacientes y sus familiares nos ha llevado en los últimos años a hacer hincapié en los estudios genéticos de esta enfermedad y en evaluar la calidad de vida y posibles problemas psicológicos que pudieran presentar agravando las consecuencias de la enfermedad.



El número de enfermedades renales aumentará debido fundamentalmente al envejecimiento de la población.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Pérez-Domínguez TS, Rodríguez-Pérez A, García-Bello MA, Buset Ríos N, et al. Avances en Psiconefrología: Poliquistosis renal autosómica Dominante y calidad de vida. Nefrología 2011 (In press).
2. Pérez-Domínguez TS, Rodríguez-Pérez A, García-Bello MA, Buset Ríos N, et al. Avances en Psiconefrología: Poliquistosis renal autosómica Dominante, ansiedad y depresión. Nefrología 2011 (In press).
3. Levenson J, Glocheski S. Psychological factors affecting end-stage renal disease. Psychosomatics 1991;32(4):382-389.
4. Perlman RL, Finkelstein FO, Liu L, Roys E, et al. Quality of life in chronic kidney disease (CKD): a cross-sectional analysis in the Renal Research Institute-CKD study. Am J Kidney Dis 2005;45(4):658-66.
5. Kimmel PL, Peterson RA. Depression in end stage renal disease patients: Tools, correlates, outcomes and needs. Semin Dial 2005;18:91-97.
6. Kimmel PL. Depression in patients with chronic kidney disease: what we know and what we need to know? J Psychosom Res 2002; 53(4):951-956.
7. Shilp S. Genetic counseling: a developing area of interest for psychologists. American Psychological Association 1996; 27(5): 475-486.
8. Levant RF, Reed GM, Ragusea SA, DiCowden M, Murphy MJ et al. Envisioning and accessing new roles for professional psychology. Professional Psychology: Research and practice 2001; 32(1): 79-87.
9. Mc-Conkie-Rosell A, Sullivan AJ. Genetic counseling-stress, coping and the empowerment perspective. J Genet Counsel 1999; 8(6): 345-357.

Novedades en www.airg-e.org

Coincidiendo con la sexta jornada de la asociación y en el marco de la reciente renovación de la página web (www.airg-e.org) en fecha próxima estarán disponibles, en ella, los archivos de audio de las diversas ponencias de la pasada jornada, así como la batería de preguntas a que respondieron los doctores en el taller de poliquistosis.

La intención de la asociación es la de facilitar el acceso a esta información por parte de aquellas personas y asociados que no pudieron asistir en su momento o aquellas que habiendo asistido puedan tener interés en volver a escuchar alguno de los fragmentos.

Como muestra, transcribimos a continuación una de las preguntas del citado taller.

Beber agua, ¿Cuánta y cómo?

Víctor Martínez – Bueno, una pregunta buena, pero un poco complicada de responder. Se supone que, según la enfermedad, hay teorías que según cuanto más agua se bebe se nivela la vasopresina y parece beneficioso. En teoría se tiene que beber, más bien, bastante agua pero tampoco estar todo el día bebiendo agua sin hacer otra cosa. Si hay una enfermedad con poliuria como hemos visto también como la nefronoptosis, pues también hay que beber más agua. **Pues sí, hay que beber agua.**

Roser Torra – La verdad es que hasta hace poco, a mí, si me preguntaba alguien con poliquistosis si tenía que beber mucho, le decía que, pues bueno, lo que tenga sed. Y esto es relativamente nuevo. O sea, que a raíz de lo del Tolvaptan, se ha deducido que bebiendo mucho, bueno, que bebiendo bastante, puede que haga la misma acción que el Tolvaptan. Lo que pasa es que esto es una teoría. El cuánto se tiene que beber para llegar a hacer la misma acción que un fármaco, pues igual estamos hablando de muchos litros al día. Pero bueno, a falta de un estudio, que se va a hacer, no es mala cosa beber lo que uno pueda con cierta lógica. **No vamos a hincharnos de agua y luego toda la noche sin poder dormir, levantándonos. Pero bueno, así como antes decíamos “beba lo que tenga sed”, pues ahora “beba un poco más de lo que tenga sed”.**

Bueno, pues que teóricamente el agua inhibe la hormona antidiurética. Porque claro, si tú vas bebiendo, lo tienes que orinar. Entonces la hormona antidiurética, que es la vasopresina, está frenada. Y si está frenada es como si le hubieses dado el medicamento ese, el antagonista del receptor de la vasopresina. Haría el mismo efecto. Lo que acaba pasando es que esa hormona está frenada, y si está frenada, el AMP cíclico dentro de la célula disminuye.

Exacto, teóricamente eso es lo que se ha visto en un modelo animal, como siempre en ratones, que forzándolos a beber mucho, la poliquistosis iba más despacio que en los que bebían normal. Pero bueno, se está estudiando.

Esclerosis Tuberosa

1. INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Tuberosa (ET) es una enfermedad rara de origen genético consistente en el crecimiento de tumores benignos (hamartomas), y malformaciones en uno o varios órganos: piel, cerebro, riñones, corazón, ojos, pulmones, dientes, etc.

La afectación es muy variable, desde únicamente pequeñas alteraciones cutáneas hasta retraso mental importante y problemas en múltiples órganos. (este fenómeno se denomina “expresividad variable”).

2. ETIOPATOGENIA

El origen de la enfermedad radica en la alteración de unos genes (TSC1 o TSC2) que contienen información para la creación de unas proteínas que controlan el crecimiento adecuado de las células.

Normalmente, la división de las células está controlada de una manera estricta. Se crean nuevas células para reemplazar las viejas o para desempeñar nuevas funciones. Las células que están dañadas o que ya no se necesitan mueren para dar paso a las células de reemplazo sanas. Si se altera el equilibrio de división y muerte celular, se puede formar un tumor.

Estos genes, al ser anómalos, no regulan el desarrollo correcto de las células y, por tanto, existe tendencia a la aparición de células aumentadas de tamaño (tumores benignos) que no cumplen bien su función para constituir un órgano maduro y sano.

Es como si se perdiera el control del director de una orquesta y cada músico tocara su instrumento sin tener en cuenta los demás.

La ET se hereda de forma autosómica dominante, es decir, si uno de los progenitores presenta la alteración genética, cada hijo tiene el 50% de posibilidades de heredar la enfermedad. Esto no significa que la mitad de la descendencia la

herede y la otra no, sino que cada hijo, de manera independiente, puede heredarla con un 50% de probabilidad.

A pesar de ser una enfermedad hereditaria, aproximadamente el 60% de los casos son esporádicos, es decir, de aparición espontánea, sin que ninguno de los progenitores tengan la enfermedad. Esto se debe a que aparecen nuevos errores (mutaciones) en los genes de las células germinales que formarán el nuevo embrión (óvulo o espermatozoide).

Actualmente hay disponibilidad de pruebas de ADN para cualquiera de los dos genes (TSC1 o TSC2) que pueden causar esta enfermedad.

Si uno de los progenitores presenta la alteración genética, cada hijo tiene el 50% de posibilidades de heredar la enfermedad.

3. CLÍNICA

Esta enfermedad es una de un grupo de enfermedades llamadas **síndromes neurocutáneos** puesto que las principales alteraciones abarcan la piel y el cerebro pero también pueden existir alteraciones en otros órganos (riñón, corazón, pulmón etc).

Las lesiones cutáneas principales son :

- Áreas de piel que son blancas (debido a falta de pigmento) y que tienen aspecto ya sea de hoja de fresno o confetti
- Parches rojos en la cara que contienen muchos vasos sanguíneos (adenoma sebáceo)
- Parches de piel elevados con una textura de cáscara de naranja (manchas con textura de papel de lija), con frecuencia en la espalda

La lesión cerebral más importante es la presencia de tumores en la corteza cerebral (tubers corticales) que originan:

- Retrasos en el desarrollo
- Retraso mental
- Crisis epilépticas

Las alteraciones que se producen en el riñón se deben a la formación de lesiones con

grasa, músculo liso y vasos sanguíneos tortuosos que tienen mucho riesgo de sangrar (angiomiolipomas) o bien de comprimir el tejido renal sano; asimismo en el pulmón pueden existir unas lesiones (linfangioleiomiomatosis) que presionan el tejido pulmonar sano y que pueden ocasionar falta de oxigenación (insuficiencia respiratoria).

Los síntomas de la esclerosis tuberosa varían de una persona a otra. Algunas personas tienen inteligencia normal y no presentan convulsiones ni crisis epilépticas; mientras que otras tienen discapacidades intelectuales o crisis epilépticas difíciles de controlar.

4. PERSPECTIVAS DE TRATAMIENTO

Desafortunadamente, no existe cura para la esclerosis tuberosa y debido a que la enfermedad puede diferir de una persona a otra, el tratamiento se basa en los síntomas que esta enfermedad provoca.

Recientemente numerosas investigaciones han permitido realizar ensayos clínicos con tratamientos farmacológicos (inhibidores de m-TOR como la Rapamicina o el Everólimus) basados en frenar el

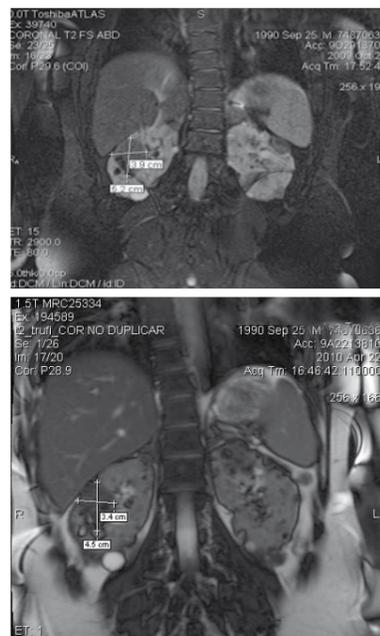


Figura 1. Diagnóstico genético prenatal de una familia con poliquistosis renal autosómica recesiva. El análisis indirecto permitió identificar los haplotipos de riesgo materno y paterno ligados a la enfermedad. En esta familia ambos haplotipos de riesgo son idénticos (representados por la barra negra) lo que indica que podría existir consanguinidad entre los padres. El análisis directo permitió identificar una mutación nonsense [cambio de aminoácido leucina (Leu=TAA) a codón stop (TGA)] en el gen PKHD1.

control desmesurado de las células, lo que permitiría estabilizar las lesiones existentes y en algunos casos que éstas se volvieran más pequeñas.

Es como si se lograra coordinar al director de orquesta y que cada músico tocara su instrumento en sintonía con los demás.

Se abre de este modo una perspectiva de futuro para abarcar el tratamiento de la enfermedad más allá de los síntomas que origina puesto que éste actuaría en todos los órganos alterados.

Las principales alteraciones abarcan la piel y el cerebro pero también pueden existir alteraciones en otros órganos.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Crino PB, Nathanson KL, Petri Henske E. The tuberous sclerosis complex, 2006; NEJM 355: 1345-1356.
2. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR et al. Efficacy and safety of Sirolimus for angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex and linfangioleiomyomatosis. ASN, San Diego, Nov 2006.
3. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. N Eng J Med, 2008; 358: 140-151.



Figura 2. Disminución del volumen de un angiomiolipoma renal tras 2 años de tratamiento con inhibidores de mTOR.

Un granito de arena online en nombre de mi hijo David (afectado de Síndrome de Lowe): **La Red Social APTIC**

Cuando a mi hijo David (7 años) le diagnosticaron Síndrome de Lowe se me vino el mundo encima. El “guión” de mi vida, y la de mi esposa Lina y mi hija Laura se vio sacudido, y nada, o casi nada, de lo que habíamos preparado (bendita inocencia) parecía tener sentido.

Hace poco leí un artículo de Trueba que decía que los padres de los niños con enfermedades crónicas/raras pensábamos que las actividades de nuestros hijos serían: fútbol, música y natación y acababan siendo logopedia, psicomotricidad y estimulación y eso te hacía ver la vida desde una perspectiva que antes “sabíamos” pero no “sentíamos” que pudiera existir.

Un día en una reunión familiar y ante la pregunta: ¿Y que podemos hacer? Mi abuela me dijo: “quererlo mucho” y eso tan simple, claro y diáfano tenía su sentido hace unos años; pero ahora se puede ir un poco más allá. Se puede avanzar de muchas maneras: formando parte de asociaciones como AIRG, ASLE (Asociación Española Síndrome de Lowe, o FEDER) colaborando con los profesionales, ayudando a otras familias, defendiendo los derechos de los pequeños ante la Administración, y/o aportando competencias profesionales para contribuir a mejorar el conocimiento y manejo de las enfermedades, y eso es lo que empezamos a hacer hace un par de años.



En mi caso la casualidad hizo que yo que me dedicaba a temas de Salud e Internet en un grupo de investigación de la UOC, encontrase una manera de aportar algo, de ayudar, de construir relaciones y compartir conocimientos para el cuidado tanto de David como de cualquier otro niño/a; y por suerte aquella idea inicial ya es una realidad, gracias a l’Espai d’Associacions del Hospital St.Joan de Déu y por ende de todo el Hospital. Así entre varios investigadores (Eulalia, Beni, Noemí) e informáticos(Carlos, Gerardo, David) **construimos una Red Social Online que está a disposición de todos vosotros!**

La red social APTIC “Asociaciones de Pacientes y TIC” (<http://www.redsocialaptic.org>) está dirigida a prestar servicios a asociaciones de pacientes, profesionales y familiares de enfermos pediátricos. **Se trata de una red totalmente gratuita (sin publicidad de ningún tipo), diseñada por el grupo de investigación PSINET de la Universitat Oberta de Catalunya, en colaboración con el Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona, la Fundació TicSalut de la Generalitat de Catalunya y la Fundació eSalut, y el apoyo del Center for Global eHealth Innovation de Toronto (Canadá).**

La red social APTIC “Asociaciones de Pacientes y TIC” está dirigida a prestar servicios a asociaciones de pacientes, profesionales y familiares de enfermos pediátricos.

APTIC no es una plataforma abierta a la que pueda acceder cualquier persona, sino que por su objetivo está dirigido a unos usuarios muy concretos. Para poder adherirse a la misma es necesario cumplimentar un cuestionario con el perfil de cada usuario. Este aspecto asegura a nuestra dinamizadora Begoña Nafría que todas las personas que acceden a la misma se corresponden con el perfil y que no hay otro interés que el de compartir (y en caso contrario la persona es expulsada del grupo)

La dinamización que realiza Begoña, tiene por objetivo acompañar, asesorar y reconducir (en caso necesario) el funcionamiento de la plataforma. La dinamizadora gestiona la creación de nuevas comunidades (se pueden crear comunidades específicas para cada Asociación) y ayuda a los nuevos usuarios a dar sus primeros pasos, para que aprovechen al máximo el caudal de recursos y conocimiento que ya están compartidos en la red.

La dinamización de APTIC permite ofrecer el apoyo continuo y los recursos que los miembros de la red puedan necesitar, potenciando el desarrollo de inteligencia colectiva en un marco de trabajo colaborativo orientado hacia un fin común: que los usuarios también vean satisfechos sus

finés personales en el manejo de la enfermedad y/o condición crónica. APTIC incorpora una evolución desde las redes sociales hacia comunidades de práctica online dinamizadas, constituida tanto por miembros de asociaciones, como por familiares y profesionales.

La Red Social APTIC tiene un triple objetivo. El principal es contribuir a **la mejora de la calidad de vida de usuarios**, favoreciendo compartir tanto conocimientos e información como vivencias emocionales. El segundo es constituirse como un **repositorio de conocimiento y punto de encuentro para distintos profesionales**, que a su vez actúan como prescriptores de la red y de los recursos que encuentran en APTIC entre los usuarios que atienden. Y el tercero es la propia **evaluación de la red social con fines de investigación**; esto es, evaluar el efecto de la participación de los usuarios en relación a distintas variables psicológicas como: la percepción de calidad de vida, percepción de autoeficacia, empoderamiento y percepción de apoyo social entre otras.

Cualquier persona interesada en acceder puede enviar una petición via e-mail, a la dirección dinamizadora@redsociaaptic.org indicando el interés en acceder



a la red social APTIC. Con posterioridad se recibirá el link para cumplimentar un cuestionario básico de acceso, en el que se solicita mediante cinco preguntas el interés por participar en la comunidad. Una vez cumplimentado, se autoriza el acceso, proporcionando las claves para hacer uso de la plataforma: usuario y contraseña.

¡Te esperamos en APTIC!

PSINET
 (Grupo de Investigación Psicología de la Salud y Red de la Universitat Oberta de Catalunya)
http://in3.uoc.edu/opencms/opencms/webs/grups_de_recerca/psinet/ES/

La dinamización de APTIC permite ofrecer el apoyo continuo y los recursos que los miembros de la red puedan necesitar.

VII

jornada anual de la AIRG España

19 de Noviembre de 2011
Asociación para la Información
y la Investigación de las Enfer-
medades Renales Genéticas.
(Jornada para pacientes, familiares y amigos)

9.30 h. **Recogida de Documentación**

9.40 h. **Bienvenida**
M. Carmen Caballero, presidenta AIRG-E.

Ponencias

Moderación: **Dra. Anna Vila, H Sant Joan de Déu, Barcelona.**

9.45 h. **Estructura y funcionamiento del riñón sano.**
Dr. Alvaro Madrid, H Materno infantil Valle de Hebrón, Barcelona.

10.15 h. **La poliquistosis renal autosómica dominante en la infancia**
Dra. Glòria Fraga, H Sant Pau, Barcelona.

10.45 h. **Qué hay de nuevo en el Sd hemolítico urémico atípico y en la cistinosis?**
Dr. Patrick Niaudet, H Nêcker, Paris.

11.15 h. **Orphanet: El portal de información de referencia en enfermedades raras y medicamentos huérfanos en Europa.**
Martín Arlés, M^a Elena Mateo, Documentalistas científicos de Orphanet España.

11.30 h. Café, gentileza de Novartis.

Moderación: Dr. Mario Espinosa, H Reina Sofia, Córdoba.

12.00 h. **Novedades terapéuticas en las enfermedades renales hereditarias.**
Dra. Roser Torra, Fundació Puigvert, Barcelona.

12.30 h. **Manifestaciones extrarenales en la poliquistosis renal autosómica dominante.**
Dra. Judith Martins, H Getafe, Madrid.

13.00 h. **Enfermedades minoritarias. Centros de referencia.**
Elisa Segarra. CatSalut.

13.30 h. Comida, gentileza de Novartis.

Talleres

14.30 h. **Cistinosis, poliquistosis dominante, poliquistosis recesiva, síndrome nefrótico, esclerosis tuberosa, Alport, Fabry, etc.**
Coloquio entre ponentes y asistentes
Dres. A. Vila, A. Madrid, G. Fraga, P. Niaudet, M. Espinosa, R. Torra, J. Martins.

16.00 h. **Asamblea de socios.**

16.30 h. **Clausura de la Jornada:** Lourdes Sanz, secretaria AIRG-E.

Inscripciones

info@airg-e.org - airg@airg-e.org

690302872 - 626684616 - 933704968



Auditorio Novartis, Gran Vía Corts Catalanes, 764, 08013 Barcelona.
www.airg-e.org



¿Quieres colaborar?

www.airg-e.org

Me gustaría adherirme a AIRG-E en calidad de SOCIO y colaborar económicamente de la siguiente manera:

Ponga una X donde proceda.

Cuota mínima anual de 50€

Aportación voluntaria de ____€ anuales

Mis datos personales son los siguientes:

Nombre: Apellidos:

Dirección: Población: C.P:

Provincia: Teléfono: Email:

Domiciliación bancaria:

ENTIDAD **OFICINA** **CONTROL** **NÚMERO DE CUENTA**
□□□□ □□□□ □□ □□□□□□□□□□

Le agradecemos nos indique enfermedad: _____

DNI y Firma:

Afectado: SI NO

AIRG
España

AIRG
España

Asociación para la información y la
investigación de las enfermedades
renales genéticas

www.airg-e.org

AGRADECIMIENTOS:



Otsuka

www.otsuka.es