

La nefronoptosis es la enfermedad renal hereditaria más frecuente en la infancia, y la principal causa de insuficiencia renal crónica y diálisis en dicha etapa. Aunque su conocimiento ha progresado rápidamente en los últimos años, queda aún mucho por conocer y no tenemos tratamiento específico alguno.

### ¿Qué es la nefronoptosis?

La nefronoptosis es una enfermedad renal caracterizada por alteraciones de los túbulos y el tejido intersticial renal. El defecto primitivo podría ser una anomalía de la constitución bioquímica de la membrana basal que rodea los túbulos.

Cada riñón está constituido por aproximadamente un millón de nefronas (elementos que realizan la función de eliminar el agua y los productos de desecho sobrantes del organismo), repartidas entre un tejido de soporte llamado tejido intersticial. Una nefrona normal es un largo y fino trayecto que empieza por un filtro, el glomérulo, a través del cual se forma la orina. Antes de ser eliminada, la orina circula por los túbulos que continúan al glomérulo, donde sufre algunas modificaciones durante su recorrido. Por ejemplo, los túbulos adaptan las salidas de agua en función de las entradas, y si una persona ingiere poco líquido el riñón normal responde eliminando poca agua (las orinas son concentradas), y si la ingesta de líquido es muy elevada el riñón elimina más cantidad de agua (orinas diluidas). Esta es la llamada función de concentración del riñón.

En la nefronoptosis existe una anomalía de la función de concentración del riñón, eliminando el paciente demasiada agua. De la misma manera, el túbulo regula la concentración de sodio (sal) del organismo, el cual también es eliminado en demasiada cantidad en la nefronoptosis.

Progresivamente todos los elementos del riñón se alteran, y la enfermedad evoluciona hacia la insuficiencia renal crónica.

### Transmisión

Esta es una enfermedad de carácter hereditario que afecta a niños y niñas. Como toda enfermedad hereditaria, está causada por una anomalía en un gen,

llamada mutación. Esta mutación es la misma en todos los afectos de una misma familia, pero las mutaciones suelen ser diferentes entre diferentes familias afectas.

Recordemos que los genes son segmentos de ADN (elemento que contiene la información genética del organismo) situados en los llamados cromosomas. Cada célula de un individuo contiene 23 pares de cromosomas, de los cuales 22 son los llamados autosomas y el par 23 está constituido por los cromosomas sexuales (XX en la mujer y XY en el varón). Cada par de cromosomas contiene uno heredado del padre y otro de la madre.

La nefronoptosis es una enfermedad con herencia autosómica recesiva. Recesiva significa que la anomalía genética debe estar presente en los dos cromosomas que constituyen el par donde se encuentra la anomalía que provoca la enfermedad; por lo tanto, cada uno de los padres era portador de la mutación en uno de los cromosomas de ese par, pero no manifestaba la enfermedad porque el otro cromosoma estaba sano. Para los hijos de esa pareja, el riesgo de que cada hijo que tengan sea afecto es del 25%. Autosómico se refiere a que la anomalía se halla sobre uno de los llamados autosomas.

### Presentación habitual

Los signos renales son insidiosos, llevando habitualmente a un retraso en el diagnóstico. Muchos niños son diagnosticados cuando ya tienen una insuficiencia renal avanzada.

Normalmente en los 2 o 3 primeros años de vida no se objetivan síntomas específicos. Después aparece una poliuria (emisión de cantidades altas de orina) y una polidipsia (necesidad de beber mucho). Estos síntomas están ligados a la disminución progresiva de la capacidad de concentración del riñón. La poliuria se vuelve importante entre los 5 y 8 años. El estudio de la función de concentración del riñón confirma esta diagnóstico.

Paralelamente el desarrollo del niño puede verse afectado, evidenciándose un retraso del crecimiento.

El diagnóstico de nefronoptosis debe ser buscado en un niño pequeño que bebe mucha agua y orina

abundantemente, más aún si su crecimiento no sigue los cauces normales.

Posteriormente aparece la insuficiencia renal, que se acompaña de una pérdida de agua y sodio que puede conllevar problemas severos como pérdida de varios kilos de peso, fiebre, somnolencia,... sobretodo si el niño presenta además problemas digestivos o si por error se le ha prescrito un régimen pobre en sal. La tensión arterial suele ser normal, aunque sí puede existir una anemia acompañando a la insuficiencia renal.

La ecografía renal, a veces normal en los comienzos, muestra unos riñones de densidad aumentada, de tamaño normal o algo disminuido. Pueden hallarse quistes en la médula (parte interna).

Cuando se practica una biopsia renal, ésta muestra alteraciones tubulares y fibrosis del tejido intersticial. Las membranas basales sobre las que se apoyan las células de los túbulos están engrosadas y laminadas.

La evolución es hacia la insuficiencia renal terminal hacia los 12-13 años de media tanto en niños como niñas. A veces la evolución puede ser algo más lenta, llegando a la insuficiencia renal terminal entre los 20 y los 30 años.

A la afectación renal se pueden unir en ocasiones otras manifestaciones, sobre todo oculares, aunque también de los huesos o del hígado.

### Vigilancia y tratamiento

Los niños afectos deben ser controlados periódicamente por un nefrólogo pediátrico. Esta vigilancia comporta la medida de peso y talla, control de tensión arterial, estudio de la función renal, estudio de la concentración urinaria y estudio de la eliminación de sodio por el riñón.

El tratamiento, que comprende el aporte de agua abundante (2-3 litros al día) y suplementos de sodio, puede permitir un crecimiento correcto. Algunos consejos dietéticos y un tratamiento adecuado serán necesarios en función del nivel de insuficiencia renal. La toma de las medidas necesarias en la insuficiencia renal permite mantener a los niños en buen estado físico hasta el momento de la diálisis o el trasplante.

Aun así, no se conoce hoy día ningún tratamiento que frene la progresión hacia la insuficiencia renal. De todas maneras, la progresión inmensa de la diálisis y el trasplante renal han transformado la vida de estos pacientes. Es importante saber que la enfermedad no se reproduce en el riñón trasplantado.

Los enfermos deben también ser controlados por un oftalmólogo.

### **¿Cuál es el papel de los investigadores?**

En el 80% de los casos, el gen donde se encuentra la mutación responsable de la enfermedad está situado en el cromosoma 2. Este gen se denomina NPH1, y ha sido identificado.

Diversos equipos intentan definir las mutaciones en NPH1. En un gran número de familias la anomalía del gen consiste en una gran delección (pérdida de un fragmento importante del gen), pero existen otro tipo de mutaciones. También se intenta relacionar el tipo de mutación con la afectación extrarenal de la enfermedad.

Recientemente se han descrito 4 genes más implicados en distintas formas de esta enfermedad.

Por último también se investiga sobre cuales pueden ser las anomalías constitucionales de las membranas de los túbulos y cuales son los mecanismos que conducen desde la alteración del gen a los cambios de la membrana basal tubular.

### **¿Qué aporta la genética a los pacientes y familiares?**

Reconocer la gran delección en el gen NPH1 en una familia permite, a la pareja que lo desee, el acceder a un diagnóstico prenatal si ya han tenido un niño afecto.

El estudio genético también permite conocer si tienen la enfermedad los hermanos o hermanas de un primer niño afecto sin necesidad de recurrir a la biopsia renal.

# **NEFRONOPTISIS**