



**¿Terapia celular para el síndrome de Alport?**

**Poliquistosis Renal e Inhibidores mTOR**

**Nefronoptosis: el problema está en los cilios**

**Enfermedad Medular Quística/Nefropatía Hiperuricémica Intersticial Familiar**

# 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 re-  
nales 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 pacien-  
tes, 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 investiga-  
ción 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 Alberto Ortiz, Fundación  
Jiménez Díaz. Madrid • Dr. Alfonso Pérez,  
Hospital General Universitario. Valencia • Dr.  
Evaristo Fernández, Hospital Universi-  
tario. Puerto Real. Cádiz • Dra. Gema Ari-  
ceta, Hospital Cruces. Baracaldo • Dr. Gui-  
llem Pintos, Hospital Germans Trias i Pujol.  
Badalona • Dra. Isabel Martínez, Hospital  
de Galdakano. Vizcaya • Dr. J. Antonio Ca-  
macho, Hospital Sant Joan de Déu. Barcelo-  
na • Dr. J.L. Nieto, Hospital Maternoinfantil  
Valle Hebrón. Barcelona • Dr. José Ballarín,  
Fundació Puigvert. Barcelona • Dr. José Car-  
los Rodríguez, Hospital Dr. Negrín. Las Pal-  
mas de Gran Canaria • Dra Judith Martins,  
Hospital Universitario de Getafe • Dra. Mer-  
cedes Navarro, Hospital Maternoinfantil La  
Paz. Madrid • Dr. Ramón Vilalta, Hospital  
Maternoinfantil Valle Hebrón. Barcelona • Dr.  
Serafín Málaga, Hospital Central de Astu-  
rias. Oviedo • Dr Víctor Martínez, Hos-  
pital Reina Sofía, Murcia • Dr. Xose Lens,  
Hospital Clínico. Santiago de Compostela •

#### Junta Directiva:

**Presidente:** M. Carmen Caballero • **Vice-  
presidente:** Javier Casado • **Secretaria:**  
Lourdes Sanz • **Tesorero:** Conrad Llovera  
• **Vocales:** Àngels Pelaó, Ignasi Miquel, Jo-  
sep Lluís Llige, Lidia Subirats, Luis Martínez,  
Montserrat Bou, Naval Espasa, Nuria Miranda  
y Rosa María Segares. **Delegación en Ma-  
drid:** Sofía Guerra.

Diseño & maquetación: Anaïs Pont • Dirección  
de Arte: Joan Gallifa • Edición: BcnScience. S. L.

## índice

- 05 Editorial.
- 06 Nefronoptisis: el problema está en los cilios.
- 10 Enfermedad Medular Quística/Nefropatía Hiperuricemica  
Interstitial Familiar.
- 14 ¿Terapia celular para el Síndrome de Alport?
- 18 Poliquisitis Renal e Inhibidores mTOR.
- 21 6th International Cystinosis Conference, 23 - 26 September 2010.
- 24 VI Jornada Anual de la AIRG-España.
- 26 Consultas sobre Nefropatías Hereditarias.





Para esta nueva edición de nuestra revista, había mucho material y artículos a seleccionar, pero si algo estaba claro eso era que este número iría dedicado a Ramón Quintilla, nuestro querido presidente que falleció el pasado 28 de Febrero de 2010.

Ramón era el alma de nuestra asociación, su aportación fue fundamental para su creación, los inicios fueron duros pero con su empeño, entusiasmo, esfuerzo y trabajo logró, junto con el resto de la Junta Directiva, redactar estatutos, realizar trámites aquí y allá, y así iniciar la andadura de la AIRG-España, gracias a su afán y perseverancia ahora estamos aquí.

Estamos convencidos de que su deseo era y es el que sigamos adelante, que luchemos día a día, paso a paso, cada uno en la medida de lo posible, para que se investigue cada día más sobre las enfermedades renales genéticas, para que cada vez conozcamos mejor nuestras enfermedades y podamos acceder a un tratamiento.

Estimado Ramón, te queremos, te recordamos y siempre estarás con nosotros.

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

# Nefronoptisis: el problema está en los cilios

La nefronoptisis es una enfermedad renal hereditaria que progresa a una insuficiencia renal terminal, siendo la causa genética más frecuente de iniciar tratamiento renal sustitutivo en las tres primeras décadas de la vida. Se caracteriza por falta de concentración de la orina, poliuria y anemia. En la ecografía los riñones están disminuidos de tamaño y es característico encontrar pequeños quistes entre la corteza y la médula renal, que se observan más claramente en la biopsia renal. En el 10 % de los casos existe afectación en otros órganos: destacando el ojo (retinitis pigmentaria), hígado (fibrosis hepática), cerebro (retardo mental, ataxia cerebelosa) y huesos (alteraciones en los extremos de las falanges con forma de cono). Ante estos datos nos surgen algunas dudas: ¿por qué

se desarrollan quistes renales en ésta y en otras nefropatías hereditarias?, ¿por qué si es una enfermedad renal pueden aparecer alteraciones en más órganos no relacionados con el riñón?

Se han descrito mutaciones en nueve genes (llamados NPHP) que se alteran en la nefronoptisis, originando diferentes subtipos de la enfermedad como la aparición de enfermedad renal terminal en la infancia, juvenil o adolescencia. Estos genes NPHP codifican unas proteínas llamadas nefrocistinas, que se localizan en el cuerpo basal de los cilios de las células del túbulo renal. La mutación más frecuente se da en el 21% de los casos, sobre el gen NPHP-1 que codifica una proteína alterada: la nefrocistina tipo 1.<sup>(1)</sup>

Las últimas investigaciones han demostrado que la patología de la nefronoptisis reside en los cilios, debido a la alteración de las nefrocistinas que forman parte de su estructura. Los cilios son unas prolongaciones digitales de la membrana que se localizan en el extremo de algunas células. Están formados por un cuerpo basal o centriolo, a partir del que se ensamblan una serie de proteínas, que a modo de ladrillos se disponen en largas hileras de nueve parejas constituyendo un cilindro. Toda esta compleja estructura forma un cilio.

Cuando se produce la división celular o mitosis, los dos centriolos (que son unas organelas que se encuentran en todas las células) emigran a cada extremo de la célula formando unos filamentos que sir-

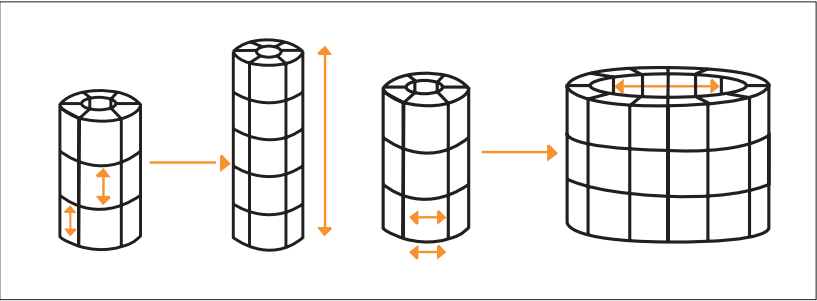
ven de guía, como los raíles de un tren, para dividir dos células hijas a partir de una célula madre. Después se forman los cilios, para ello el centriolo constituye el cuerpo basal y desde él se sintetiza el cilio, que es envuelto por la membrana.

Gracias a este proceso aparece la polaridad celular, es decir, como la célula no sabe orientarse en el espacio, se establecen dos polos: el polo basal donde está el núcleo en contacto con la membrana basal y el polo apical donde están los cilios en contacto con el flujo de orina. Los cilios, en este caso, cumplen una función de brújula indicando a la célula su situación espacial y cómo dividirse siguiendo su eje longitudinal, para que el túbulo renal siga creciendo de forma alargada y conservando, por tanto, su forma tubular.

**La nefronoptisis es una enfermedad renal hereditaria que progresa a una insuficiencia renal terminal, siendo la causa genética más frecuente de iniciar tratamiento renal sustitutivo en las tres primeras décadas de la vida**

Se abre, por fin, un nuevo enfoque de la enfermedad, gracias al cual se están investigando nuevos tratamientos que actúen en la base del problema: el cilio.

En la nefronoptisis se alteran las nefrocistinas, que condicionan un cilio patológico. La célula se desorienta y no sabe en qué dirección tiene que dividirse. Como consecuencia las células del túbulo renal no crecen siguiendo un eje longitudinal sino que pierden su arquitectura alargada y comienzan a crecer en sentido transversal, dilatando el túbulo y formando un quiste renal, como sucede en otras enfermedades renales hereditarias<sup>(2)</sup>. Para entender mejor este concepto se representa el siguiente dibujo:

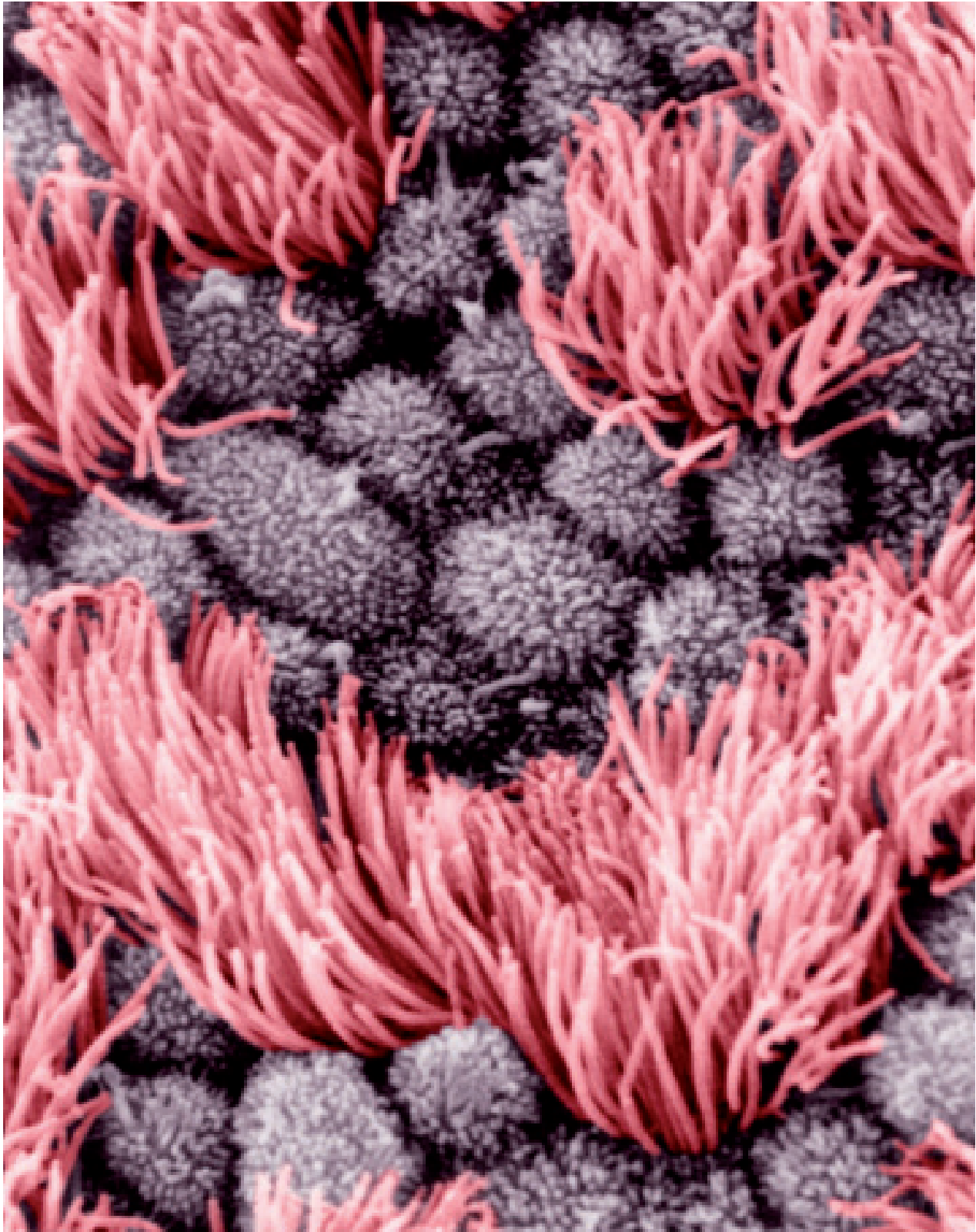


La afectación de otros órganos se debe a que en éstos también existen células con cilios. Otra de las funciones de los cilios es informar a la célula de los estímulos del ex-

terior, sirviendo como receptores. Por ejemplo en la retina existen unos cilios en los fotorreceptores que se activan con la luz y nos permiten la visión. Cuando la mutación aparece en el gen NPHP-5 se altera la nefrocistina tipo 5 que se localiza en el riñón y en los cilios de los fotorreceptores, dando lugar a enfermedad renal terminal y retinitis pigmentaria que puede evolucionar a la ceguera.

Durante los últimos años gracias al mayor conocimiento de la enfermedad y sus mecanismos patogénicos, como se detallan en un artículo de revisión de la nefronoptisis en la revista Journal American Society of Nephrology, se están realizando importantes avances. Nos ha permitido cambiar el concepto de una enfermedad que se caracterizaba por atrofia renal con un diagnóstico por biopsia renal, por el de una enfermedad multiorgánica debida a una alteración de los cilios debido al diagnóstico genético. Se

abre, por fin, un nuevo enfoque de la enfermedad gracias al cual se están investigando nuevos tratamientos que actúen en la base del problema: el cilio.



En la fotografía: Cilio

BIBLIOGRAFÍA:

1. Simms RJ, Eley L, Sayer JA. Nephronophthisis. Eur J Hum Genet. 2009 Apr;17(4):406-16.

2. Hildebrandt F, Attanasio M, Otto E. Nephronophthisis: disease mechanisms of a ciliopathy. J Am Soc Nephrol. 2009 Jan;20(1):23-35. Review of Lowe, with special reference to growth and renal function. N Engl J Med, 1991; 324: 1318-25.



# Enfermedad Medular Quística/ Nefropatía Hiperuricémica Intersticial Familiar

**Se caracteriza principalmente por insuficiencia renal lentamente progresiva, frecuente hiperuricemia y ocasionales quistes medulares**

Esta entidad es una enfermedad renal hereditaria poco frecuente y muy desconocida tanto para los médicos en general como para nefrólogos. Por lo tanto es una enfermedad muy infradiagnosticada. Se hereda de forma autosómica dominante. Es decir cada hijo o hija de un padre o madre afecto tiene el 50% de probabilidades de heredar la enfermedad.

Se caracteriza principalmente por insuficiencia renal lentamente progresiva, frecuente hiperuricemia y ocasionales quistes medulares.

Históricamente se había considerado a esta enfermedad y a la nefronoptosis como una misma entidad pero actualmente la profundización en el conocimiento de las bases genéticas de estas enfermedades ha permitido dis-

cernir perfectamente entre las dos entidades. Los genes que causan la esta enfermedad se han localizado en el cromosoma 1 (MCKD1) y en el cromosoma 16 (MCKD2). El primer gen no ha sido aun identificado pero el gen causante de la MCKD2 es el gen UMOD. Dicho gen codifica para la proteína uromodulina llamada también proteína de Tamm-Horsfall. La función de dicha proteína no es bien conocida pero se cree que esta implicada en el transporte de sal y agua, en la prevención de infecciones urinarias por E Coli, en la inflamación renal y en el desarrollo de litiasis. Las mutaciones en el gen UMOD condicionan una proteína alterada pero no falta de dosis de proteína por lo que se trata de un tipo de enfermedad causada por mutaciones de efecto dominante negativo.



**No existe, de momento, un tratamiento específico para la enfermedad. Se recomienda el tratamiento con Alopurinol con el fin de disminuir el ácido úrico. Se está investigando activamente en esta enfermedad con el fin de profundizar en los mecanismos genéticos y en el tratamiento de la misma**

Clínicamente la enfermedad se caracteriza por insuficiencia renal de muy lenta evolución. De manera que se puede detectar una elevación de creatinina, ya en la adolescencia, sin llegar a la insuficiencia renal terminal hasta los 40-70 años. Se ha estimado el declive del filtrado glomerular en 1.5 a 3 ml/min. por año. Típicamente el sedimento de orina es normal; solo en fases algo avanzadas de insuficiencia renal suele aparecer un cierto grado de proteinuria y puede aparecer microhematuria. La hiperuricemia (ácido úrico alto) es muy frecuente aunque no todos los pacientes lo presentan. Pueden haber o no episodios de gota. La fracción excrecional de ácido úrico suele ser alta. Los pacientes con EMQ suelen tener un leve defecto de concentración renal que no suele condicionar

poliuria (diuresis abundante) ni polidipsia (aumento de la sed). Algunos pacientes con EMQ tienen antecedentes de enuresis nocturna. Es infrecuente la presencia de hipertensión en esta enfermedad salvo en estadios avanzados de insuficiencia renal. No existe un aumento en la frecuencia de infecciones de orina ni en la presencia de litiasis (piedras en el riñón). Los quistes en la zona medular no se encuentran en fases precoces de la enfermedad y solo a veces en fases avanzadas. Por lo tanto no debería usarse la presencia de quistes como criterio diagnóstico. La biopsia renal es muy inespecífica; se detecta fibrosis intersticial, atrofia tubular y en fases avanzadas glomeruloesclerosis. Frecuentemente se diagnostican como nefritis familiar, nefroangioesclerosis o esclerosis glomerular.

Ocasionalmente se pueden observar dilataciones quísticas en la unión córticomedular. Se conoce poco la enfermedad MCKD1 pero se cree que es básicamente como la MCKD2 salvo por una aparente menor prevalencia de hiperuricemia y gota.

Actualmente puede realizarse el diagnóstico genético de MCKD2 mediante detección de mutaciones en el gen UMOD.

No existe, de momento, un tratamiento específico para la enfermedad. Se recomienda el tratamiento con Alopurinol con el fin de disminuir el ácido úrico. Se está investigando activamente en esta enfermedad con el fin de profundizar en los mecanismos genéticos y en el tratamiento de la misma.

## Las enfermedades renales pueden ser hereditarias

**Infórmate**  
**T 690 30 28 72**



## ¿Terapia celular para el **Síndrome de Alport**?

El síndrome de Alport es una patología hereditaria del colágeno IV con manifestaciones fundamentalmente renales, auditivas y oculares. Desde el punto de vista renal la patología se localiza en los glomérulos. En efecto, el colágeno IV es un componente fundamental de la membrana basal glomerular. El colágeno IV de la membrana basal glomerular está formado por varias cadenas de colágeno, en concreto, por trenzas de 3 cadenas de colágeno. Durante el desarrollo embrionario las cadenas de colágeno de estas trenzas son alfa-1 y alfa-2 del colágeno IV. Sin embargo, al finalizar el desarrollo estas cadenas, diseñadas para una estructura embrionaria temporal y con un alto grado de recambio, son sustituidas por las cadenas alfa-3, alfa-4 y alfa-5, que son más resistentes a proteasas y al daño oxidativo y, por lo tanto, ideales para estructuras más definitivas. En el síndrome de Alport las mu-

taciones del gen que codifica cualquiera de estas tres cadenas impide la producción de alguna de ellas. La carencia de un solo tipo de cadena (alfa-3, alfa-4 o alfa-5) impide la formación de la molécula del colágeno IV de la membrana basal adulta, que requiere la presencia de las tres. El resultado es que persiste la conformación embrionario (trenzas de las cadenas alfa-1 y alfa-2 del colágeno IV), lo que causa una lesión progresiva de la membrana basal glomerular que condiciona una nefropatía que llega a requerir diálisis o transplante. El 80% de los casos se debe a mutaciones del gen que codifica la cadena alfa-5 del colágeno IV, ligado a X, por lo que la enfermedad es más grave en varones. En el 20% restante existen mutaciones de los genes que codifica las cadenas alfa-3 o alfa-4 y la enfermedad se hereda de forma autosómica dominante o recesiva.



**El Síndrome de Alport es una patología hereditaria del colágeno IV con manifestaciones fundamentalmente renales, auditivas y oculares**



En la actualidad no existe un tratamiento específico para el daño renal del síndrome de Alport. Sin embargo, un estudio experimental reciente publicado en el Journal of the American Society of Nephrology ofrece esperanzas de nuevas formas de tratamiento en el futuro basadas en la infusión de células portadoras de un gen normal: terapia celular.

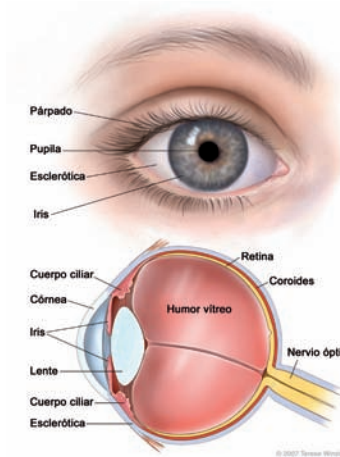
Existen numerosos ejemplos de terapia celular en modelos animales que no siempre son viables en el ser humano por problemas de seguridad. No obstante, poco a poco estos estudios contribuyen a construir una base de conocimiento que facilitará su eventual uso clínico. En la actualidad la única terapia celular basada en células madre es el trasplante de médula ósea, que provee células madres hematopoyéticas.

El hallazgo fundamental del artículo es que la infusión de distintos tipos celulares, desde células madres embrionarias humanas a células murinas de médula ósea e incluso de sangre periférica mejora la función y morfología renal y aumenta la supervivencia en un modelo de síndrome de Alport causado por una deficiencia de la cadena alfa-3 del colágeno IV en ratones. Resulta importante destacar que estos ratones ya tenían una lesión renal establecida. Es decir, no se trata de un tratamiento profiláctico, de utilidad limitada en pacientes, puesto que requiere el diagnóstico presintomático de la enfermedad. Se trata de un tratamiento, que, de progresar en

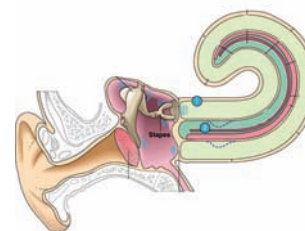


## SÍNDROME DE ALPORT

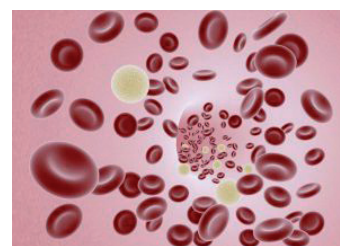
### Alteraciones Oculares



### Sordera Neurosensorial



### Hematuria



### Proteinuria

### Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT) 20-30 años

su desarrollo preclínico y ser eventualmente utilizable en el ser humano, podría beneficiar a pacientes con años de evolución de la enfermedad y con el riñón ya dañado, aunque sin haber llegado a diálisis.

El mecanismo del efecto protector no está claro. Existió evidencia de que algunas células infundidas se incorporaban a los glomérulos dañados y llegaba a constituir un 3% de las células del glomérulo y de que sintetizaban cadena alfa3 normal. Todavía existen preguntas sin responder, como si estén mecanismos adicionales para el efecto beneficios, como la secreción de factores curativos por las células implantadas o por células adyacentes, ya que el número de células incorporadas a los glomérulos es escaso.

Un aspecto adicional es que cuando se emplearon células de ratón, no usaron la irradiación previa del animal enfermo. La irradiación facilita el acceso de las células exógenas, pero tiene una alta morbilidad y sería un obstáculo fundamental para la generalización de este tipo de tratamientos en pacientes.

En resumen el presente estudio es un granito de arena más que nos acerca a un futuro tratamiento de enfermedades hereditarias renales mediante terapia celular. La aplicación clínica de estos hallazgos no es posible todavía en años próximos y tiene que esperar a la progresión en el desarrollo de los aspectos preclínicos, en estudios animales adicionales.

**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. LeBleu V, Sugimoto H, Mundel TM, Gerami-Naini B, Finan E, Miller CA, Gattone VH 2nd, Lu L, Shield CF 3rd, Folkman J, Kalluri R. Stem cell therapies benefit Alport syndrome. J Am Soc Nephrol. 2009 Nov;20(11):2359-70.
2. Wong CJ, Rogers I. Cell therapy for Alport syndrome. J Am Soc Nephrol. 2009 Nov;20(11):2279-81.2010.

# Poliquistosis Renal e Inhibidores mTOR

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es la enfermedad hereditaria renal más frecuente. Se caracteriza por el progresivo crecimiento y desarrollo de quistes renales que destruyen el parénquima funcional. Afecta aproximadamente a una de cada 1.000 - 4.000 personas y es responsable del 8 al 10% de los casos de insuficiencia renal terminal.

Es una enfermedad genéticamente heterogénea. En ella están implicados tres genes diferentes (PKD1 85% de los casos, PKD2 15%). La PQRAD asociada a mutaciones de PKD1, es la forma más grave.

Las proteínas codificadas por PKD1 (poliquistina -1 o PC1) y PKD2 (poliquistina -2 o PC2)

son proteínas asociadas a la membrana celular que actúan como receptores sensoriales y transductores de señales y regulan la proliferación, migración, diferenciación y maduración celular. Las mutaciones de estos genes dan lugar a proteínas defectuosas, que provocan la proliferación incontrolada del tejido y el acumulo de líquido en el interior de los quistes.

La PQRAD es una enfermedad multiorgánica con manifestaciones renales y extrarrenales, derivadas del progresivo desarrollo de quistes renales bilaterales y en ocasiones en otros órganos (Ej. Hígado, poliquistosis hepatorenal).

La progresión de esta enfermedad depende del desarrollo



y crecimiento de los quistes y secundariamente de la ruptura del tejido sano.

No se dispone actualmente de ningún tratamiento específico para su curación, por lo que la diálisis y el trasplante renal son los tratamientos viables cuando se produce insuficiencia renal terminal. En el momento actual, los tratamientos van dirigidos a limitar la morbi-mortalidad de las complicaciones secundarias a la enfermedad (control de la hipertensión arterial, tratamiento del dolor e infecciones urinarias...)

El desarrollo de la insuficiencia renal es muy variable, pero generalmente, cuando empieza a descender la función re-

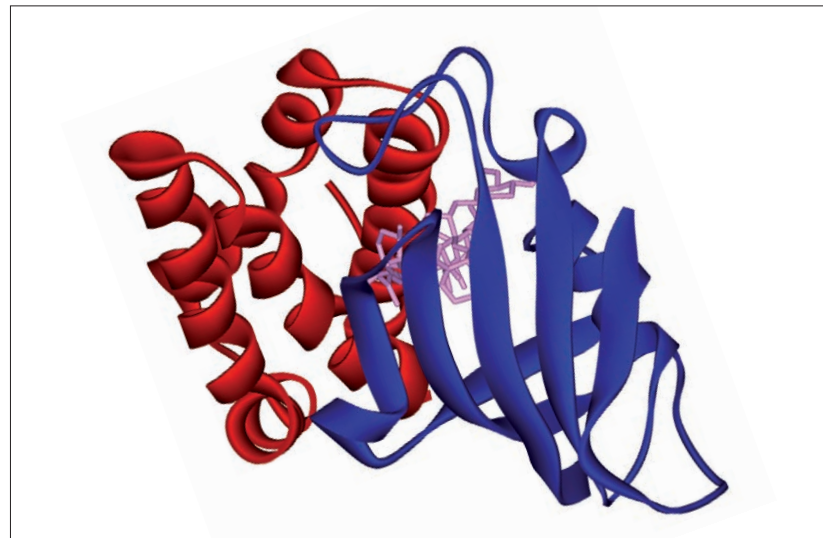
nal, los riñones ya se encuentran muy desestructurados y presentan gran cantidad de quistes. Los resultados del estudio CRISP (consortium for radiologic imaging studies of polycystic disease) demostraron que la tasa de crecimiento del volumen renal es un excelente factor predictivo del deterioro de la función renal. Por este motivo, la mayoría de estudios en marcha, pretenden actuar en fases más tempranas de la enfermedad y tienen como objetivo primario, la reducción del volumen y quistes renales.

Se ha demostrado que la poliquistina 1 interacciona con otra proteína, la tuberina, que a su vez inhibe Rehb (un activador de la enzima M-TOR).

**La Poliquistosis Renal Autosómica Dominante (PQRAD) es la enfermedad hereditaria renal más frecuente. Se caracteriza por el progresivo crecimiento y desarrollo de quistes renales que destruyen el parénquima funcional**



Los inhibidores M-TOR utilizados son: Sirolimus (también conocido como Rapamicina), y su derivado el Everolimus



En la fotografía: Sirolimus

El defecto en la poliquistina conduce a la activación aberrante de la enzima mTOR en las células epiteliales de los túbulos renales. Se cree que la disregulación de la enzima mTOR podría promover la formación y crecimiento de los quistes.

Los inhibidores de mTOR son fármacos inmunosupresores usados con frecuencia en el tratamiento de pacientes trasplantados renales. Actúan inhibiendo de forma específica la enzima M-TOR, de este modo, bloquean la acción de factores de crecimiento necesarios para la activación y proliferación celular. Tienen un efecto anti-proliferativo que podría ser importante en la inhibición del crecimiento de los quistes en PQRAD.

Los inhibidores M-TOR utilizados son: Sirolimus (también

conocido como Rapamicina), y su derivado el Everolimus.

En modelos animales y estudios observacionales se ha demostrado que los inhibidores de la M-TOR son efectivos en la reducción de la quistogénesis renal y en el aumento del volumen renal total. Además en dos estudios retrospectivos de pacientes receptores de trasplante renal con PQRAD, se demostró una reducción significativa en el volumen de los riñones o hígados poliquísticos en pacientes tratados con estos fármacos.

Con los buenos resultados obtenidos en estudios previos y con el objetivo de demostrar la eficacia de los inhibidores mTOR en humanos, se pusieron en marcha hace 4 años dos ensayos clínicos, uno con Everoli-

# 6th International Cystinosis Conference

23 - 26 September 2010

# Italy

Congress Village Ge.Tur. Viale Centrale, 29  
// 33054 Lignano Sabbiadoro (UD) ITALY

More info:

[http://www.quickline.it/docs/REGISTRATION\\_FORM\\_CYSTINOSIS\\_2010.pdf](http://www.quickline.it/docs/REGISTRATION_FORM_CYSTINOSIS_2010.pdf)

\*The Cystinosis Foundation





mus y otro con Sirolimus. Recientemente se han publicado sus resultados.

En el ensayo realizado con Sirolimus se estudiaron 100 pacientes diagnosticados de PQRAD con edades comprendidas entre 18-40 años y crecimiento mayor del 2% en el volumen renal total (medido por resonancia magnética) en un periodo de 6 meses. Se incluyeron pacientes en estadios precoces de insuficiencia renal (Filtrado glomerular > 60 ml/min).

En el realizado con Everolimus se estudiaron 433 pacientes diagnosticados de PQRAD y también estadios precoces de insuficiencia renal.

Lamentablemente los resultados en ambos estudios no fueron los esperados. Sólo en el realizado

con Everolimus se demostró un enlentecimiento del crecimiento renal, sin acompañarse de enlentecimiento en el deterioro de función renal. Estos resultados no concuerdan con los obtenidos en estudios preliminares en modelos animales.

La reducción del crecimiento de los quistes en modelos animales, así como su moderada reducción en humanos hacía pensar que probablemente los inhibidores de mTOR, podían llegar a ser un estrategia terapéutica en combinación con otros fármacos pero los resultados de los estudios recientes lo hacen menos probable.. Probablemente hagan falta nuevos ensayos clínicos para determinar su verdadero efecto sobretodo en fases precoces de la enfermedad.

**Lamentablemente los resultados en ambos estudios no fueron los esperados. Sólo en el realizado con Everolimus se demostró un enlentecimiento del crecimiento renal, sin acompañarse de enlentecimiento en el deterioro de función renal**



#### BIBLIOGRAFÍA:

1. Serra A et al. Sirolimus and Kidney Growth in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. N Engl J Med (2010), Jun 26.
2. Walz G et al. Everolimus in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. N Engl J Med (2010), Jun 26.
3. Serra A, Kistler A, Poster D, Krauer F, Senn O, Riana S, Pavik I, Rentsch K, Regener A, Weishaupt D and Wüthrich R. Safety and tolerability of sirolimus treatment in patients with autosomal dominant polycystic Kidney disease. Nephrol Dial Transplant (2009) 24: 3334-3342.
4. Shillingford J, Piontek K, Germino G, Weimbs T. Rapamycin ameliorates PKD resulting from conditional inactivation of Pkd1. J Am Soc Nephrol 2010. Jan 14.
5. Torres V et al. Prospects for mTOR Inhibitor use in patients with Polycystic Kidney disease and Hamartomatous diseases. Clin J Am Soc Nephrol (2010) 5.

# VI jornada anual de la AIRG España

13 de Noviembre de 2010

Auditorio NOVARTIS, Gran Vía  
Corts Catalanes, 764, BARCELONA

(Jornada para pacientes, familiares y amigos)

9.30 h. **Recogida de Documentación**

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

## Ponencias

Moderación: **Dr. JA Camacho (Barcelona)**

10.00 h. **Seguimiento del niño con enfermedad renal crónica.**  
Dra. Gemma Ariceta (Bilbao)

10.30 h. **Transplante renal en las enfermedades renales hereditarias.**  
Dra. Isabel Zamora (Valencia)

11.00 h. **Enfermedades minoritarias/ Medicamentos huérfanos.**  
Dr. Josep Torrent (Barcelona)

11.30 h. Café

Moderación: **JL Nieto (Barcelona)**

12.00 h. **Estado de los ensayos clínicos en poliquistosis renal.**  
La AIRG-Bélgica Dr. Y. Pirson (Bélgica)

12.30 h. **Nefropatías intersticiales familiares.**  
Dr. Víctor Martínez (Murcia)

13.00 h. Comida

Moderación: **Dra. R. Torra (Barcelona)**

14.00 h. **Comentarios sobre aspectos prácticos en el manejo de las ERH.**  
**Tratamiento de la esclerosis tuberosa con inhibidores de mTOR.**  
Dra. Cristina Cabrera (Barcelona)

**Diagnóstico genético prenatal y preimplantacional.**  
Dra. Elisabet Ars (Barcelona)

## Testimonios

14.45 h. **Video de poliquistosis renal autosómica dominante**  
(Nil Sancho) Trabajo de bachillerato.

## Talleres

15.45 h. Cistinosis, Poliquistosis Dominante, Poliquistosis Recesiva, Sd Nefrótico, Esclerosis Tuberosa, Alport etc...

## Coloquio entre ponentes y asistentes

Dres. Y Pirson, V Martínez, I Zamora, C Cabrera, E Ars, JA Camacho, JL Nieto, G. Pintos, R. Vilalta, E. Lara, A. Madrid, R. Torra, entre otros



# Consultas sobre Nefropatías Hereditarias

01

**(Cuba- La Habana)**

Escribo porque a mi sobrino de 12 años le diagnosticaron en un hallazgo casual Riñones poliquísticos, actualmente va a controles a la Habana por Nefrología con función renal normal. Sé que hay una nueva medicación que está en estudio (Rapamicina) para ello. No le han realizado el estudio genético, creo que no se hace de rutina allá pero en fin no sé el motivo exactamente de por qué no se lo han hecho. El caso es que con la edad que tiene, estamos como es lógico preocupados. Yo sé el pronóstico y la evolución de estos casos, la enfermedad progresa y el tiempo pasa.

**Respuesta:**

No es preocupante que un niño de 12 años se diagnostique de poliquistosis, no implica que tenga que ir mal. Respecto a los tratamientos, están en estudio. Si los resultados fuesen favorables en 4 o 5 años podría haber tratamiento. Lo que intento transmitirle es que de momento ningún paciente con poliquistosis debe recibir ningún tratamiento de estos ya que todavía no han demostrado su eficacia. Pero que dada la edad y el estado de los riñones del niño tienen margen y creo que se beneficiará en un futuro de estos tratamientos. De momento solo le recomendaría llevar una vida sana y ser muy estricto con la tensión arterial. Si se detecta HTA, no dudaría en iniciar fármacos tipo IECA o ARAII.

Supongo que no tiene dudas sobre el diagnóstico y que es una forma dominante y no recesiva. El estudio genético solo estaría indicado en éste caso si hubiesen dudas diagnósticas.

02

**(Hellín-Albacete)**

Tengo 36 años, les escribo porque tengo poliquistosis hepático renal dominante. Fue diagnosticada a raíz de que mi abuela tuviera fiebre y dolor abdominal, al poco de esto inició diálisis. Hace seis años me operaron de una hernia epigástrica y de una umbilical. Actualmente tengo un gran dolor abdominal que me impide llevar una vida diaria normal y dolores de cabeza frecuentes cuando realizo actividad física. Mi función hepática y renal es normal.

He ido al especialista en digestivo, y me ha dicho que tengo gastritis crónica, y hernia de hiato. El nefrólogo de mi ciudad me dice que no puedo hacer nada para mi dolor abdominal, que es por el gran tamaño de mi hígado y que no hay tratamiento alguno. He leído en internet sobre el tratamientos menos agresivos, ya que el trasplante de hígado, por supuesto, ahora no es oportuno. Quisiera encontrar alguna solución, ya que vivir con este dolor abdominal invalidante es muy difícil y no puedo ir a trabajar, cosa que echo de menos. Me gustaría tener un hijo, mi nefrólogo me dice que no lo haga, y quisiera también saber su opinión y los riesgos que puedo correr.

**Respuesta:**

Hemos visto las imágenes y no me extraña que tengas muchas molestias abdominales por el gran tamaño del hígado. Existe un tratamiento para disminuir los quistes hepáticos que consiste en una inyección intramuscular al mes (40 mg de Octeotride). No tiene efectos se-





cundarios considerables. En algunos estudios preliminares ha demostrado ser eficaz pero hay estudio amplios en marcha actualmente para demostrar seguridad y eficacia. Tiene efecto sobre hígado y riñón. El tratamiento es en principio indefinido. Como tú dices lo del trasplante hepático ahora no toca pero es realmente la única solución definitiva. Lo que ocurre es que sacar un órgano que funciona perfectamente y poner otro con la inmunosupresión y riesgo de rechazo pues es algo que solo tú puedes llegar a decidir un día en función de cómo te encuentres.

De cara al embarazo lo veo realmente complicado. El hígado puede empeorar con el cambio hormonal y hay un claro problema de espacio abdominal. En caso de que el tratamiento mejorara algo el hígado con un embarazo igual perderíamos esa mejoría. El hijo tiene el 50% de probabilidades de tener la enfermedad pero como hay tratamientos en desarrollo esperemos que se pueda beneficiar de ellos en caso de tenerlo. Lamentablemente no hay soluciones mágicas y mi recomendación es acostumbrarse a convivir con su hígado e intentar llevar una vida normal en la medida de lo posible. Debería ir a trabajar.

03

**(Murcia)**

Buenos días, mi consulta es sobre el Síndrome de Alport, enfermedad que afecta a varios miembros de mi familia. Mi consulta se refiere a la probabilidad de que mi bebé de dos años tenga la mencionada enfermedad, por tanto, lo que me gustaría que me indicasen es que pruebas serían necesarias hacerle a él o a mí y que informes tendría que presentarles para poder diagnosticarlo.

Como antecedentes en mi familia aparecen tres primos directos míos, un chico y sus dos hermanas, que presentan Síndrome de Alport, el chico ya está con diálisis y en espera urgente de trasplante y sus 2 hermanas presentan sordera al igual que él y distintos problemas que no puedo precisar por no conocer en detalle.

Estoy muy preocupada por mi hijo de 25 meses y necesito confirmar o descartar firmemente la enfermedad en él. Les quedo muy agradecida por la atención prestada y me mantengo a la espera de su respuesta.

**Respuesta:**

El caso que comenta parece un Sd de Alport recesivo pero para confirmarlo necesitaría más datos, la historia clínica completa de sus primos. En caso de ser una herencia autosómica recesiva su hijo no tendría ningún riesgo de padecer la enfermedad. Por otra parte para hacer el estudio genético se precisa la participación de toda la familia.

Tras realizar el estudio genético se diagnosticó de Sd. Alport recesivo por lo que el niño no tiene la enfermedad.

04

**(Zacatecas- México)**

Buenas tardes, soy Nefróloga pediatra y quería comentar el caso de un paciente de 38 años con Insuficiencia Renal Crónica por el diagnóstico de Enfermedad renal poliquística la cual no había dado manifestaciones a temprana edad. Tiene 2 hermanos menores que él, uno con un quiste solitario y el otro 2 quistes. Su padre falleció de insuficiencia renal de causa desconocida.

Ahora el paciente esta angustiado por sus hijos y por la posibilidad de que sean portadores de la enfermedad y me preguntaban la posibilidad de predecir si tendrán o no quistes, yo les sugerí el estudio genético, por tal motivo me atrevo a escribir.

**Respuesta:**

En general se desaconseja determinar si los niños tienen o no la enfermedad al tratarse de una enfermedad de adulto. Si se hacen una ecografía y se descarta la rarísima forma agresiva en niños es suficiente. El motivo es que no hay que hacer nada en especial y que tampoco hay un tratamiento específico en la actualidad.

Respecto al estudio genético debe haber varios afectos y no afectos en la familia, lo cual no parece el caso, pues los hermanos no cumplen criterios y el padre está muerto. De todas maneras no se hace un estudio genético sólo por curiosidad sin ninguna repercusión médica. En cualquier caso si insisten y hay bastantes miembros en la familia es factible hacerlo.

05

(Mendoza-Argentina)

Hola, quisiera preguntarle qué puedo hacer, porque tengo un hijo de 20 años con Síndrome de Alport. En su última revisión tenía proteinuria de 1.268,00 mg/24Hs y Diuresis de 2.950 ml/24hs. En unos días acude a la visita del nefrólogo que me dijo algo de medicarlo. En las consultas realizadas en Argentina me han dicho que no hay nada por hacer con esta enfermedad. ¿Podrían decirme por favor si saben de algo? ¿Se podría hacer algo mediante las células madre en algún lugar? ¿Qué se puede hacer antes de que se deteriore más su riñón?. Quedo a la espera de su respuesta. Gracias

**Respuesta:**

Realmente no hay un tratamiento específico para el Sd de Alport. Lo mejor son los fármacos tipo IECA o ARAII para frenar la pérdida de proteínas. No hay nada a hacer con células madre en la actualidad pero se están investigando tratamientos.

06

(San Fernando-Cádiz)

Me dirijo a ustedes porque estoy en contacto con la Federación Española de Enfermedades Raras y de ahí me remiten a ustedes para solicitarle ayuda e información, con respecto a la enfermedad que padece mi hija de tan solo 15 meses de edad. Mi pequeña ha sido diagnosticada con la Enfermedad de Síndrome de Nail-Patella, también llamada con enfermedad de Fong u onicoosteo-disfrosia familiar. Al parecer esta extraña enfermedad genética

afecta o puede afectar a los riñones, necesitando en edades no muy avanzadas (alrededor de 40-60 años) diálisis e incluso el trasplante de órgano.

En el Hospital donde trataban a mi hija de una patología asociada al síndrome, concretamente la de pie zambo congénito, se dieron cuenta de que carece de ambas rótulas. No tengo referencia alguna sobre este síndrome, solo la información que voy recabando a través de Internet y a través de FEDER. Por ello me dirijo a ustedes, con la esperanza de que pueda informarme un poco al respecto. ¿Hay alguna persona afectada por este Síndrome en la Asicación? ¿Cómo puede afectar este síndrome a los riñones de mi pequeña?

**Respuesta:**

La enfermedad Nail-Patella consiste en una anomalía del colágeno de la membrana basal glomerular que a la larga puede dar problemas renales. Se asocia a la ausencia de rótulas, alteraciones en las uñas, ausencia o hipoplasia de las rótulas, subluxación de codo y afección renal. Se trata de una enfermedad rara o minoritaria. Se hereda de modo autosómico dominante. El gen causante de la enfermedad se encuentra localizado en el cromosoma 9. La nefropatía cursa con proteinuria, asociada o no a hematuria. En algunos casos aparece un síndrome nefrótico completo. En la biopsia renal destaca una GN proliferativa y esclerosante. Alrededor del 25% de los pacientes desarrollan insuficiencia renal progresiva.

Como puede ver no todos los pacientes desarrollan insuficiencia renal. Mi recomendación es que su hija siga controles por el nefrólogo de forma periódica. Es poco probable que tenga problemas renales en la infancia pero no está de más hacer un análisis de orina de vez en cuando para descartar que no pierda proteínas. Lo más lógico sería que si llega a tener problemas renales sea dentro de muchísimos años. Tanto usted como su marido deberían comprobar que no tengan dichas alteraciones pues se trata de una enfermedad hereditaria.





# ¿Quieres colaborar?

[www.airg-e.org](http://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€**

☐ **Aportacion 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                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |

Le agradecemos nos indique enfermedad: \_\_\_\_\_

*DNI y Firma:*

Afectado: SI ☐ NO ☐







[www.airg-e.org](http://www.airg-e.org)

AGRADECIMIENTOS:

genzyme

Shire

NOVARTIS

